

 28. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Celecoxib "Medical Valley", hårde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

 31221

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Celecoxib "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

*100 mg*: Hver kapsel indeholder 100 mg celecoxib.

*200 mg*: Hver kapsel indeholder 200 mg celecoxib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

*100 mg*: Hver kapsel indeholder 16,90 mg lactosemonohydrat, svarende til 16,05 mg lactose.

*200 mg*: Hver kapsel indeholder 33,80 mg lactosemonohydrat, svarende til 32,11 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler (kapsler)

Celecoxib 100 mg hårde kapsler i størrelse ‘4’ (cirka 14,4 mm ± 0,4 mm), der indeholder et hvidt til råhvidt pulver. Kapslerne har en hvid, uigennemsigtig overdel og en hvid, uigennemsigtig underdel.

Celecoxib 200 mg hårde kapsler i størrelse ‘2’ (cirka 17,8 mm ± 0,4 mm), der indeholder et hvidt til råhvidt pulver. Kapslerne har en grå, uigennemsigtig overdel og en grå, uigennemsigtig underdel.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Celecoxib "Medical Valley" er indiceret hos voksne til symptomlindring ved behandling af osteoarthrosis, rheumatoid arthritis og ankyloserende spondylitis.

Beslutningen om at ordinere en selektiv cyclooxygenase-2 (COX-2) -hæmmer bør bero på en vurdering af den samlede risiko for den enkelte patient (se pkt. 4.3 og 4.4).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Da de kardiovaskulære (CV) risici ved brug af celecoxib kan øges med dosis og behandlingsvarighed, bør den kortest mulige behandlingstid og den lavest effektive daglige dosis anvendes. Patientens behov for symptomlindring samt behandlingsrespons bør genovervejes med jævne mellemrum, især hos patienter med osteoarthrose (se pkt. 4.3, 4.4, 4.8 og 5.1).

*Osteoarthrosis:*

Den sædanlige, anbefalede daglige dosis er 200 mg én gang dagligt eller fordelt på to doser. Hos nogle patienter med utilstrækkelig symptomlindring kan en dosisøgning til 200 mg to gange dagligt øge virkningen. Hvis der ikke ses en terapeutisk bedring inden for to uger, bør andre behandlingsmuligheder overvejes.

*Rheumatoid arthritis*:

Den anbefalede daglige startdosis er 200 mg fordelt på to doser. Om nødvendigt kan dosis senere øges til 200 mg to gange dagligt. Hvis der ikke ses en terapeutisk bedring inden for to uger, bør andre behandlingsmuligheder overvejes.

*Ankyloserende spondylitis****:*** Den anbefalede daglig dosis er 200 mg én gang dagligt eller fordelt på to doser. Hos nogle få patienter med utilstrækkelig symptomlindring, kan en dosisøgning til 400 mg én gang dagligt eller fordelt på to doser øge virkningen. Hvis der ikke ses en terapeutisk bedring inden for to uger, bør andre behandlingsmuligheder overvejes.

Den anbefalede maksimale daglige dosis er 400 mg for alle indikationer.

Særlige populationer

*Ældre*

Ligesom hos yngre voksne bør der indledningsvist anvendes 200 mg dagligt. Om nødvendigt kan dosis senere øges til 200 mg to gange dagligt. Der bør udvises særlig forsigtighed hos ældre patienter, der vejer under 50 kg (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Pædiatrisk population*

Celecoxib er ikke indiceret til børn.

*Nedsat CYP2C9-metabolisering*

Patienter med kendt eller formodet nedsat CYP2C9-metabolisering baseret på genotype­bestemmelse eller tidligere anamnese/erfaring med andre CYP2C9-substrater bør behandles med forsigtighed med celecoxib på grund af øget risiko for dosisafhængige bivirkninger. Det bør overvejes at nedsætte dosis til halvdelen af den lavest anbefalede dosis (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (serumalbumin 25-35 g/l) bør behandlingen indledes med halvdelen af den anbefalede dosis. Erfaring hos sådanne patienter er begrænset til cirrhotiske patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*: Der er begrænset erfaring med celecoxib hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion, hvorfor sådanne patienter bør behandles med forsigtighed (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Administration

*Oral anvendelse*

Celecoxib "Medical Valley" kan tages med eller uden føde. Til patienter, der har svært ved at sluge kapsler, kan indholdet af en celecoxib-kapsel tilsættes æblemos, risvælling, yoghurt eller moset banan. I så fald skal hele kapslens indhold omhyggeligt hældes ud på en strøget teskefuld æblemos, risvælling, yoghurt eller moset banan, som er afkølet eller har stuetemperatur, og indtages straks sammen med 240 ml vand. Kapselindhold, der er hældt ud over æblemos, risvælling eller yoghurt, er stabilt i op til 6 timer, når det opbevares i køleskab (2‑8 °C).Kapselindhold, der er hældt ud over moset banan, må ikke opbevares i køleskab og skal indtages straks.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kendt overfølsomhed over for sulfonamider.

Aktivt peptisk ulcus eller gastrointestinal (GI) blødning.

Patienter, som tidligere har oplevet astma, akut rhinitis, nasale polypper, angioødem, urticaria eller anden type af allergisk reaktion efter at have taget acetylsalicylsyre eller andre non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID), herunder COX-2-hæmmere.

Under graviditet og til kvinder i den fertile alder, medmindre der anvendes sikker antikonception (se pkt. 4.6). Hos de to dyrearter, der er undersøgt, er det påvist, at celecoxib kan forårsage misdannelser (se pkt. 4.6 og 5.3). Den potentielle risiko under graviditet hos mennesker er ikke klarlagt, men kan ikke udelukkes.

Amning (se pkt. 4.6 og 5.3).

Svær leverdysfunktion (serumalbumin < 25 g/l eller Child-Pugh-score ≥ 10).

Patienter med estimeret kreatininclearance < 30 ml/min.

Inflammatorisk tarmsygdom.

Kongestiv hjerteinsufficiens (NYHA II-IV).

Konstateret iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel sygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Gastrointestinale (GI) påvirkninger

Der er set øvre og nedre gastrointestinale komplikationer (perforationer, ulcera og blødninger (PUB)), nogle med fatal udgang, hos patienter behandlet med celecoxib. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der har høj risiko for at udvikle gastrointestinale komplikationer i forbindelse med NSAID’er: ældre personer, patienter, som samtidig får et andet NSAID eller trombocythæmmere (som f.eks. acetylsalicylsyre) eller glukokortikoider, patienter, der drikker alkohol, eller patienter, der tidligere har haft en gastrointestinal sygdom, som f.eks. ulceration eller gastrointestinal blødning.

Der er yderligere øget risiko for gastrointestinale bivirkninger (gastrointestinale ulcera eller andre gastrointestinale komplikationer), hvis celecoxib tages samtidig med acetylsalicylsyre (selv i lave doser).

Der er ikke påvist nogen signifikant forskel i den gastrointestinale sikkerhed mellem selektive COX-2 hæmmere + acetylsalicylsyre *vs.* NSAID’er + acetylsalicylsyre i kliniske langtidsforsøg (se pkt. 5.1).

Samtidig behandling med NSAID

Samtidig behandling med celecoxib og et ikke-acetylsyreholdigt NSAID bør undgås.

Kardiovaskulære virkninger

Der er set et øget antal alvorlige kardiovaskulære (CV) hændelser, hovedsagelig myokardieinfarkt, i placebokontrollerede langtidsforsøg hos personer med sporadisk adenomatøs polypose behandlet med celecoxib i doser på 200 mg to gange dagligt og 400 mg to gange dagligt sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1).

Da den kardiovaskulære risiko ved brug af celecoxib kan øges med dosis og behandlingsvarighed, bør der anvendes den laveste effektive daglige dosis i så kort tid som muligt. NSAID, herunder selektive COX‑2-hæmmere har været forbundet med øget risiko for kardiovaskulære og trombotiske uønskede hændelser ved langtidsbehandling. Det nøjagtige omfang af risikoen efter en enkelt dosis er ikke blevet fastlagt. Ligeledes er den nøjagtige behandlingsvarighed, som er forbundet med øget risiko, heller ikke fastlagt. Patientens behov for symptomlindring og behandlingsrespons bør revurderes med jævne mellemrum, især hos patienter med osteoarthrosis (se pkt. 4.2, 4.3, 4.8 og 5.1).

Patienter med signifikante risikofaktorer for kardiovaskulære hændelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, rygning) bør kun behandles med celecoxib efter nøje overvejelser (se pkt. 5.1).

På grund af deres manglende antitrombotiske virkning kan selektive COX-2-hæmmere ikke erstatte acetylsalicylsyre som profylakse mod kardiovaskulær tromboembolisk sygdom. Antitrombotisk behandling bør derfor ikke seponeres (se pkt. 5.1).

Væskeretention og ødem

Ligesom for andre lægemidler, som hæmmer prostaglandinsyntesen, er der set væskeretention og ødem hos patienter, som har taget celecoxib. Derfor bør celecoxib anvendes med forsigtighed til patienter, der tidligere har haft hjertesvigt, venstre ventrikulær dys­funktion eller hypertension, og hos patienter med ødem af anden årsag, da prostaglandinhæmning kan medføre en forværring af nyrefunktionen og væskeretention. Der bør også udvises forsigtighed hos patienter, som er i diuretikabehandling, eller som på anden måde har risiko for hypovolæmi.

Hypertension

Som for alle NSAID kan celecoxib føre til udbrud af ny hypertension eller forværring af eksisterende hypertension, som begge kan være medvirkende årsag til øget hyppighed af kardiovaskulære hændelser. Derfor bør blodtrykket monitoreres nøje ved opstart af behandling med celecoxib og under hele behandlingsforløbet.

Lever- og nyrepåvirkninger

Ældre har hyppigere nedsat nyre- og leverfunktion og især nedsat hjertefunktion, og patienterne bør derfor kontrolleres løbende.

NSAID’er, herunder celecoxib, kan forårsage nyretoksicitet. Det er påvist i kliniske studier, at celecoxib har samme virkning på nyrerne som de NSAID’er, det blev sammenlignet med. De patienter, som har størst risiko for at udvikle nyretoksicitet, er patienter med nedsat nyrefunktion, hjertesvigt, nedsat leverfunktion, patienter som tager diuretika, ACE-hæmmere (*angiotensin converting enzyme* hæmmere), angiotensin-II-receptorantagonister, og ældre (se pkt. 4.5). Disse patienter bør følges nøje under behandling med celecoxib.

Der er rapporteret om tilfælde af alvorlige leverpåvirkninger, herunder fulminant hepatitis (inklusive fatale tilfælde), levernekrose og leversvigt (inklusive fatale og levertransplantationskrævende tilfælde) i forbindelse med celecoxib. Blandt de tilfælde, hvor tidspunktet for udbrud er rapporteret, er de fleste alvorlige leverbivirkninger udviklet inden for en måned efter opstart af celecoxibbehandlingen (se pkt. 4.8).

Hvis der under behandlingen sker en forværring i et af de ovennævnte organsystemer, skal der tages passende forholdsregler, og det bør overvejes at seponere behandlingen med celecoxib.

CYP2D6-hæmning

Celecoxib hæmmer CYP2D6. Selvom det ikke er en kraftig hæmmer af dette enzym, kan det være nødvendigt at nedsætte dosen af individuelt dosistitrerede lægemidler, som metaboliseres af CYP2D6 (se pkt. 4.5).

Personer med nedsat CYP2C9-metabolisering

Patienter med nedsat CYP2C9-metabolisering bør behandles med forsigtighed (se pkt. 5.2).

Hudreaktioner og systemiske overfølsomhedsreaktioner

Der er rapporteret om meget sjældne tilfælde af alvorlige hudreaktioner, nogle fatale, inklusive eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.8). Patienterne synes at have størst risiko for udvikling af disse reaktioner tidligt i behandlingsforløbet. Disse reaktioner optræder i de fleste tilfælde inden for den første måned af behandlingen. Der er indberettet alvorlige overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaksi, angioødem og lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) eller overfølsomhedssyndrom) hos patienter, der fik celecoxib (se pkt. 4.8). Patienter, der tidligere har haft sulfonamidallergi eller anden lægemiddelallergi, kan have større risiko for alvorlige hudreaktioner og overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.3). Behandlingen med celecoxib bør seponeres ved den første forekomst af hududslæt, slimhindelæsioner eller andre tegn på overfølsomhed.

Generelt

Celecoxib kan maskere feber og andre tegn på inflammation.

Anvendelse sammen med orale antikoagulantia

Hos patienter i samtidig behandling med warfarin er der indberettet alvorlige blødningshændelser, hvoraf nogle var fatale. Der er indberettet øget protrombintid (INR) ved samtidig behandling. Dette skal derfor monitoreres nøje hos patienter, der får orale antikoagulantia af typen warfarin/coumarin, især når behandling med celecoxib indledes, eller celecoxib-dosis ændres (se pkt. 4.5). Brug af antikoagulantia samtidig med NSAID’er kan øge risikoen for blødning. Der bør udvises forsigtighed, når celecoxib kombineres med warfarin eller andre orale antikoagulantia, herunder nye antikoagulantia (f.eks. apixaban, dabigatran og rivaroxaban).

Hjælpestoffer

Celecoxib "Medical Valley" 100 mg og 200 mg kapsler indeholder lactose (hhv. 16,9 mg eller 33,80 mg). Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Celecoxib "Medical Valley" 100 mg og 200 mg indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Farmakodynamiske interaktioner*

*Antikoagulantia*

Antikoagulationsparametrene bør monitoreres, især i de første dage efter behandlingsstart eller ved dosisændring af celecoxib, hos patienter, som tager warfarin eller andre antikoagulantia, da disse patienter har en øget risiko for blødningskomplikationer. Patienter, der får orale antikoagulantia, bør derfor monitoreres omhyggeligt med hensyn til protrombintid (INR), især i de første dage efter opstart af behandling med celecoxib eller hvis dosis af celecoxib ændres (se pkt. 4.4). Blødningshændelser i forbindelse med øget protrombintid er især rapporteret hos ældre og hos patienter, som fik warfarin samtidig med celecoxib; nogle tilfælde var fatale.

*Antihypertensiva*

NSAID’er kan nedsætte virkningen af antihypertensiva, herunder ACE‑hæmmere, angiotensin-II-receptor-antagonister, diuretika og beta-blokkere. Som for NSAIDs kan risikoen for akut nyreinsufficiens, som sædvanligvis er reversibel, være øget hos nogle patienter med kompromitteret nyrefunktion (f.eks. dehydrerede patienter, patienter i diuretikabehandling eller ældre patienter), hvis ACE-hæmmere eller angiotensin-II-receptor-antagonister og/eller diuretika kombineres med NSAID’er, inklusive celecoxib, (se pkt.4.4). Kombinationen bør derfor gives med forsigtighed, især til ældre. Patienter bør være normalhydrerede, og det bør overvejes at kontrollere nyrefunktionen efter opstart af kombinationsbehandling og med jævne mellemrum derefter.

I et klinisk forsøg af 28 dages varighed med patienter med lisinoprilkontrolleret hypertension på stadie I og II førte administration af celecoxib 200 mg to gange dagligt ikke til klinisk signifikante stigninger i det gennemsnitlige daglige systoliske eller diastoliske blodtryk beregnet ud fra 24-timers ambulant blodtryksmåling sammenlignet med placebo. Blandt de patienter, der fik celecoxib 200 mg to gange dagligt, blev 48 % vurderet til ikke at respondere på lisinopril ved det afsluttende kliniske besøg (defineret enten som diastolisk blodtryk > 90 mmHg eller diastolisk blodtryk øget > 10 % i forhold til baseline), sammenlignet med 27 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. Denne forskel var statistisk signifikant.

*Ciclosporin og tacrolimus*

Samtidig administration af NSAID’er og ciclosporin eller tacrolimus kan øge den nyretoksiske virkning af henholdsvis ciclosporin og tacrolimus. Nyrefunktionen bør derfor monitoreres ved kombination af celecoxib og et af disse lægemidler.

*Acetylsalicylsyre*

Celecoxib "Medical Valley" kan anvendes sammen med acetylsalicylsyre i lav dosis, men kan ikke erstatte acetylsalicylsyre til kardiovaskulær profylakse. Ligesom det er tilfældet med andre NSAIDer’, er der påvist en øget risiko for gastrointestinal ulceration eller andre gastrointestinale komplikationer ved samtidig brug af acetylsalicylsyre i lav dosis i forhold til brug af celecoxib alene i de indsendte studier (se pkt. 5.1).

*Farmakokinetiske interaktioner*

*Celecoxibs virkning på andre lægemidler*

*CYP2D6-hæmning*

Celecoxib "Medical Valley" er en CYP2D6-hæmmer. Plasmakoncentrationen af lægemidler, der er substrater for dette enzym, kan stige ved samtidig brug af celecoxib. Eksempler på lægemidler, der metaboliseres af CYP2D6, er antidepressiva (tricycliske og SSRI’er), neuroleptika, antiarytmika, etc. Dosen af individuelt dosistitrerede CYP2D6-substrater bør muligvis nedsættes ved opstart af celecoxib og øges ved seponering af celecoxib.

Samtidig administration af celecoxib 200 mg to gange dagligt medførte stigninger i plasmakon­centrationen af dextromethorphan og metoprolol (CYP2D6-substrater) på henholdsvis 2,6 og 1,5 gange. Disse stigninger skyldes celecoxibs hæmning af CYP2D6-substratmetabolismen.

*CYP2C19-hæmning*

*In vitro*-forsøg har vist mulighed for, at celecoxib kan hæmme CYP2C19-katalyseret metabolisme. Den kliniske betydning af disse *in vitro-*fund er ikke kendt. Eksempler på lægemidler, som metaboliseres af CYP2C19, er diazepam, citalopram og imipramin.

*Methotrexat*

Hos patienter med rheumatoid arthritis havde celecoxib ingen signifikant virkning på farmakokinetikken (plasma- eller nyreclearence) af methotrexat (i reumatologiske doser). Ikke desto mindre bør det overvejes at monitorere for methotrexatrelateret toksicitet, når disse to lægemidler kombineres.

*Lithium*

Hos raske frivillige personer resulterede samtidig administration af celecoxib 200 mg to gange dagligt og 450 mg lithium to gange dagligt i en gennemsnitlig stigning på 16 % i lithiums Cmax og på 18 % i lithiums AUC. Derfor bør patienter, som behandles med lithium, følges omhyggeligt, når behandling med celecoxib initieres eller afbrydes.

*Orale antikonceptionsmidler*

I et interaktionsstudie havde celecoxib ingen klinisk relevant virkning på farmako­kinetikken af orale antikonceptionsmidler (1 mg norethisteron/35 μg ethinylestradiol).

*Glibenclamid/tolbutamid*

Celecoxib påvirker ikke farmakokinetikken af tolbutamid (CYP2C9-substrat) eller glibenclamid i klinisk relevant grad.

*Andre lægemidlers virkning på celecoxib*

*Personer med nedsat CYP2C9-metabolisering*

Hos personer, som har nedsat CYP2C9-metabolisering, og som viser øget systemisk eksponering for celecoxib, kan samtidig behandling med CYP2C9-hæmmere som f.eks. fluconazol føre til yderligere stigning i eksponeringen for celecoxib. Sådanne kombinationer bør undgås hos personer med nedsat CYP2C9-metabolisering (se pkt. 4.2 og 5.2).

*CYP2C9-hæmmere og -induktorer*

Da celecoxib overvejende metaboliseres af CYP2C9, bør det bruges i halvdelen af den anbefalede dosis hos patienter, som får fluconazol. Samtidig brug af 200 mg celecoxib som enkeltdosis og 200 mg fluconazol, en potent CYP2C9-hæmmer, én gang dagligt resulterede i en gennemsnitlig stigning i celecoxibs Cmax og AUC på henholdsvis 60 % og 130 %. Plasmakoncentrationen af celecoxib kan reduceres ved samtidig brug af CYP2C9-induktorer, såsom rifampicin, carbamazepin og barbiturater.

*Ketoconazol og antacida*

Der er ikke set virkninger på celecoxibs farmakokinetik ved samtidig brug af ketoconazol eller antacida.

Pædiatrisk population

Interaktionsforsøg er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Dyreforsøg (rotter og kaniner) har vist reproduktionstoksicitet inklusive misdannelser (se pkt. 4.3 og 5.3). Hæmning af prostaglandinsyntesen kan have en skadelig virkning på graviditeten. Data fra epidemiologiske forsøg tyder på en øget risiko for spontan abort efter anvendelse af prostaglandinsyntesehæmmere tidligt i graviditeten. Den potentielle risiko under graviditet hos mennesker er ikke kendt, men kan ikke udelukkes. Ligesom andre lægemidler, der hæmmer prostaglandinsyntesen, kan celecoxib i tredje trimester af graviditeten forårsage vehæmning og præmatur lukning af ductus arteriosus.

Brug af NSAID’er, herunder celecoxib, i andet eller tredje graviditetstrimester kan forårsage renal dysfunktion hos fostret, og dette kan resultere i en reduceret mængde fostervand eller i svære tilfælde oligohydramnios. Sådanne virkninger kan sætte ind kort tid efter påbegyndt behandling, og de er oftest reversible ved seponering.

Celecoxib er kontraindiceret under graviditet og til kvinder, som kan blive gravide (se pkt. 4.3 og 4.4.). Hvis en kvinde bliver gravid under behandling med celecoxib, bør behandlingen afbrydes.

Amning

Hos rotter udskilles celecoxib i mælken i koncentrationer svarende til plasma­koncentrationerne. Anvendelse af celecoxib hos et begrænset antal ammende kvinder har vist, at celecoxib overføres til mælken i meget små mængder. Kvinder i behandling med Celecoxib ”Medical Valley” bør ikke amme.

Fertilitet

Baseret på virkningsmekanismen kan anvendelse af NSAID’er, herunder celecoxib, forsinke eller forhindre hindebristning af ovariefollikler, hvilket har været forbundet med reversibel infertilitet hos nogle kvinder.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Celecoxib ”Medical Valley” kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner Patienter, som oplever svimmelhed, vertigo eller døsighed, mens de er i behandling med celecoxib, bør undlade at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne i **tabel 1** er anført efter systemorganklasse og i henhold til frekvens og afspejler information fra følgende kilder:

* Bivirkninger, der er indberettet hos patienter med osteoarthrosis og rheumatoid arthritis med en hyppighed over 0,01 % og med en større hyppighed end de bivirkninger, der blev indberettet med placebo, i 12 placebo- og/eller aktivkontrollerede kliniske forsøg med en varighed på op til 12 uger, hvor celecoxib blev indgivet i daglige doser fra100 mg til 800 mg. I yderligere forsøg, hvor ikke-selektive NSAID’er blev anvendt som komparatorer, blev ca. 7.400 patienter med arthritis behandlet med daglige doser af celecoxib på op til 800 mg, herunder ca. 2.300 patienter, der blev behandlet i 1 år eller mere. De bivirkninger, der blev set med celecoxib i disse yderligere forsøg, var de samme som dem, der blev set ved osteoarthrosis og rheumatoid arthritis, og som er anført i **tabel 1**.
* Bivirkninger, der er indberettet med en større hyppighed end med placebo hos personer, der blev behandlet med celecoxib 400 mg dagligt i langtidsforsøg vedrørende forebyggelse af polypper med en varighed på op til 3 år (forsøgene Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) og Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PreSAP); se pkt. 5.1, kardiovaskulær sikkerhed – langtidsforsøg hos patienter med sporadisk adenomatøs polypose).
* Bivirkninger fra postmarketing-overvågningen, der er indberettet som spontane rapporter over en periode, hvor det anslås, at > 70 millioner patienter er blevet behandlet med celecoxib (variable doser, varigheder og indikationer). Selvom disse er identificeret som bivirkninger i indberetninger efter markedsføringen, er der anvendt data fra kliniske forsøg til at anslå hyppigheden. Hyppighederne er baseret på kumulative metaanalyser med pooling af kliniske forsøg, der repræsenterer eksponering hos 38.102 patienter.

**Tabel 1. Bivirkninger fra kliniske forsøg med celecoxib og erfaringer fra bivirkningsovervågning (foretrukne MedDRA-termer)1, 2**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Hyppighed** |
| **System-organklasse** | **Meget alminde­lig**(>1/10) | **Almindelig**(≥1/100 og <1/10) | **Ikke almindelig**(≥1/1.000 og <1/100) | **Sjælden**(≥1/10.000 og <1/1.000) | **Meget sjælden**(<1/10.000) | **Ikke kendt****(kan ikke estime­res ud fra forhånd­envæ­rende data)3** |
| **Infektioner og parasi­tære syg­domme** |  | Sinuitis, øvre luftvejs­infektion, pharyngitis, urinvejs-infektion |  |  |  |  |
| **Blod og lymfesystem** |  |  | Anæmi | Leukopeni, trombocyto­peni | Pancytopeni4 |  |
| **Immun­systemet** |  | Overfølsom-hed |  |  | Anafylaktisk shock4, anafylaktisk reaktion4 |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  |  | Hyper-kaliæmi |  |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Søvnløshed | Angst, depression, træthed | Konfusion, hallucinatio­ner4 |  |  |
| **Nerve­systemet** |  | Svimmelhed, hypertoni, hovedpine4 | Cerebralt infarkt1, paræstesi, døsighed,  | Ataksi, dysgeusi | Intrakraniel blødning (herunder fatal intrakraniel blødning)4, aseptisk meningitis4, epilepsi (herunder forværret epilepsi)4, tab af smagssans4, anosmi4 |  |
| **Øjne** |  |  | Sløret syn, conjunctivi­tis4 | Øjenblødning4 | Okklusion af nethindearterieeller nethindevene4 |  |
| **Øre og labyrint** |  |  | Tinnitus, høretab1 |  |  |  |
| **Hjerte** |  | Myokardie­infarkt1 | Hjertesvigt, palpitationer, takykardi | Arytmi4 |  |  |
| **Vaskulære sygdomme**  | Hyperten­sion (herunder forværret hyperten­sion)1 |  |  | Lungeemboli4, rødmen4 | Vaskulitis4 |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Rhinitis, hoste, dyspnø1 | Bronko­spasme4 | Pneumonitis4 |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen**  |  | Kvalme4, abdominal­smerter, diarré, dyspepsi, flatulens, opkastning1, dysfagi1 | Obstipation, gastritis, sto­matitis, gastrointes­tinal inflam­mation (herunder forværring af gastro­intestinal inflam­mation), opstød | Gastro-intestinal blødning4, sår i tolv-finger­tarmen, sår i mavesæk, sår i spiserør, sår i tyndtarmen, sår i tyktarmen, intestinal perforation, oesophagitis, melæna, pancreatitis, colitis4 |  |  |
| **Lever og galdeveje** |  |   | Abnorm le­verfunktion, forhøjede leverenzym-er (herunder forhøjet ASAT og ALAT) | Hepatitis | Leversvigt4 (som nogle gange er fatalt eller kræver levertrans­plantation), fulminant hepatitis4, (herunder fatale tilfælde), lever­nekrose4, kolestatisk hepatitis4,hepatitis, icterus4 |  |
| **Hud og subkutane væv**  |  | Udslæt, pruritus (herunder generaliseret pruritus) | Urticaria, ekkymose4 | Angioødem4, alopeci, foto­sensitivitet | Eksfoliativ dermatitis4, erythema multiforme4, Stevens-Johnsons syndrom4, toksisk epidermal nekrolyse4, lægemiddelfrem-kaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)4, akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP)4, bulløs dermatitis4 |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Artralgi4 | Muskelspas-mer (lægkram-per) |  | Myositis4 |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  | Forhøjet blodkreati­nin, forhøjet urinkvæl-stof i blodet | Akut nyre­svigt4, hyponatriæmi4 | Tubulointerstitiel nefritis4, nefrotisk syndrom4, *minimal change*-glomerulo-nefritis4 |  |
| **Det repro­duktive system og mammae**  |  |  |  | Menstruations-forstyrrelser 4 |  | Infertili­tet hos kvinder, (nedsat fertilitet hos kvinder)3 |
| **Almene symptomer og reaktion­er på admi­nistrations­stedet** |  | Influenza­lignende symptomer, perifert ødem/Væske-retention | Bryst-smerter, ansigtsødem4 |  |  |  |
| **Traumer, forgiftninger og behandlings­komplika­tioner** |  | Traumer (utilsigtet tilskadekomst) |  |  |  |  |
| ASAT - serum glutamin-oksalsyre-transaminaseALAT - glutamat-pyrovattransferase i serum |
| 1 Bivirkninger set i forsøg vedrørende forebyggelse af polypper omfattende personer behandlet med celecoxib 400 mg dagligt i 2 kliniske forsøg af op til 3 års varighed (APC- og PreSAP-forsøgene). Bivirkninger fra forsøgene vedrørende forebyggelse af polypper er kun anført ovenfor, hvis de forinden er blevet anerkendt i postmarketing-overvågningen, eller hvis de forekom hyppigere end i artritis-forsøgene.2 Desuden er følgende *tidligere ukendte* bivirkninger set i forsøg vedrørende forebyggelse af polypper omfattende personer behandlet med celexocib 400 mg dagligt i 2 kliniske forsøg af op til 3 års varighed (APC- og PreSAP-forsøgene): **Almindelig**: angina pectoris, colon irritabile-syndrom, nephrolithiasis, øget blod-kreatinin, benign prostatahyperplasi, vægtøgning. **Ikke almindelig**: helicobacter-infektion, herpes zoster, erysipelas, bronkopneumoni, labyrinthitis, tandkødsinfektion, lipom, mouches volantes, haemorrhagia conjunctivae, dyb venetrombose, dysfoni, hæmoroideblødning, hyppige tarmbevægelser, mundsår, allergisk dermatit, ganglion, nykturi, vaginalblødning, brystømhed, underekstremitetsfraktur, forhøjet natrium i blodet.3 Kvinder, der planlægger at blive gravide, er udelukket fra alle forsøg, og det gav derfor ikke mening at undersøge forsøgsdatabasen med hensyn til hyppigheden af denne hændelse.4 Hyppighederne er baseret på kumulative metaanalyser med pooling af kliniske forsøg, der repræsenterer eksponering hos 38.102 patienter. |

De endelige data (bedømt) fra APC- og PreSAP-forsøgene, hvor patienterne blev behandlet med celecoxib 400 mg dagligt i op til 3 år (samlede data fra begge forsøg; se pkt. 5.1 for resultater fra de enkelte forsøg), viser en overrepræsentation i forhold til placebo af myokardieinfarkt på 7,6 hændelser pr. 1.000 patienter (ikke almindelig), men ingen overrepræsentation af slagtilfælde (typer ikke differentieret) i forhold til placebo.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er ingen klinisk erfaring med overdosering. Enkeltdoser på op til 1.200 mg og gentagne doser på op til 1.200 mg to gange dagligt er blevet givet til raske personer i 9 dage uden klinisk betydende bivirkninger. Ved mistanke om overdosering bør der iværksættes relevant understøttende medicinsk behandling, for eksempel ventrikeltømning og klinisk overvågning, og om nødvendigt bør der iværksættes symptomatisk behandling. På grund af det aktive stofs høje proteinbinding er dialyse sandsynligvis ikke en effektiv metode til fjernelse af lægemidlet.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiinflammatoriske og antirheumatiske midler, non-steroide, coxibs. ATC-kode: M 01 AH 01

Virkningsmekanisme

Celecoxib er inden for det kliniske dosisområde (200-400 mg dagligt) en oral, selektiv COX-2-hæmmer. Inden for dette dosisområde er der hos raske frivillige personer ikke observeret nogen statistisk signifikant hæmning af COX-1 (vurderet som *ex vivo*-hæmning af dannelsen af tromboxan B2 (TxB2)).

Farmakodynamisk virkning

Cyclooxygenase er ansvarlig for dannelsen af prostaglandiner. Der er identificeret to isoformer, COX-1 og COX-2. Det er påvist, at COX-2 er isoformen af det enzym, som induceres af pro-inflammatoriske stimuli, og som man mener hovedsageligt har ansvaret for syntesen af prostanoide smerte-, inflammations- og febermediatorer. COX-2 er også involveret i ovulation, implantation og lukning af ductus arteriosus, regulering af nyrefunktionen og funktioner i centralnervesystemet (feberinduktion, smerteopfattelse og kognitive funktioner). Det spiller muligvis også en rolle i ulcusheling. COX-2 er påvist i vævet omkring gastriske ulcera hos mennesker, men dets relevans ved heling af ulcera er ikke fastslået.

Forskellen i den antitrombotiske virkning mellem visse COX-1-hæmmende NSAID’er og COX-2-selektive hæmmere kan være af klinisk betydning hos patienter med risiko for udvikling af tromboemboliske reaktioner. COX-2-selektive hæmmere reducerer dannelsen af systemisk (og dermed muligvis endotel-deriveret) prostacyclin uden at påvirke tromboxan i blodpladerne.

Celecoxib er et diaryl-substitueret pyrazol med kemisk lighed med andre non-arylamin-sulfonamider (f.eks. thiazider, furosemid), men adskiller sig fra arylaminsulfonamider (f.eks. sulfamethoxizol og andre sulfonamid-antibiotika).

Der er observeret en dosisafhængig virkning på TxB2-dannelsen med høje doser af celecoxib. Dog havde gentagne doser af celecoxib 600 mg to gange dagligt (tre gange den højeste anbefalede dosis) ingen virkning på trombocytaggregationen og blødningstiden i sammenligning med placebo i mindre forsøg med raske forsøgspersoner.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen og sikkerheden ved behandling af osteoarthrosis, rheumatoid arthritis og ankyloserende spondylitis er blevet bekræftet i flere kliniske studier. Celecoxib er undersøgt til behandling af inflammation og smerte ved osteoarthrosis i knæ og hofte hos ca. 4.200 patienter i kliniske forsøg af op til 12 ugers varighed med placebo- og aktivkontrol. Det er også undersøgt til behandling af inflammation og smerte ved rheumatoid arthritis hos ca. 2.100 patienter i kliniske forsøg af op til 24 ugers varighed med placebo- og aktivkontrol. Celecoxib i daglige doser på 200-400 mg gav smertelindring inden for 24 timer efter indtagelsen.Celecoxib er undersøgt til symptomatisk behandling af ankyloserende spondylitis hos 896 patienter i kliniske forsøg med placebo- og aktivkontrol af op til 12 ugers varighed. I disse forsøg blev der påvist signifikant bedring af smerte, generel sygdomsaktivitet og funktion ved ankyloserende spondylitis med celecoxib i doser på 100 mg to gange dagligt, 200 mg én gang dagligt, 200 mg to gange dagligt og 400 mg én gang dagligt.

Der er blevet udført fem randomiserede, dobbeltblinde, kontrollerede forsøg inklusive skemalagt øvre gastroskopi hos ca. 4.500 patienter uden initial ulceration (celecoxibdoser på 50-400 mg 2 gange dagligt). I endoskopiforsøg over 12 uger var celecoxib (100-800 mg dagligt) forbundet med en signifikant lavere risiko for mavesår end naproxen (1.000 mg dagligt) og ibuprofen (2.400 mg dagligt). Dataene var ikke konsekvente i forhold til diclofenac (150 mg dagligt). I to 12-ugers forsøg var andelen af patienter med endoskopisk mavesår ikke signifikant forskellig mellem placebo og celecoxib 200 mg to gange dagligt eller 400 mg to gange dagligt.

I et prospektivt langsigtet sikkerhedsstudie (6-15 måneders varighed, CLASS-forsøget) fik 5.800 patienter med osteoarthrosis og 2.200 patienter med rheumatoid arthritis celecoxib 400 mg to gange dagligt (4 gange og 2 gange den anbefalede dosis til henholdsvis osteoarthrosis og rheumatoid arthritis), ibuprofen 800 mg tre gange dagligt eller diclofenac 75 mg to gange dagligt (begge i terapeutiske doser). 22 % af de inkluderede patienter fik samtidig lavdosis-acetylsalicylsyre (≤ 325 mg/dag), primært som kardiovaskulær profylakse. Hvad angik det primære endepunkt, komplicerede mavesår (defineret som gastrointestinal blødning, perforation eller obstruktion), var celecoxib ikke signifikant forskellig fra hverken ibuprofen eller diclofenac hver for sig. For den kombinerede NSAID-gruppe var der heller ingen statistisk signifikant forskel, hvad angik komplicerede mavesår (relativ risiko 0,77; 95 %, KI 0,41-1,46, set over hele forsøgsperioden). Hvad angik det kombinerede endepunkt, komplicerede og symptomatiske mavesår, var hyppigheden i celecoxib-gruppen signifikant lavere end i NSAID-gruppen (relativ risiko 0,66; 95% KI 0,45-0,97), men ikke mellem celecoxib og diclofenac. De patienter, som fik celecoxib og lavdosis-acetylsalicylsyre samtidig, oplevede fire gange hyppigere komplicerede mavesår end dem, der fik celecoxib alene. Hyppigheden af klinisk betydende fald i hæmoglobin (> 2 g/dl), bekræftet ved gentagne målinger, var signifikant lavere hos de patienter, der fik celecoxib, end i NSAID-gruppen (relativ risiko 0,29; 95% KI 0,17-0,48). Den signifikant lavere hyppighed af disse hændelser med cele­coxib blev bevaret med eller uden brug af acetylsalicylsyre.

I et prospektivt, randomiseret 24-ugers sikkerhedsforsøg hos patienter i alderen ≥ 60 år eller med mavesår i anamnesen (patienter, der tog acetylsalicylsyre, blev udelukket) var andelen af patienter med nedsat hæmoglobin (≥ 2 g/dl) og/eller hæmatokrit (≥ 10 %) af påvist eller formodet gastrointestinal oprindelse lavere hos de patienter, der blev behandlet med celecoxib 200 mg to gange dagligt (N=2.238), end hos de patienter, der blev behandlet med diclofenac depot 75 mg to gange dagligt + omeprazol 20 mg én gang dagligt (N=2.246) (0,2 % vs. 1,1 % ved påvist gastrointestinal oprindelse, p=0,004; 0,4 % vs. 2,4 % ved formodet gastrointestinal oprindelse, p=0,0001). Hyppigheden af klinisk manifeste gastrointestinale komplikationer, som f.eks. perforation, obstruktion eller blødning, var meget lav og ens mellem behandlingsgrupperne (4-5 pr. gruppe).

**Kardiovaskulær sikkerhed – langtidsforsøg hos patienter med sporadisk adenomatøs polypose**

Der er gennemført to forsøg med personer med sporadisk adenomatøs polypose med celecoxib, dvs. APC-forsøget og PreSAP-forsøget . I APC-forsøget var der en dosis-relateret øgning af det sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller slagtilfælde (bekræftet)) med celecoxib sammenlignet med placebo over en behandlingsperiode på 3 år. PreSAP-forsøget viste ikke nogen statistisk signifikant øget risiko for samme sammensatte endepunkt.

I APC-forsøget var den relative risiko sammenlignet med placebo for det sammensatte endepunkt (bekræftet) kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller slagtilfælde 3,4 (95 % KI 1,4-8,5) med celecoxib 400 mg to gange dagligt og 2,8 (95 % KI 1,1-7,2) med celecoxib 200 mg to gange dagligt. De kumulative procenter for dette sammensatte endepunkt over 3 år var henholdsvis 3 % (20/671 forsøgspersoner) og 2,5 % (17/685 forsøgspersoner) sammenlignet med 0,9 % (6/679 forsøgspersoner) med placebo. Stigningen i begge celecoxibdosisgrupper versus placebo kunne primært tilskrives en stigning i hyppigheden af myokardieinfarkt.

I PreSAP-forsøget var den relative risiko sammenlignet med placebo for det samme sammensatte endepunkt (kræftet) 1,2 (95 % KI 0,6-2,4) med celecoxib 400 mg én gang dagligt sammenlignet med placebo. Kumulative procenter for det sammensatte endepunkt over 3 år var henholdsvis 2,3 % (21/933 forsøgspersoner) og 1,9 % (12/628 forsøgs­personer). Hyppigheden af myokardieinfarkt (bekræftet) var 1,0 % (9/933 forsøgspersoner) med celecoxib 400 mg én gang dagligt og 0,6 % (4/628 forsøgspersoner) med placebo.

Data fra et tredje langtidsforsøg ADAPT (The Alzheimer’s Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) viser ikke en signifikant øget kardiovaskulær risiko med celecoxib 200 mg to gange dagligt sammenlignet med placebo. Den relative risiko sammenlignet med placebo for et lignende sammensat endepunkt (kardiovaskulær død, myokardieinfarkt, slagtilfælde) var 1,14 (95 % KI 0,61-2,15) med celecoxib 200 mg to gange dagligt. Hyppigheden af myokardieinfarkt var 1,1 % (8/717 patienter) med celecoxib 200 mg to gange dagligt og 1,2 % (13/1.070 patienter) med placebo.

Prospektiv randomiseret evaluering af integreret sikkerhed for celecoxib vs. ibuprofen eller naproxen (PRECISION)

PRECISION-forsøget var et dobbeltblindet forsøg, som undersøgte kardiovaskulær sikkerhed hos patienter med osteoartrit (OA) eller reumatoid artrit (RA) med risiko for eller høj risiko for kardiovaskulær sygdom, hvor man sammenlignede celecoxib (200‑400 mg daglig) med naproxen (750‑1.000 mg daglig) og ibuprofen (1.800‑2.400 mg daglig). Det primære APTC-endepunkt (Antiplatelet Trialists Collaboration) blev bedømt uafhængigt og var sammensat af kardiovaskulær død (herunder hæmoragisk død), ikke-fatalt myokardieinfarkt eller ikke-fatalt slagtilfælde. Forsøget blev planlagt med en statistisk styrke på 80% for at evaluere non-inferioritet. Alle patienter fik ordineret open-label esomeprazol (20‑40 mg) for at forebygge mavesår. Patienter, som fik acetylsalicylsyre i lav dosis, fik tilladelse til at fortsætte behandlingen. Cirka halvdelen af forsøgspersonerne fik acetylsalicylsyre ved baseline. Sekundære og tertiære endepunkter omfattede kardiovaskulære, gastrointestinale og renale resultater. Den dispenserede gennemsnitlige dosis var 209±37 mg/dag for celecoxib, 2045±246 for ibuprofen og 852±103 for naproxen.

Når celecoxib blev sammenlignet med enten naproxen eller ibuprofen, opfyldte det alle 4 foruddefinerede krav om non-inferioritet, hvad angik det primære endepunkt, se tabel 2.

Andre uafhængigt bedømte sekundære og tertiære endepunkter omfattede kardiovaskulære, gastrointestinale og renale resultater. Derudover blev der udført et del-forsøg af 4 måneders varighed, hvor man fokuserede på virkningerne af 3 lægemidler på blodtryk, hvilket blev målt ved ambulant blodtryksmåling (ABPM).

**Tabel 2. Primær analyse af det bedømte sammensatte APTC-endepunkt**

|  |
| --- |
| **Intent-To-Treat analyse (ITT, efter 30 måneder)** |
|  | **Celecoxib 100-200 mg 2 gange daglig** | **Ibuprofen 600-800 mg 3 gange daglig** | **Naproxen 375-500 mg 2 gange daglig** |
| N | 8.072  | 8.040 | 7.969 |
| Forsøgspersoner med hændelser | 188 (2,3 %) | 218 (2,7 %) | 201 (2,5 %) |
| Parvis sammenligning | **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) |
| **Modificeret Intent-To-Treat analyse (mITT, efter 43 måneders behandling)** |
|  | **Celecoxib 100-200 mg 2 gange daglig** | **Ibuprofen 600-800 mg 3 gange daglig** | **Naproxen 375-500 mg 2 gange daglig** |
| N | 8.030 | 7.990 | 7.933 |
| Forsøgspersoner med hændelser | 134 (1,7 %) | 155 (1,9 %) | 144 (1,8 %) |
| Parvis sammenligning | **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) |

HR - hazard ratio

Resultaterne var overvejende numerisk identiske mellem celecoxib- og komparator­grupperne for de sekundære og tertiære endepunkter, og man fandt ingen uventede sikkerhedsproblemer.

Med hensyn til kardiovaskulære bivirkninger tyder PRECISION-forsøget samlet set på, at celecoxib i den laveste godkendte dosis på 100 mg 2 gange daglig ikke er inferiørt sammenlignet med ibuprofen i en dosis i intervallet 600‒800 mg 3 gange daglig, eller naproxen i en dosis i intervallet 375‒500 mg 2 gange daglig. De kardiovaskulære risici inden for NSAID-klassen, herunder COX-2-hæmmere, er dosisafhængige. Derfor kan resultaterne for virkningen af celecoxib 200 mg daglig på det sammensatte kardio­vaskulære endepunkt ikke ekstrapoleres til dosisregimer, der anvender højere doser af celecoxib.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Celecoxib absorberes godt, og den maksimale plasmakoncentration opnås efter ca. 2-3 timer. Indtagelse sammen med føde (fedtrigt måltid) forsinker absorptionen af celecoxib med ca. 1 time, hvilket medfører et Tmax på ca. 4 timer og øger biotilgængeligheden med ca. 20 %.

Hos raske voksne frivillige var den samlede systemiske eksponering (AUC) for celecoxib den samme, uanset om celecoxib blev administreret som intakt kapsel, eller om kapselindholdet blev drysset ud over æblemos. Der var ingen signifikante ændringer i Cmax, Tmax eller T1/2 efter administration af kapselindholdet på æblemos.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen er ca. 97 % ved terapeutiske plasmakoncentrationer, og lægemidlet har ikke præference for binding til erytrocytterne.

Biotransformation

Celecoxibs metabolisme medieres hovedsageligt af cytokrom P450 2C9. Der er identificeret tre metabolitter, inaktive som COX-1- eller COX-2-hæmmere, i humant plasma, dvs. en primær alkohol, den tilsvarende carboxylsyre og dets glukuronidkonjugat.

Cytokrom P450 2C9-aktiviteten er nedsat hos personer med genetiske polymorfismer, der fører til nedsat enzymaktivitet, som f.eks. personer, der er homozygote for CYP2C9\*3-polymorfisme.

I et farmakokinetisk forsøg med celecoxib 200 mg indgivet én gang dagligt til raske frivillige forsøgspersoner med genotype CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3 eller CYP2C9\*3/\*3 var median Cmax og AUC0-24 for celecoxib på dag 7 henholdsvis ca. firdoblet og syvdoblet hos personer med genotype CYP2C9\*3/\*3 sammenlignet med andre genotyper. I tre separate enkeltdosisforsøg, der omfattede i alt fem forsøgspersoner med genotype CYP2C9\*3/\*3, var enkeltdosis-AUC0-24, ca. tredoblet sammenlignet med personer med normal metabolisme. Det anslås, at hyppigheden af homozygot \*3/\*3-genotype er 0,3-1,0 % i forskellige etniske grupper.

Patienter med kendt eller formodet nedsat CYP2C9-metabolisering baseret på anamnese/tidligere erfaring med andre CYP2C9-substrater bør behandles med forsigtighed med celecoxib (se pkt. 4.2).

Der er ikke fundet klinisk signifikante forskelle i celecoxibs farmakokinetiske parametre mellem ældre afroamerikanere og kaukasiere.

Hos ældre kvinder (over 65 år) er plasmakoncentrationen af celecoxib ca. 100 % forhøjet.

Sammenlignet med personer med normal leverfunktion havde patienter med let nedsat leverfunktion en gennemsnitlig stigning i celecoxibs Cmax på 53 % og i AUC på 26 %. De tilsvarende værdier hos patienter med moderat nedsat leverfunktion var henholdsvis 41 % og 146 %. Den metaboliske kapacitet hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion kunne bedst korreleres til deres albuminværdier. Behandlingen skal initieres med halvdelen af den anbefalede dosis hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (serumalbumin 25-35 g/l). Patienter med svær nedsat leverfunktion (serumalbumin under 25 g/l) er ikke undersøgt, hvorfor celecoxib er kontraindiceret til denne patientgruppe.

Der er begrænset erfaring med celecoxib hos patienter med nedsat nyrefunktion. Celecoxibs farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion, men det er usandsynligt, at den er meget ændret i denne patientgruppe. Forsigtighed anbefales derfor ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion. Svært nedsat nyrefunktion er en kontraindikation.

Elimination

Celecoxib elimineres hovedsageligt via metabolisme. Mindre end 1 % af dosis udskilles uændret i urinen. Den interindividuelle variation i celecoxib-eksponeringen er ca. 10-foldig. Inden for det terapeutiske dosisområde har celecoxib dosis- og tidsuafhængig farmakokinetik. Halveringstiden er 8-12 timer. Steady state-plasmakoncentrationer nås inden for 5 dages behandling.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser, mutagenicitet eller karcinogenicitet ud over hvad, der er beskrevet i pkt. 4.4, 4.6 og 5.1.

Celecoxib i orale doser ≥150 mg/kg/dag (ca. 2 gange den humane eksponering ved 200 mg 2 gange dagligt målt som AUC0-24) forårsagede en øget forekomst af ventrikelseptumdefekter, en sjælden hændelse, og fosterforandringer, som f.eks. sammenvoksede ribben, sammenvoksede sternebrae og misdannede sternebrae, når kaniner blev behandlet gennem hele organogenesen. Der blev set en dosis-afhængig forøgelse af hernier i diafragma, når rotter fik celecoxib i orale doser ≥30 mg/kg/dag (ca. 6 gange den humane eksponering målt som AUC0-24 ved 200 mg 2 gange dagligt) gennem hele organogenesen. Disse virkninger er forventede som følge af hæmning af prostaglandinsyntesen. Hos rotter førte eksponering for celecoxib under den tidlige embryoudvikling til præ- og postimplantationstab og reduceret embryo-/fosteroverlevelse.

Celecoxib blev udskilt i rottemælk. I et peri-/postnatalt rotteforsøg blev der set toksicitet hos afkommet.

I et 2-årigt toksicitetsforsøg med høje doser er der set en stigning i ikke-binyrebetinget trombose hos hanrotter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold:

Lactosemonohydrat

Lavsubstitueret hydroxypropylcellulose

Crospovidon type A

Povidon K29/32

Natriumlaurilsulfat

Magnesiumstearat

Kapselskal:

Gelatine

Titandioxid E171

Sort jernoxid E 172 (kun i 200 mg-kapslerne).

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturen for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister af PVC/PVDC.

Pakningsstørrelser: 10, 20, 30, 40, 50, 60 eller 100 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

100 mg: 61269

200 mg: 61270

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 12. april 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 28. november 2024