

BILAGA I

**LÄKEMEDLENS NAMN, LÄKEMEDELSFORMER, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT, INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR
FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA OCH NORGE OCH ISLAND**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>	1.1.1
Österrike	Pharmacia Austria Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien Österrike	Celebrex 100 mg Hartkapseln	100 mg	Kapsel, hård	Oral användning	
Österrike	Pharmacia Austria Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien Österrike	Celebrex 200 mg Hartkapseln	200 mg	Kapsel, hård	Oral användning	
Österrike	Pharmacia Austria Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien Österrike	Solexa 100 mg Hartkapseln	100 mg	Kapsel, hård	Oral användning	
Österrike	Pharmacia Austria Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien Österrike	Solexa 200 mg Hartkapseln	200 mg	Kapsel, hård	Oral användning	
Belgien	Pharmacia Twin Squares Culliganllaan, 1 c B-1831 DIEGEM Belgien	Celebrex	100 mg	Kapsel, hård	Oral användning	
Belgien	Pharmacia Twin Squares Culliganllaan, 1 c B-1831 DIEGEM Belgien	Celebrex	200 mg	Kapsel, hård	Oral användning	
Belgien	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgien	Solexa	100 mg	Kapsel, hård	Oral användning	
Belgien	Pharmacia S.A.	Solexa	200 mg	Kapsel, hård	Oral användning	

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
	Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgien				
Danmark	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Danmark	Celebra	100 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Danmark	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Danmark	Celebra	200 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Danmark	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Danmark	Solexa	100 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Danmark	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Danmark	Solexa	200 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Finland	Pharmacia Oy P.O Box 45 02601 ESPOO FINLAND	Celebra	100 mg	Kapsel hård	Oral användning
Finland	Pharmacia Oy P.O Box 45 02601 ESPOO FINLAND	Celebra	200 mg	Kapsel hård	Oral användning
Finland	Pharmacia Oy P.O Box 45	Solexa	100 mg	Kapsel hård	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
	02601 ESPOO FINLAND				
Finland	Pharmacia Oy P.O Box 45 02601 ESPOO FINLAND	Solexa	200 mg	Kapsel hård	Oral användning
Frankrike	PHARMACIA SAS 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT Frankrike	Celebrex	100 mg	Kapsel	Oral användning
Frankrike	PHARMACIA SAS 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT Frankrike	Celebrex	200 mg	Kapsel	Oral användning
Frankrike	CARDEL 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT Frankrike	Solexa	100 mg	Kapsel	Oral användning
Frankrike	CARDEL 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT Frankrike	Solexa	200 mg	Kapsel	Oral användning
Tyskland	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen Tyskland	Celebra 100 mg Hartkapseln	100	Kapsel hård	Oral användning
Tyskland	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen	Celebra 200 mg Hartkapseln	200	Kapsel hård	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
	Tyskland				
Tyskland	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen Tyskland	Celebrex 100 mg Hartkapseln	100	Kapsel hård	Oral användning
Tyskland	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen Tyskland	Celebrex 200 mg Hartkapseln	200	Kapsel hård	Oral användning
Grekland	Pfizer Hellas AE 5 Alketou St 116 33 Athens Grekland	Aclarex	100 mg	Kapsel hård	Oral användning
Grekland	Pfizer Hellas AE 5 Alketou St 116 33 Athens Grekland	Aclarex	200 mg	Kapsel hård	Oral användning
Grekland	Pharmacia hellas 2 Kalavriton 145 62 Nea kifisia Athens Grekland	Celebrex	100 mg	Kapsel hård	Oral användning
Grekland	Pharmacia hellas 2 Kalavriton 145 62 Nea kifisia Athens Grekland	Celebrex	200 mg	Kapsel hård	Oral användning
Irland	Monsanto Plc PO Box 53	Celebrex	100 mg	Kapsel hård	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
	Lane End Road High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL Förenade kungariket				
Irland	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL Förenade kungariket	Celebrex	200 mg	Kapsel hård	Oral användning
Irland	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road, High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL Förenade kungariket	Solexa	100 mg	Kapsel hård	Oral användning
Irland	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL Förenade kungariket	Solexa	200 mg	Kapsel hård	Oral användning
Italien	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italien	Artilog	100 mg	Kapsel, hård	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Italien	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italien	Artilog	200 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Italien	Sefarma S.r.l. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italien	Artrid	200 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Italien	Sefarma S.r.l. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italien	Artrid	100 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Italien	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italien	Celebrex	100 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Italien	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italien	Celebrex	200 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Italien	Pfizer Italiana S.p.A. Via Valbondione, 113 I-00188 Roma Italien	Solexa	100 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Italien	Pfizer Italiana S.p.A. Via Valbondione, 113 I-00188 Roma Italien	Solexa	200 mg	Kapsel, hård	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Luxemburg	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs BELGIUM	Celebrex	100 mg	Kapsel	Oral användning
Luxemburg	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs BELGIUM	Celebrex	200 mg	Kapsel	Oral användning
Luxemburg	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs BELGIUM	Solexa	100 mg	Kapsel	Oral användning
Luxemburg	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs BELGIUM	Solexa	200 mg	Kapsel	Oral användning
Nederländerna	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederländerna	Celebrex 100 mg	100 mg	Kapsel	Oral användning
Nederländerna	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederländerna	Celebrex 200 mg	200 mg	Kapsel	Oral användning
Nederländerna	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederländerna	Solexa	100 mg	Kapsel	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Nederländerna	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederländerna	Solexa	200 mg	Kapsel	Oral användning
Norge	Pharmacia Norge AS Lilleakerveien. 2 B N-0283 Oslo Norge	Celebra	100 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Norge	Pharmacia Norge AS Lilleakerveien. 2 B N-0283 Oslo Norge	Celebra	200 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Estrada Nacional 10, Km 16, Porto Zemouto 2830-411 Coima Portugal	Celebrex 100 mg	100 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Estrada Nacional 10, Km 16, Porto Zemouto 2830-411 Coima Portugal	Celebrex 200 mg	200 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Portugal	Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1 1º - Venda Nova 2700-547 Amadora PORTUGAL	Solexa 100 mg	100 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Portugal	Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A.	Solexa 200 mg	200 mg	Kapsel, hård	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
	Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1 1º - Venda Nova 2700-547 Amadora PORTUGAL				
Spanien	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid Spanien	Artilog 100 mg	100 mg	Kapsel	Oral användning
Spanien	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid Spanien	Artilog 200 mg	200 mg	Kapsel	Oral användning
Spanien	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid Spanien	Celebrex 100 mg	100 mg	Kapsel	Oral användning
Spanien	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid Spanien	Celebrex 200 mg	200 mg	Kapsel	Oral användning
Sverige	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Sverige	Aclarix	100 mg	Kapsel	Oral användning
Sverige	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Sverige	Aclarix	200 mg	Kapsel	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Sverige	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Sverige	Celebra	100 mg	Kapsel	Oral användning
Sverige	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Sverige	Celebra	200 mg	Kapsel	Oral användning
Sverige	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Sverige	Celora	100 mg	Kapsel	Oral användning
Sverige	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Sverige	Celora	200 mg	Kapsel	Oral användning
Sverige	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Sverige	Solexa	100 mg	Kapsel	Oral användning
Sverige	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Sverige	Solexa	200 mg	Kapsel	Oral användning
Förenade kungariket	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH Förenade kungariket	Celebrex	100 mg	Kapsel	Oral användning
Förenade kungariket	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH	Celebrex	200 mg	Kapsel	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
	Förenade kungariket				
Förenade kungariket	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH Förenade kungariket	Solexa	100 mg	Kapsel	Oral användning
Förenade kungariket	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH Förenade kungariket	Solexa	200 mg	Kapsel	Oral användning

BILAGA II

**VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV
PRODUKTRESUMÉERNA PRESENTERADE AV EMEA**

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV LÄKEMEDEL INNEHÅLLANDE CELECOXIB, ETORICOXIB, PARECOXIB, ROFECOXIB OCH VALDECOXIB

- INLEDNING

COX-2-hämmarna celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, parecoxib och valdecoxib utgör en relativt ny substansgrupp med den gemensamma farmakologiska effekten att selektivt hämma cyklooxygenas-2. COX-2-hämmare har introducerats i medicinsk praxis för behandling av patienter med kroniska inflammatoriska och degenerativa sjukdomar såsom reumatoid artrit och osteoartrit.

Rofecoxib och celecoxib godkändes först i EU för dessa indikationer, och därefter godkändes rofecoxib för behandling av akut smärta och smärta till följd av primär dysmenorré. Etoricoxib godkändes senare för reumatiska sjukdomar, inklusive giktartit, i vissa av EU:s medlemsstater. Valdecoxib är godkänt för de reumatiska indikationerna och primär dysmenorré. Detta godkännande gavs efter det att hänskjutandeförfarandet inletts. Parecoxib, som är en prodrug till valdecoxib, är godkänt för korttidsbehandling av postoperativ smärta, när det ges intravenöst eller intramuskulärt. Celecoxib erhöll ett godkännande i oktober 2003 på en indikation för sällsynta sjukdomar (familjär adenomatös polypos).

COX-2-hämmare har undersökts i stora kliniska studier, och en stor mängd data – toxikologiska, farmakologiska, kliniska och epidemiologiska – finns idag att tillgå. När substanserna först godkändes förelåg det ej tillräckliga data som visade en nytta vid långtidsbehandling av patienter med reumatoid artrit och osteoartrit jämfört med vanliga NSAID. Dessutom var kunskapen begränsad om tolerabiliteten vid normal användning av COX-2-hämmare, dvs. utanför kliniska studier. Detta är fallet för nästan alla nya kemiska substanser som introduceras inom bredare medicinsk praxis. Stora kliniska prövningar (VIGOR: rofecoxib kontra naproxen, CLASS: celecoxib kontra diklofenak eller ibuprofen) med höga doser har genomförts och publicerats med avseende på detta. Speciell uppmärksamhet har riktats mot gastrointestinal (GI) tolerabilitet.

I juli 2002 begärde Frankrike att CPMP skulle avge ett yttrande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse, huruvida godkännandena för försäljning av läkemedel innehållande COX-2-hämmare (celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib och parecoxib) skulle bibehållas, ändras, tillfälligt upphävas, eller återkallas, genom en förnyad utvärdering av nytta-risk-profilen för denna produktgrupp.

Vid sitt möte den 23-25 juli 2002 beslöt CPMP att inleda ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse för läkemedel innehållande celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib och valdecoxib. De identifierade frågorna avsåg gastrointestinal och kardiovaskulär säkerhet. I oktober 2002 ställde CPMP ytterligare frågor angående allvarliga överkänslighetsreaktioner (anafylaktisk reaktion och angioödem) och allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme och exfoliativ dermatit hos patienter som behandlats med COX-2-hämmare.

- EFFEKTFRÅGOR

Effekt har visats för celecoxib vid behandling av reumatoid artrit och osteoartrit. Effekten var överlägsen den hos placebo och jämförbar med den hos ickeselektiva NSAID (diklofenak, naproxen, ibuprofen) under jämförbara kliniska förutsättningar, ekvipotent dos och varaktighet för behandlingen.

- SÄKERHETSFRÅGOR

1.1 Gastrointestinal toxicitet

Tillgängliga data indikerade att det ej visats en signifikant och stadigvarande gastrointestinal nytta med COX-2-hämmare jämfört med traditionella NSAID. De kliniska data som specifikt tillhandahållits för celecoxib var förenliga med en gastrointestinal nytta jämfört med naproxen. GI-säkerheten med avseende på komplicerade ulcera var jämförbar med den hos ibuprofen och diklofenak.

CPMP beslöt att lägga till ett allmänt påpekande i avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighetsmått" och 5.1 "Farmakodynamiska egenskaper" i produktresuméerna för alla COX-2-hämmare, avseende patienter som löper risk att utveckla gastrointestinala komplikationer med NSAID.

Det är ej känt huruvida den gastrointestinala toxicitetsprofilen för COX-2-hämmare i kombination med acetylsalicylsyra är sämre än för traditionella NSAID givna tillsammans med acetylsalicylsyra, men det finns inga evidens som antyder att den skulle vara bättre. Baserat på aktuella data för celecoxib kräver CPMP att produktinformationen skall uppdateras så att den innefattar risken för en ökad gastrointestinal toxicitet jämfört med COX-2-hämmare eller enbart acetylsalicylsyra.

Med åberopande av diskussionerna, och med beaktande av utvärderingen av presenterade data för övriga COX-2-hämmare, beslöt CPMP att uppdatera avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighetsmått" i produktresumén avseende samtidig användning av alla COX-2-hämmare, med ett allmänt påpekande angående kombination av COX-2-hämmare och acetylsalicylsyra.

Kardiovaskulär toxicitet

Tillgängliga prekliniska data gav upphov till oro angående kardiovaskulär (KV) säkerhet, speciellt vad gäller myokardinfarkt (MI); dock har ofta motsägelsefulla resultat erhållits. Skillnaden i trombocythämmande aktivitet mellan vissa COX-1-hämmande NSAID och COX-2-selektiva hämmare kan ha klinisk betydelse hos patienter med risk för tromboemboliska reaktioner.

Det kan anses att det föreligger en trend i riktning mot en högre MI-risk kopplad till användning av celecoxib, jämfört med naproxen och diklofenak. I motsats till COX-1-hämmande NSAID saknar COX-2-hämmare, inklusive celecoxib, trombocythämmande effekter i terapeutiska doser. Med hänsyn till KV-risken kan det anses att det eventuellt föreligger en smärre säkerhetsmässig nackdel med COX-2-hämmare jämfört med traditionella NSAID. Därför skall produktresumén för alla COX-2-hämmare, inklusive celecoxib, uppdateras i avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighetsmått" genom ett tillägg av en varning för patienter med kardiovaskulär sjukdom i anamnesen eller som behandlas med lågdos-ASA som profylax mot kardiovaskulära tromboemboliska sjukdomar.

Överkänslighetsreaktioner och allvarliga hudreaktioner

När celecoxib jämfördes med NSAID, speciellt med diklofenak, var incidensen av hudreaktioner, speciellt utslag, signifikant högre i MAA-studien, CLASS och SUCCESS. Resultaten från de kliniska prövningarna gör det befogat att dra slutsatsen att celecoxib-behandlade patienter löper högre risk att utveckla hudutslag än diklofenak-behandlade patienter och eventuellt också högre risk att utveckla urtikaria än patienter som behandlas med andra NSAID.

Spontana rapporter om överkänslighetsreaktioner (anafylaktisk reaktion/angioödem) var ej vanliga för celecoxib. Beroende på bristen på relevant information kan inga ytterligare uttalanden göras om eventuella riskfaktorer för utveckling av angioödem/anafylaktisk reaktion hos celecoxib-behandlade patienter.

Dessutom har enstaka fall av allvarliga hudbiverkningar, dvs. Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, rapporterats för celecoxib. Det absoluta antalet och uppskattningar av frekvensen antyder att dessa biverkningar uppträder mycket sällan, och frekvensen verkar inte skilja sig från den för traditionella NSAID.

För att säkerställa att dessa potentiellt livshotande biverkningar uppmärksammas i klinisk praxis beslöt CPMP att ett allmänt påpekande rörande överkänslighet och allvarliga hudreaktioner skall infogas/modifieras i sektion 4.4 "Varningar och försiktighetsmått" i alla produktresuméer för COX-2-hämmare.

HARMONISERAD TEXT FÖR PRODUKTRESUMÉER FÖR ALLA COX-2-INHIBITORER

Med återopande av utvärderingen av tillhandahållna data för celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib och parecoxib har CPMP antagit en harmoniserad text som skall infogas i produktresuméerna för alla COX-2-hämmare som berörs av detta hänskjutningsförfarande eller av den vetenskapliga utvärderingen. Texten för celecoxib har följande ordalydelse:

Avsnitt 4.4 ”Varningar och försiktighetsmått”

Beroende på risken för ökad biverknings frekvens vid högre doser av celecoxib, andra COX-2-hämmare och NSAID, bör patienter kontrolleras efter dosökning. Om effekten inte ökar bör andra terapeutiska alternativ övervägas (se 4.2).

Övre gastrointestinala komplikationer [perforationer, ulcus eller blödningar (PUB)], vissa med fatal utgång, har förekommit hos patienter som behandlats med celecoxib. Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med stor risk att utveckla gastrointestinala komplikationer av NSAID; äldre, patienter som samtidigt använder andra NSAID och acetylsalicylsyra eller patienter med gastrointestinala sjukdomar såsom ulcerationer och gastrointestinal blödning i anamnesen.

Risken för gastrointestinala biverkningar ökar när celecoxib, andra COX-2-hämmare eller NSAID tas tillsammans med acetylsalicylsyra (även vid låga doser).

Selektiva COX-2-hämmare kan inte ersätta acetylsalicylsyra som profylax mot kardiovaskulära tromboemboliska sjukdomar då de saknar effekt på trombocytfunktion. Eftersom celecoxib inte hämmar trombocytaggregation ska trombocytaggregationshämmande behandling (t ex acetylsalicylsyra) inte avbrytas. Vid behov bör sådan behandling övervägas hos patienter med risk för kardiovaskulär eller trombotisk sjukdom (hjärtinfarkt, angina, ischemisk hjärtsjukdom, aterosklerotisk hjärtsjukdom, CVA, cerebral ischemi, bypasskirurgi eller perifer kärlkirurgi i anamnesen) (se 4.5 och 5.1).

Pga den farmakodynamiska profilen hos selektiva COX-2-hämmare bör försiktighet iakttas hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom i anamnesen. Vid tecken på försämring av specifika kliniska symptom hos sådana patienter, bör lämpliga åtgärder vidtas och avbrytande av celecoxib-behandling övervägas.

Allvarliga hudreaktioner, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats, i klinisk användning efter godkännande, vid behandling med NSAID inklusive celecoxib (se 4.8). Överkänslighetsreaktioner (anafylaxi och angioödem) har rapporterats hos patienter som behandlats med celecoxib (se 4.8). Patienter som tidigare uppvisat sulfonamidallergi kan löpa större risk att drabbas av överkänslighetsreaktioner (se 4.3). Behandling med celecoxib bör avbrytas vid första tecken på överkänslighet.

Avsnitt 5.1 ”Farmakodynamiska egenskaper”

Celecoxib är en oral, selektiv cyklooxygenas-2 (COX-2) hämmare inom det kliniska dosintervallet (200-400 mg dagligen).

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

Skillnaden i trombocyttaggregationshämmande effekt mellan COX-1-hämmande NSAID och selektiva COX-2-hämmare kan vara av klinisk signifikans hos patienter med risk för tromboemboliska sjukdomstillstånd. COX-2-hämmare minskar bildning av systemiskt (och därmed möjligen endotelialt) prostacyclin utan att påverka trombocyt-tromboxan. Den kliniska relevansen av dessa observationer har inte fastställts.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉERNA

CPMP förordar bibehålllet godkännande av sökta/innehavda godkännanden för försäljning av de celecoxib-innehållande läkemedel som anges i bilaga I för symptomlindring av osteoartrit (OA) och reumatoid artrit (RA), med tillägg i enlighet med den i bilaga III framlagda, reviderade produktresumén, med beaktande av följande:

- Kommittén beaktade hänskjutandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EC i dess senaste lydelse, för läkemedel innehållande celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib och valdecoxib;
- Kommittén fann att inga ytterligare kontraindikationer skulle läggas till i någon av de berörda produktresuméerna;
- Kommittén drog slutsatsen att en varning skall infogas rörande gastrointestinal säkerhet för läkemedel innehållande celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib och valdecoxib, främst angående kombination med acetylsalicylsyra;
- Kommittén drog slutsatsen att en varning skall infogas rörande kardiovaskulär säkerhet för läkemedel innehållande celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib och valdecoxib, främst angående risken för myokardinfarkt;
- Kommittén drog slutsatsen att en varning skall infogas/modifieras rörande observerade eller möjliga allvarliga hudreaktioner och överkänslighetsreaktioner från läkemedel innehållande celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib och valdecoxib;
- Kommittén fann därför att nytta/risk-balansen för läkemedel innehållande celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib och valdecoxib alltför är gynnsam.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ

ANMÄRKNING:

DENNA PRODUKTRESUMÉ VAR BIFOGAD TILL KOMMISSIONEN BESLUT FÖR DETTA HÄNSKJUTANDE FÖR SKILJEDOMSFÖRFARANDE.

EFTER KOMMISSIONENS BESLUT KOMMER VEDERBÖRANDE MYNDIGHETER I MEDLEMSLÄNDERNA ATT UPPDATERA PRODUKTINFORMATIONEN SOM ERFORDERLIGT. DÄRFÖR REPRESENTERAR DENNA PRODUKTRESUME INTE NÖDVÄNDIGTVIS DEN NUVARANDE TEXTEN.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

{PÅHITTAT NAMN, se bilaga I} 100 mg kapsel, hård
{PÅHITTAT NAMN, se bilaga I} 100 mg kapsel
{PÅHITTAT NAMN, se bilaga I} 200 mg kapsel, hård
{PÅHITTAT NAMN, se bilaga I} 200 mg kapsel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 100 mg respektive 200 mg celecoxib.

Beträffande hjälpämnen se 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel eller kapsel
100 mg kapseln är ogenomskinlig, vit med två blå ränder, märkt 7767 och 100.
200 mg kapseln är ogenomskinlig, vit med två gula ränder, märkt 7767 och 200.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symptomlindring vid behandling av artros eller reumatoid artrit.

4.2 Dosering och administreringssätt

Artros:

Vanlig rekommenderad dygnsdos är 200 mg en gång dagligen. Denna dos kan också delas upp på två doseringstillfällen. Hos patienter som inte får tillräcklig symptomlindring kan en högre dos på 200 mg 2 gånger dagligen öka effekten.

Reumatoid artrit:

Rekommenderad dygnsdos är 200-400 mg uppdelat på två doseringstillfällen.

Maximal rekommenderad dygnsdos är 400 mg för respektive indikation.

{Påhittat namn} kan tas med eller utan föda.

Äldre:

För äldre patienter (över 65 år), särskilt de som väger mindre än 50 kg, bör man påbörja behandlingen med lägsta rekommenderade dos, 200 mg/dag. Dosen kan senare, vid behov, ökas till 400 mg/dag (se 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion:

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

Nedsatt njurfunktion:

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

Barn:

Celecoxib är inte indicerat för användning till barn.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot aktivt innehållsämne eller mot något hjälpämne (se 6.1) i anamnesen.

Känd sulfonamid-överkänslighet.

Aktivt ulcus eller pågående gastrointestinal blödning.

Patienter som fått symptom på astma, akut rinit, näspolyper, angioneurotiskt ödem, urtikaria eller annan typ av allergisk reaktion vid intag av acetylsalicylsyra eller NSAID, inklusive COX-2 (cyklooxygenas-2)-hämmare.

Graviditet och kvinnor som kan bli gravida såvida inte fullgod antikonception används (se 4.5). Celecoxib har orsakat missbildningar hos två djurslag som studerats (se 4.6 och 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd, men kan inte uteslutas.

Amning (se 4.6 och 5.3)

Svår leverfunktionsnedsättning (serumalbumin <25 g/l eller Child-Pugh-skala ≥ 10).

Patienter med beräknat kreatininclearance <30 ml/min.

Inflammatorisk tarmsjukdom.

Svår hjärtsvikt (NYHA III-IV).

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Beroende på risken för ökad biverkningsfrekvens vid högre doser av celecoxib, andra COX-2-hämmare och NSAID, bör patienter kontrolleras efter dosökning. Om effekten inte ökar bör andra terapeutiska alternativ övervägas (se 4.2).

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

Risken för gastrointestinala biverkningar ökar när celecoxib, andra COX-2-hämmare eller NSAID tas tillsammans med acetylsalicylsyra (även vid låga doser).

Selektiva COX-2-hämmare kan inte ersätta acetylsalicylsyra som profylax mot kardiovaskulära tromboemboliska sjukdomar, då de saknar effekt på trombocytfunktion. Eftersom celecoxib inte hämmar trombocyttaggregation ska trombocyttaggregationshämmande behandling (t ex acetylsalicylsyra) inte avbrytas. Vid behov bör sådan behandling övervägas hos patienter med risk för kardiovaskulär eller trombotisk sjukdom (hjärtinfarkt, angina, ischemisk hjärtsjukdom, aterosklerotisk hjärtsjukdom, CVA, cerebral ischemi, bypasskirurgi eller perifer kärlkirurgi i anamnesen) (se 4.5 och 5.1).

Pga den farmakodynamiska profilen hos selektiva COX-2-hämmare bör försiktighet iaktas hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom i anamnesen. Vid tecken på försämring av specifika kliniska symptom hos sådana patienter, bör lämpliga åtgärder vidtas och avbrytande av celecoxib-behandling övervägas.

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, då prostaglandinhämning kan resultera i försämrad njurfunktion och vätskeretention. Försiktighet krävs även beträffande patienter som behandlas med diuretika eller som löper risk för hypovolemi.

Nedsatt njur- eller leverfunktion och speciellt nedsatt hjärtfunktion är vanligare hos äldre patienter hos vilka den lägsta effektiva dosen skall användas och lämpliga medicinska kontroller bör utföras. Kliniska studier med celecoxib har visat njurpåverkan, liknande den som iakttagits med jämförda NSAID.

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 4.5).

Kända långsamma metaboliserare avseende CYP2C9 ska behandlas med försiktighet (se 5.2).

Allvarliga hudreaktioner, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i klinisk användning efter godkännande, vid behandling med NSAID inklusive celecoxib (se 4.8). Överkänslighetsreaktioner (anafylaxi och angioödem) har rapporterats hos patienter som behandlats med celecoxib (se 4.8). Patienter som tidigare uppvisat sulfonamidallergi kan löpa större risk att drabbas av överkänslighetsreaktioner (se 4.3). Behandling med celecoxib bör avbrytas vid första tecken på överkänslighet.

Celecoxib kan dölja feber och andra tecken på inflammation.

Allvarliga blödningar har rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats med warfarin. Försiktighet ska iakttas när celecoxib kombineras med warfarin och andra orala antikoagulantia (se 4.5).

{Påhittat namn} 100 mg och 200 mg kapslar innehåller laktos (149,7 mg resp 49,8 mg). Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos-malabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Koagulationsparametrar bör följas hos patienter som behandlas med warfarin eller andra antikoagulantia, speciellt 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 följas noga med avseende på protrombintid, INR, särskilt de första dagarna efter insättandet eller vid förändrad dosering av celecoxib (se 4.4). Fall av blödning, vissa med fatal utgång, har rapporterats i samband med en ökning av protrombintiden, framför allt hos äldre patienter som erhållit celecoxib samtidigt med warfarin.

NSAID kan reducera effekten av diuretika och antihypertensiva läkemedel. Som för NSAID kan risken för akut njurinsufficiens öka när ACE-hämmare kombineras med celecoxib.

Samtidig administrering av NSAID 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.

Celecoxib kan användas tillsammans med låg dos acetylsalicylsyra men är inget substitut för acetylsalicylsyra som hjärt/kärl-profylax. Liksom för andra NSAID 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 5.1).

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av celecoxib på andra läkemedel

Celecoxib hämmar CYP2D6. Under behandling med celecoxib ökade plasmakoncentrationerna av CYP2D6-substratet dextrometorfan med 136%. Plasmakoncentrationen av läkemedel som är substrat för detta enzym kan öka vid samtidig användning av celecoxib. Exempel på läkemedel som metaboliseras av CYP2D6 är antidepressiva (tricykliska och SSRI), neuroleptika, antiarytmika etc. Dosen av individuellt dositerade CYP2D6-substrat kan behöva reduceras när behandling med celecoxib påbörjas, eller ökas om behandling med celecoxib avslutas.

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 läkemedel som metaboliseras av CYP2C19 är diazepam, citalopram och imipramin.

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

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

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

Samtidig administrering med celecoxib 200 mg 2 gånger dagligen och litium 450 mg 2 gånger dagligen till friska frivilliga, resulterade i en genomsnittlig ökning av C_{max} på 16% och AUC på 18% för litium. Patienter som behandlas med litium bör därför kontrolleras noggrant vid insättande eller utsättande av celecoxib.

Effekter av andra läkemedel på celecoxib

Eftersom celecoxib i huvudsak metaboliseras via CYP2C9 bör halva rekommenderade dosen användas till patienter som behandlas med fluconazol. Samtidig användning av celecoxib 200 mg som en engångsdos och 200 mg en gång dagligen av fluconazol, 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.

Ketoconazol eller antacida har ej setts påverka farmakokinetiken av celecoxib.

4.6 Graviditet och amning

Kliniska data beträffande behandling med celecoxib under graviditet saknas. Djurstudier (råtta och kanin) har visat reproduktionstoxicitet, inklusive missbildningar (se 4.3 och 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd men 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 4.3 och 4.4). Om en kvinna blir gravid under behandling skall celecoxib sättas ut.

Studier på utsöndring av celecoxib i bröstmjolk hos människa saknas. Celecoxib utsöndras i mjölken hos digivande råttor i koncentrationer motsvarande de i plasma. Kvinnor som tar celecoxib bör inte amma.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som upplever yrsel, svindel eller dåsig het under behandling med celecoxib bör avstå från att köra bil eller handha maskiner.

4.8 Biverkningar

Omkring 7 400 patienter har behandlats med celecoxib i kontrollerade kliniska prövningar och av dessa har cirka 2 300 behandlats under ett år eller längre. Följande biverkningar har rapporterats hos patienter som erhö ll celecoxib i 12 placebo- och/eller aktivt kontrollerade studier. Frekvensen för nedanstående biverkningar är jämförbar med eller högre än placebo och andelen patienter som avbröt studier beroende på biverkningar var 7,1% för patienter som erhö ll celecoxib och 6,1% för de patienter som erhö ll placebo.

Ytterligare fall av mycket sällsynta biverkningar inkluderar även enstaka fall som rapporterats från >5,3 miljoner patienter behandlade efter introduktion på marknaden.

[Mycket vanliga (>1/10), Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10), Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, <1/100), Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, <1/1000), Mycket sällsynta (<1/10 000 inklusive enstaka fall)]

Infektioner och infestationer

Vanliga: Sinuit, övre luftvägsinfektion

Mindre vanliga: Urinvägsinfektion

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: Anemi

Sällsynta: Leukopeni, trombocytopeni

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Hyperkalemi

Psykiska störningar

Vanliga: Insomnia

Mindre vanliga: Oro, depression, trötthet

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Yrsel

Mindre vanliga: Dimsyn, ökad muskeltonus, parestesier

Sällsynta: Ataxi, smakförändringar

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: Tinnitus

Hjärtat

Mindre vanliga: Hjärtklappning

Blodkär l

Mindre vanliga: Hypertoni

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: Faryngit, rinit

Mindre vanliga: Hosta, andnöd

Mag-tarmkanalen

Vanliga: Buksmärta, diarré, dyspepsi, flatulens

Mindre vanliga: Obstipation, rapningar, gastrit, stomatit, kräkningar

Sällsynta: Duodenal-, ventrikel- och esofagussår, dysfagi, intestinal perforation, esofagit, melena

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: Onormal leverfunktion

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Utslag

Mindre vanliga: Urtikaria

Sällsynta: Alopeci, fotosensitivitet

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Benkramper

Allmänna symptom

Vanliga: Perifera ödem/vätskeretention

Undersökningar

Mindre vanliga: Förhöjt ALAT och ASAT, kreatininstegring, ureastegring

Rapporter från erfarenheter av marknadsförd produkt inkluderar huvudvärk, illamående, artralgi samt följande mycket sällsynta biverkningar (<1/10 000 inklusive enstaka rapporter):

Blodet och lymfsystemet: Pancytopeni

Immunsystemet: Allvarliga allergiska reaktioner, anafylaktisk chock

Psykiska störningar: Förvirring, hallucinationer

Centrala och perifera nervsystemet: Försämrad epilepsi

Öron och balansorgan: Nedsatt hörsel

Hjärtat: Kronisk hjärtsvikt, hjärtsvikt, hjärtinfarkt

Blodkärl: Vaskulit

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum: Bronkospasm

Mag-tarmkanalen: Gastrointestinal blödning, akut pankreatit

Lever och gallvägar: Hepatit, ikterus.

Hud och subkutan vävnad: Angioödem, enstaka rapporter av hudexfoliation inklusive Stevens-Johnsons syndrom, epidermal nekrolys, erythema multiforme

Muskuloskeletala systemet och bindväv: Myosit

Njurar och urinvägar: Akut njursvikt, interstitiell nefrit

4.9 Överdoser

Det finns ingen klinisk erfarenhet av överdosering. Engångsdoser på upp till 1200 mg och upprepade doser på upp till 1200 mg två gånger dagligen har administrerats till friska försökspersoner under nio dagar utan kliniskt signifikanta biverkningar. I händelse av misstänkt överdos, skall lämplig symptomatisk behandling ges, t ex genom att avlägsna maginnehåll, klinisk övervakning och, om nödvändigt, insättande av symptomatisk behandling. Dialys är sannolikt inte en effektiv metod för elimination av celecoxib p g a hög proteinbindning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ATC-kod M01AH01.

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 tromboxan B₂(TXB₂)-bildning) har observerats i detta doseringsintervall hos friska frivilliga.

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

Skillnaden i trombocytaggregationshämmande effekt mellan COX-1-hämmande NSAID och selektiva COX-2-hämmare kan vara av klinisk signifikans hos patienter med risk för tromboemboliska sjukdomstillstånd. COX-2-hämmare minskar bildning av systemiskt (och därmed möjligen endotelialt) prostacyclin utan att påverka trombocyt-tromboxan. Den kliniska relevansen av dessa observationer har inte fastställts.

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

En dosberoende effekt på TxB_2 -bildning har observerats efter höga doser av celecoxib. I små flerdosstudier på friska frivilliga med 600 mg två gånger dagligen (3 gånger den högsta rekommenderade dosen) hade celecoxib dock ingen effekt på trombocytaggregation eller blödningstid jämfört med placebo.

Ett flertal kliniska studier har utförts vilka visar effekt och säkerhet vid artros och reumatoid artrit. Celecoxib har utvärderats avseende behandling av inflammation och smärta vid artros i knä och höft hos ungefär 4200 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 2100 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. Fem randomiserade, dubbel-blinda, kontrollerade studier har utförts inkluderande schemalagda endoskopier av övre gastrointestinalkanalen på ungefär 4500 patienter utan initiala ulcus (doser av celecoxib 50-400 mg 2 gånger dagligen). I tolv veckors endoskopistudier associerades celecoxib (100-800 mg dagligen) med en signifikant lägre risk för gastroduodenala sår jämfört med naproxen (1000 mg dagligen) och ibuprofen (2400 mg dagligen). I jämförelse med diklofenak (150 mg dagligen) kunde inte en statistiskt signifikant skillnad visas. I två av 12-veckors-studierna var andelen patienter med endoskopi-verifierade 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 5800 patienter med artros och 2200 patienter med reumatoid artrit celecoxib 400 mg två gånger dagligen (4 gånger högre resp dubbelt så hög dos som rekommenderad vid artros resp 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/kärl-profylax. Celecoxib skilde sig inte signifikant från varken ibuprofen eller diklofenak var för sig med avseende på primär endpoint komplicerat ulcus (definierade som gastrointestinal blödning, perforation eller obstruktion). Inte heller i den kombinerade NSAID-gruppen fanns någon statistiskt signifikant skillnad av komplicerat ulcus (relativ risk 0,77, 95% CI 0,41-1,46, baserat på hela studiens duration). Avseende kombinerad endpoint, komplicerat och symptomatiskt ulcus, var incidensen signifikant lägre för celecoxib-gruppen jämfört med NSAID-gruppen (relativ risk 0,66, 95% CI 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% CI 0,17-0,48). Den signifikant lägre incidensen av denna sänkning vid celecoxib-behandling var oberoende av acetylsalicylsyra-användning.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Celecoxib absorberas väl och maximal plasmakoncentration uppnås efter ungefär 2-3 timmar. Intag i samband med måltid (fettrik kost) fördröjer absorptionen med ungefär 1 timme.

Celecoxib elimineras huvudsakligen via metabolism. Mindre än 1% av dosen utsöndras oförändrad via urin. Den interindividuella variabiliteten i plasmakoncentration (AUC) är ungefär 10-faldig. Celecoxib uppvisar dos- och tidsberoende farmakokinetik inom det terapeutiska dosområdet.

Plasmaproteinbindning är ca 97% vid terapeutiska plasmakoncentrationer och läkemedlet binds företrädesvis inte till erythrocyter. Halveringstiden är 8-12 timmar. Plasmakoncentration vid steady state uppnås inom 5 dagars behandling. Den farmakologiska effekten finns hos moderssubstanten. Huvudmetaboliterna, funna i cirkulationen, har ingen mätbar COX-1 eller COX-2 aktivitet.

Celecoxib metaboliseras i levern via hydroxylering, oxidation och i viss mån glukuronidering. Fas I metabolismen katalyseras huvudsakligen av CYP2C9. Det finns genetisk polymorfism för detta enzym. Mindre än 1% av befolkningen är långsamma metaboliserare och har ett enzym med låg aktivitet. Celecoxibs plasmakoncentration är troligen markant förhöjd hos sådana patienter. Kända långsamma metaboliserare avseende CYP2C9 bör behandlas med försiktighet.

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

Plasmakoncentrationen av celecoxib är ungefär 100% förhöjd 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% av 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 serumalbuminkoncentration. Behandling bör påbörjas med försiktighet och med lägsta rekommenderade dos till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion med serumalbumin 25-35 g/l. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion (serumalbumin <25 g/l) har ej studerats och celecoxib är kontraindicerat i denna patientgrupp.

Erfarenheten av celecoxib vid nedsatt njurfunktion är begränsad. Celecoxibs farmakokinetik har ej 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. Grav njurfunktionsnedsättning är kontraindicerat.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Konventionella embryo- och foster-toxicitetsstudier resulterade i dosberoende förekomst av diafragmabräck hos råttfoster och kardiovaskulära missbildningar hos kaninfoster vid exponeringsnivåer, fritt läkemedel, 5 gånger (råtta) respektive 3 gånger (kanin) högre än de som uppnås vid den maximalt rekommenderade dagliga dosen (400 mg) till människa. Diafragmabräck observerades också i en peri-post-natal toxicitets-studie på råtta som omfattade exponering under den organogenetiska perioden. Den lägsta systemexponeringsnivå vid vilken denna anomaly uppträdde hos ett djur i den sistnämnda studien, motsvarar en 3-faldig marginal till den rekommenderade dagliga dosen till människa.

I djurförsök medförde celecoxib pre- och postimplantationsförluster under tidig fosterutveckling. Dessa effekter är förväntade vid prostaglandinsynteshämning.

Celecoxib utsöndras i mjölk hos råtta. I en peri-post-natal studie på råtta observerades toxicitet hos avkomman.

Gängse studier avseende genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa utöver de som omnämns i andra delar av produktresumén. I en två-årig toxicitetsstudie sågs vid höga doser en ökning av icke-adrenal trombos hos hanråtta.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapslar 100 mg innehåller: laktosmonohydrat, natriumlaurilsulfat, povidon K30, kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat. Kapslarnas hölje innehåller gelatin och titandioxid E171; kapselmärkningen innehåller indigokarmin E 132.

Kapslar 200 mg innehåller: laktosmonohydrat, natriumlaurilsulfat, povidon K30, kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat. Kapslarnas hölje innehåller gelatin och titandioxid E171; kapselmärkningen innehåller järnoxid E 172.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar eller ogenomskinlig blister av PVC/Aclar eller kallpressad aluminium. Förpackningsstorlekar: 2, 6, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 10x10, 10x30, 10x50, 1 x 50 endos, 1 x 100 endos.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Kompletteras nationellt

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Kompletteras nationellt

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN