 07. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Celecoxib ”Stada”, hårde kapsler**

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

 28467

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Celecoxib ”Stada”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Celecoxib ”Stada” 100 mg hårde kapsler:

 Hver kapsel indeholder 100 mg celecoxib.

 Celecoxib ”Stada” 200 mg hårde kapsler:

 Hver kapsel indeholder 200 mg celecoxib.

 Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

 Celecoxib ”Stada” 100 mg hårde kapsler:

 Hver kapsel indeholder 24,875 mg lactose (som monohydrat).

 Celecoxib ”Stada” 200 mg hårde kapsler:

 Hver kapsel indeholder 49,75 mg lactose (som monohydrat).

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Hårde kapsler.

 100 mg: Hård gelatinekapsel med hvid krop og blå hætte fyldt med et hvidt eller næsten hvidt, krystallinsk pulver.

 200 mg: Hård gelatinekapsel med hvid krop og gul hætte fyldt med et hvidt eller næsten hvidt, krystallinsk pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Celecoxib ”Stada” er indiceret hos voksne til symptomlindring i 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 den kardiovaskulære risiko 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 osteoarthrosis (se pkt. 4.3, 4.4, 4.8 og 5.1).

 *Osteoarthrosis*:

 Anbefalet daglig dosis er 200 mg 1 gang daglig eller fordelt på 2 doser. Hos nogle patienter med utilstrækkelig lindring af symptomer kan en dosisøgning til 200 mg 2 gange daglig øge effekten. Hvis der ikke ses en terapeutisk bedring inden for 2 uger, bør andre behandlingsmuligheder overvejes.

 *Rheumatoid arthritis:*

 Anbefalet initial daglig dosis er 200 mg fordelt på 2 doser. Dosis kan om nødvendigt senere øges til 200 mg 2 gange daglig. Hvis der ikke ses en terapeutisk bedring inden for 2 uger, bør andre behandlingsmuligheder overvejes.

 *Ankyloserende spondylitis:*

 Anbefalet daglig dosis er 200 mg 1 gang daglig eller fordelt på 2 doser. Hos nogle få patienter med utilstrækkelig lindring af symptomer kan en dosisøgning til 400 mg 1 gang daglig eller fordelt på 2 doser øge effekten. Hvis der ikke ses en terapeutisk bedring inden for 2 uger, bør andre behandlingsmuligheder overvejes.

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

Særlige populationer

 *Ældre (> 65 år):*

 Som hos yngre voksne bør 200 mg være den initiale daglige dosis. Dosis kan om nødvendigt senere øges til 200 mg 2 gange daglig. Særlig forsigtighed bør udvises hos ældre patienter, der vejer mindre end 50 kg (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat nyrefunktion:*

Erfaring med celecoxib hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion er begrænset, hvorfor sådanne patienter bør behandles med forsigtighed (se pkt. 4.3, 4.4 og 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).

 *Personer med 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).

 *Pædiatrisk population*

 Celecoxib er ikke indiceret til børn.

Administration

Celecoxib ”Stada” er til oral anvendelse. Det kan tages med eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

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

 Kendt overfølsomhed overfor sulfonamider.

 Aktivt peptisk ulcus eller gastrointestinal (GI) blødning.

 Patienter, som tidligere har haft symptomer på astma, akut rhinitis, nasale polypper, angioneurotisk ødem, urticaria eller anden type af allergisk reaktion efter at have taget acetylsalicylsyre eller andre non-steroide antiinflammationtoriske 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 vist, at celecoxib kan forårsage misdannelser (se pkt. 4.6 og 5.3). En potentiel risiko under graviditet hos mennesker er uafklaret, 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; ældre personer, patienter, som får andre NSAID eller trombocythæmmere (som f.eks. acetylsalicylsyre) eller glucocorticoider samtidig, 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 ved lave doser).

 Signifikant forskel i den gastrointestinale sikkerhed mellem selektive COX-2 hæmmere + acetylsalicylsyre vs. NSAID + acetylsalicylsyre er ikke blevet fastslået i langtidsstudier (se pkt. 5.1).

Samtidig behandling med NSAID

 Samtidig behandling med celecoxib og et ikke acetylsalicylsyreholdigt NSAID bør undgås.

Kardiovaskulære virkninger

 Der er set et øget antal alvorlige kardiovaskulære hændelser, hovedsagelig myokardieinfarkt, i placebokontrollerede langtidsstudier hos personer med sporadisk adenomatøs polypose behandlet med celecoxib ved doser på 200 mg 2 gange daglig og 400 mg 2 gange daglig sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1).

 Da den kardiovaskulære risiko ved brug af celecoxib kan øges med dosis og behandlingsvarighed, bør den kortest mulige behandlingstid og den lavest effektive daglige dosis anvendes. NSAID, herunder selektive COX-2-hæmmere har været forbundet med en 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 samt behandlingsrespons bør genovervejes med jævne mellemrum, især hos patienter med osteoarthrosis (se pkt. 4.2, 4.3, 4.8 og 5.1).

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

 På grund af deres manglende virkning på trombocytfunktionen kan selektive COX-2 hæmmere ikke erstatte acetylsalicylsyre som profylakse mod kardiovaskulær tromboembolisk sygdom. Antithrombotisk 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. Celecoxib bør derfor anvendes med forsigtighed til patienter, der tidligere har haft hjertesvigt, venstresidig ventrikulær dysfunktion eller hypertension og hos patienter med kendt ødem af anden årsag, da prostaglandin-hæmning kan medføre en forværring af nyrefunktion samt væskeretention. Forsigtighed bør også udvises 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. Blodtryk bør derfor kontrolleres nøje ved initiering 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, herunder celecoxib, kan forårsage nyretoksicitet. Celecoxib har i kliniske undersøgelser vist at have samme effekt på nyrerne som det NSAID, der blev sammenlignet med. Patienter, som er i 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 samt ældre. Disse patienter bør følges nøje under behandling med celecoxib.

 Visse tilfælde af alvorlige leverpåvirkninger, herunder fulminant hepatit (nogle fatale), levernekrose og leversvigt (nogle fatale eller nogle, som krævede levertransplantation) er rapporteret i forbindelse med celecoxib. Blandt de tilfælde, hvor tidspunkt for udbrud er rapporteret, er de fleste af de alvorlige leverbivirkninger udviklet inden for 1 måned efter behandlingsstart med celecoxib (se pkt. 4.8).

 Hvis der under behandlingen sker en forværring inden for et af de ovennævnte organsystemer, skal passende forholdsregler tages, og seponering af behandlingen med celecoxib bør overvejes.

CYP2D6-hæmning

 Celecoxib hæmmer CYP2D6. Selv om det ikke er en kraftig hæmmer af dette enzym, kan en dosisnedsættelse blive nødvendig for individuelt dosistitrerede lægemidler, som metaboliseres af CYP2D6 (se pkt. 4.5).

Personer med nedsat CYP2C9-metabolisering

 Patienter, som har svært ved at metabolisere via CYP2C9, bør behandles med forsigtighed (se pkt. 5.2).

Hud og systemiske overfølsomhedsreaktioner

 Alvorlige hudreaktioner, nogle fatale, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom samt toksisk epidermal nekrolyse er meget sjældent indberettet i forbindelse med brugen af celecoxib (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 (inklusive anafylaksi, angioødem og drug rash 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 set alvorlig blødning, hvoraf nogle tilfælde 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 kan øge risiko­en for blødning. Forsigtighed bør udvises, når celecoxib kombineres med warfarin eller andre orale antikoagulantia, herunder nye antikoagulantia (f.eks. apixaban, dabigatran og rivaroxaban).

Hjælpestoffer

Celecoxib ”Stada” 100 mg og 200 mg kapsler indeholder lactose. Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

 *Farmakodynamiske interaktioner*

*Antikoagulantia*

 Antikoagulationsaktiviteten bør monitoreres især i de første dage efter behandlingsstart eller 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 behandling med celecoxib er startet, eller hvis dosis af celecoxib ændres (se pkt. 4.4). Blødninger i forbindelse med forhøjet protrombintid INR er især rapporteret hos ældre og hos patienter, som samtidig med celecoxib fik warfarin; nogle tilfælde var fatale.

*Antihypertensiva*

NSAID kan nedsætte virkningen af antihypertensiva, herunder ACE-hæmmere, angiotensin-II-receptor-antagonister, diuretika og betablokkere. Som for NSAID 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, angiotensin-II-receptorantagonister og/eller diuretika kombineres med NSAID, inklusive celecoxib (se pkt. 4.4). Kombinationen bør derfor gives med forsigtighed, især til ældre. Patienterne bør være tilstrækkeligt hydrerede, og det bør overvejes at kontrollere nyrefunktionen efter start af kombinationsbehandling, og med jævne mellemrum derefter.

 I et klinisk studie af 28 dages varighed med patienter med lisinoprilkontrolleret stadie I og II hypertension medførte administration af celecoxib 200 mg 2 gange dagligt ikke 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 2 gange daglig anses 48 % 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 patienter behandlet med placebo. Denne forskel var statistisk signifikant.

*Ciclosporin og tacrolimus*

Samtidig behandling med NSAID og ciclosporin eller tacrolimus kan øge den nyretoksiske effekt af henholdsvis ciclosporin eller tacrolimus. Nyrefunktionen bør derfor monitoreres ved kombination af celecoxib og hvilket som helst af disse stoffer.

*Acetylsalicylsyre*

 Celecoxib kan tages sammen med acetylsalicylsyre i lavdosis, men er ikke en erstatning for acetylsalicylsyre ved kardiovaskulær profylakse. I de indsendte studier, som for andre NSAID, sås en øget risiko for gastrointestinal ulceration eller andre gastrointestinale komplikationer sammenlignet med anvendelse af celecoxib alene for samtidig administration af lavdosis acetylsalicylsyre (se pkt. 5.1).

Farmakokinetiske interaktioner

 *Virkningen af celecoxib på andre lægemidler*

*CYP2D6-hæmning*

Celecoxib er en hæmmer af CYP2D6. Under behandling med celecoxib kan plasmakoncentrationerne af lægemidler, der nedbrydes af dette enzym, stige. Eksempler på lægemidler, der metaboliseres af CYP2D6, er antidepressiva (tricycliske og SSRI), neuroleptika, antiarrytmika, etc. Doseringen af individuelt dosistitrerede CYP2D6-substrater, bør måske nedsættes, når samtidig behandling med celecoxib initieres, eller øges, hvis behandling med celecoxib afbrydes.

Samtidig administration af celecoxib 200 mg 2 gange dagligt gav stigninger i plasmakon­centrationen for 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 signifikans 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 effekt på farmakokinetikken (plasma- eller renal clearence) af methotrexat (i reumatologiske doser). Alligevel anbefales det at overveje passende monitorering af methotrexatrelateret toksicitet, når disse to lægemidler kombineres.

*Lithium*

 Hos raske frivillige personer, som fik både celecoxib 200 mg 2 gange daglig og 450 mg lithium 2 gange daglig, er der for litium set en gennemsnitlig stigning i Cmax på 16 % og i arealet under kurven (AUC) på 18 %. Patienter, der behandles med lithium, bør derfor følges omhyggeligt, når behandling med celecoxib initieres eller afbrydes.

*Oral antikonceptionsmidler*

 Celecoxib havde ingen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken af orale anti­konceptionsmidler (1 mg norethisteron/35 μg ethinylestradiol) i et udført interaktions­forsøg.

 *Glibenclamid/tolbutamid*

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

 *Virkningen af andre lægemidler 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 eksponering for celecoxib. Sådanne kombinationer bør undgås hos personer med kendt nedsat CYP2C9-metabolisering (se pkt. 4.2 og 5.2).

*CYP2C9-hæmmere og induktorer*

 Da celecoxib overvejende metaboliseres af CYP2C9, bør kun halvdelen af den anbefalede dosis anvendes til patienter, som får fluconazol. Samtidig brug af 200 mg celecoxib taget som en enkelt dosis og 200 mg fluconazol, en potent CYP2C9-hæmmer, 1 gang daglig, resulterede i en gennemsnitlig stigning i celecoxibs Cmax på 60 % og i AUC på 130 %. Plasmakoncentrationen af celecoxib kan reduceres ved samtidig brug af CYP2C9-induktorer som rifampicin, carbamazepin og barbiturater.

 *Ketoconazol og antacida*

 Ketoconazol eller antacida er ikke set påvirke celecoxibs farmakokinetik.

 *Pædiatrisk population*

 Interaktionsforsøg er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Forsøg med dyr (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 viser 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. Som for andre lægemidler der hæmmer prostaglandinsyntesen, kan celecoxib i tredje trimester af graviditeten hæmme uterus kontraktioner og give præmatur lukning af ductus arteriosus.

 Brug af NSAID, herunder celecoxib, i 2. og 3. trimester kan give 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 er oftest reversible.

 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 til et begrænset antal ammende kvinder har vist, at celecoxib overføres til mælken i meget små mængder. Kvinder i behandling med celecoxib bør ikke amme.

 Fertilitet

 Baseret på virkningsmekanismen kan anvendelsen af NSAID, 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 kan påvirke evnen til at køre bil og betjene maskiner i mindre grad.

 Patienter, som mærker svimmelhed, vertigo eller søvnighed, bør undlade at køre bil eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

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

* Bivirkninger rapporteret hos patienter med osteoarthrosis og rheumatoid arthritis ved hyppigheder større end 0,01 % og med større hyppighed end dem, der er rapporteret for placebo. Bivirkningerne stammer fra 12 placebo- og/eller aktivt-kontrollerede kliniske studier i varigheder op til 12 uger ved indgivelse af celecoxib på 100 mg op til 800 mg daglig. I yderligere studier, hvor ikke-selektive NSAID blev anvendt som sammenligningsprodukter, blev ca. 7.400 patienter med arthritis behandlet med daglige doser af celecoxib på op til 800 mg, herunder ca. 2.300 patienter behandlet i 1 år eller mere. Bivirkningerne set med celecoxib i disse yderligere studier var de samme som dem, der blev set hos patienterne med osteoarthrosis og rheumatoid arthritis anført i **tabel 1**.
* Bivirkninger rapporteret med hyppigheder større end for placebo hos personer behandlet med celecoxib 400 mg daglig fra et langtidsstudie ved forebyggelse af polypper ved varighed op til 3 år (Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) og Prevention of Colorectal Sporadic Adnomatous Polyps (PreSAP) studierne, se pkt. 5.1, Kardiovaskulær sikkerhed – langtidsstudier med patienter med sporadisk adenomatøs polypose).
* Bivirkninger fra post-marketing erfaring rapporteret som spontane rapporter over en periode, hvor det anslås, at >70 millioner patienter er blevet behandlet med celecoxib (variable doser, varigheder og indikationer). Selv om disse er identificeret som bivirkninger rapporteret efter markedsføring, er data fra kliniske forsøg anvendt som basis for udregning af frekvens. Frekvenser er baseret på kumulative metaanalyser med pooling af kliniske forsøg med eksponering af 38.102 patienter.

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Hyppighed** |  |
| **Meget almindelig**>1/10 | **Almindelig**≥1/100 og <1/10 | **Ikke almindelig**≥1/1000 og <1/100 | **Sjælden**≥1/10,000 og <1/1000 | **Meget sjælden**(<1/10.000) | **Ikke kendt****(**kan ikke estimeres ud fra forhånden-værende data) |
| ***Infektioner og parasitære sygdomme*** |  |
|  | Sinuitis, øvre luftvejsinfektion, pharyngitis, urinvejsinfektion |  |  |  |  |
| ***Blod og lymfesystem*** |  |
|  |  | Anæmi | Leukopeni, trombocytopeni | Pancytopeni4  |  |
| ***Immunsystemet*** |  |
|  | Overfølsomhed |  |  | Anafylaktisk shock, anafylaksi4, anafylaktisk reaktion4 |  |
| ***Metabolisme og ernæring*** |  |
|  |  | Hyperkaliæmi  |  |  |  |
| ***Psykiske forstyrrelser*** |  |
|  | Søvnløshed | Angst, depression, træthed | Tilstand af konfusion, hallucinationer4 |  |  |
| ***Nervesystemet*** |  |
|  | Svimmelhed, hypertoni, hovedpine4 | Cerebralt infarkt1, paræstesi, søvninghed | Ataksi, dysgeusi | Intrakraniel blødning (herunder fatal intrakraniel blødning)4, aseptisk menigitis4, epilepsi (herunder forværret epilepsi)4, tab af smagssans4, anosmi4 |  |
| ***Øjne*** |  |
|  |  | Sløret syn, conjuctivitis4 | Øjenblødning4 | Okklusion af nethindearterie4, okklusion af nethindevene4 |  |
| ***Øre og labyrint*** |  |
|  |  | Tinnitus, høretab1 |  |  |  |
| ***Hjerte*** |  |
|  | Myokardieinfarkt1 | Hjertesvigt, palpitationer, takykardi | Arytmi4 |  |  |
| ***Vaskulære sygdomme*** |  |
| Hypertension1, (herunder forværret hypertension) |  |  | Pulmornær embolisme4, flushing4 | vaskulitis4  |  |
| ***Luftveje, thorax og mediastinum*** |  |
|  | Rhinitis, hoste, dyspnø1 | Bronkospasme | Pneumoni4 |  |  |
| ***Mave-tarmkanalen*** |  |
|  | Kvalme4, abdominalsmerter, diarré, dyspepsi, flatulens, opkastning1, dysfagi1 | Obstipation, gastrit, stomatit, gastrointestinal inflammation (herunder forværring af gastrointestinal inflammation), opstød | Gastrointestinal blødning4, sår i tolv-fingertarmen, sår i mavesæk, sår i spiserør, sår i tyndtarmen, sår i tyktarmen, intestinal perforation, esophagitis, melæna, pankreatit, colitis4 |  |  |
| ***Lever og galdeveje*** |  |
|  |   | Abnorm leverfunktion, forhøjet leverenzymer (herunder forhøjet ASAT og ALAT) | Hepatitis4 | Leversvigt4 (nogle gange fatale eller, som kræver levertransplantation), fulminant hepatitis4 (nogle fatale) levernekrose4, kolestase4, kolestatisk hepatitis4 , icterus4 |  |
| ***Hud og subkutane væv*** |  |
|  | Udslæt, pruritus (herunder generaliseret pruritus) | Urticaria, ekkymose4 | Angioødem4, alopeci, fotosensitivitet | Exfoliativ dermatit , erythema multiforme4, Stevens-Johnsons syndrom4, toksisk epidermal nekrolyse4, DRESS-syndrom (lægemiddel­fremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer)4, akut generaliseret pustuløst udslæt (AGEP)4, bulløs dermatitis4 |  |
| ***Knogler, led, muskler og bindevæv*** |  |
|  | Artralgi4 | Muskelspasmer, (benkramper) |  | Myositis4 |  |
| ***Nyrer og urinveje*** |  |
|  |  | Forhøjet blodkreatinin, forhøjet urinkvælstof i blodet | Akut nyresvigt4, hyponatriæmi4 | Tubulointerstitial nefritis4, nefrotisk syndrom4, minimal lesion glomerulonefritis4  |  |
| ***Det reproduktive system og mammae*** |  |
|  |  |  | Menstruations-forstyrrelser4 |  | Infertilitet hos kvinder, (nedsat fertilitet hos kvinder)3 |
| ***Almene symptomer og reaktioner på adminitrationsstedet*** |  |
|  | Influenzalignende sygdom, peri­fert ødem/væske­retention | Ansigtsødem, brystsmerter4 |  |  |  |
| ***Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer*** |
|  | Traumer (utilsigtet tilskadekomst) |  |  |  |  |
| ASAT – AspartataminotransferaseALAT - Alaninaminotransferase1 Bivirkninger set i studie ved forebyggelse af polypper omfattende personer behandlet med celecoxib 400 mg daglig i 2 kliniske studier af op til 3 års varighed (APC og PreSAP studierne). Bivirkninger fra studier ved forebyggelse af polypper er kun anført ovenfor, hvis de tidligere har været set i rapporter fra post-marketing erfaring eller ses hyppigere end i studier hos patienter med arthritis.2 Desuden følgende *tidligere ukendte* bivirkninger set i studier ved forebyggelse af polypper, omfattende personer behandlet med celexocib 400 mg daglig i 2 kliniske studier af op til 3 års varighed (APC og PreSAP studierne): **Almindelig**: angina pectoris, colon irritabile-syndrom, nephrolithiasis, øget blod-kreatinin, benign prostatahyperplasi, vægtøgning. **Ikke almindelig**: helicobacterinfektion, herpes zoster, erysipelas, bronkopneumoni, labyrintitis, tandkødsinfektion, lipom, mouches volantes, haemorrhagia conjunctivae, dyb venetrombose, dysfoni, hæmorideblødning, hyppige tarmbevægelser, mundsår, allergisk dermatit, ganglion, nykturi, vaginalblødning, brystømhed, underekstremitetsfraktur, forhøjet serum-natrium.3 Kvinder, der planlægger at blive gravide, er udelukket fra alle forsøg, og det gav derfor ikke mening at undersøge forsøgsdatabasen ned hensyn til hyppigheden af denne hændelse.4 Frekvenser er baseret på kumulative metaanalyser med pooling af kliniske forsøg med eksponering af 38.102 patienter |  |

 De endelige data (bedømt) fra studierne APC og PreSAP, hvor patienterne blev behandlet med celecoxib 400 mg daglig i op til 3 år (samlede data fra begge studier; se pkt. 5.1 for resultater fra de enkelte studier) viser en overrepræsentation i forhold til placebo af myokardieinfarkt på 7,6 hændelser pr. 1000 patienter (ikke almindelig) og der ses 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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Der er ingen klinisk erfaring med overdosering. Enkeltdoser op til 1200 mg og gentagne doser op til 1200 mg 2 gange daglig er blevet givet til raske personer i 9 dage uden klinisk signifikante bivirkninger. Ved mistanke om overdosering skal relevant medicinsk behandling iværksættes, for eksempel ventrikeltømning, klinisk overvågning og hvis nødvendigt iværksættes symptomatisk behandling. På grund af høj proteinbinding er dialyse sandsynligvis ikke en effektiv måde at fjerne lægemidlet på.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Non-steroidt antiinflammatorisk middel/antirheumatikum, NSAID, coxib, ATC-kode: M01AH01.

 Virkningsmekanisme

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

 Farmakodynamisk virkning

Cyclooxygenase er ansvarlig for dannelsen af prostaglandiner. Der er identificeret 2 iso-former, COX-1 og COX-2. Det er vist, at COX-2 er isoformen af det enzym, som induceres af pro-inflammatoriske stimuli, og som man mener hovedsagelig har ansvaret for syntese af prostanoide mediatorer af smerte, inflammation og feber. COX-2 er også involveret i ovulation, implantation og lukning af ductus arteriosus, regulering af nyrefunktionen og funktioner i centralnervesystemet (induktion af feber, 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 antitrombocytaktivitet mellem COX-1 hæmmende NSAID og COX-2 selektive hæmmere kan være af klinisk betydning for 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 thromboxan i blodpladerne.

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

 Der er observeret en dosisafhængig effekt på TxB2-dannelse med høje doser af celecoxib. Dog havde gentagne doser af celecoxib 600 mg 2 gange daglig (3 gange den højest anbefalede dosis) ingen effekt på trombocytaggregation og blødningstid i sammenligning med placebo i mindre undersøgelser med raske forsøgspersoner.

 Klinisk virkning og sikkerhed

Adskillige kliniske studier bekræfter effekt og sikkerhed ved behandling af osteoarthrosis (OA), rheumatoid arthritis (RA) og ankyloserende spondylitis. Celecoxib var undersøgt til behandling af inflammation og smerte ved osteoarthrosis i knæ og hofte hos ca. 4.200 patienter i kliniske undersøgelser af op til 12 ugers varighed med placebo og aktiv kontrol. Det er også undersøgt til behandling af inflammation og smerte ved rheumatoid arthriris hos ca. 2100 patienter i kliniske undersøgelser af op til 24 ugers varighed med placebo og aktiv kontrol. Daglig dosis på 200-400 mg celecoxib gav smertelindring indenfor 24 timer efter indtagelsen. Celecoxib var undersøgt til behandling af inflammation og smerte ved ankyloserende spondylitis hos 896 patienter i kliniske studier med placebo og aktiv kontrol af op til 12 ugers varighed. Celecoxib i doser på 100 mg 2 gange daglig, 200 mg 1 gang daglig, 200 mg 2 gange daglig og 400 mg 1 gang daglig viste i disse studier signifikant bedring af smerte, generel sygdomsaktivitet og funktion ved ankyloserende spondylitis.

 Der er blevet udført 5 randomiserede, dobbeltblinde, kontrollerede studier inklusive øvre gastroskopi omfattende ca. 4.500 patienter uden primært mavesår (celecoxibdoser på 50-400 mg 2 gange daglig). Endoskopiforsøg over 12 uger med celecoxib (100-800 mg daglig) viste en signifikant lavere risiko for mavesår i forhold til naproxen (1.000 mg daglig) og ibuprofen (2.400 mg daglig). Data var ikke konsekvente i forhold til diclofenac (150 mg daglig). I to af 12-ugers forsøgene var andelen af patienter med endoskopisk mavesår ikke signifikant forskellig mellem placebo og celecoxib 200 mg 2 gange daglig eller 400 mg 2 gange daglig.

 I et prospektivt langtidsstudie (6-15 måneders varighed, CLASS-studiet), fik 5.800 patienter med osteoarthrosis og 2.200 patienter med rheumatoid arthritis celecoxib 400 mg 2 gange daglig (henholdsvis 4 gange og 2 gange den anbefalede dosis til henholdsvis osteoarthrosis og rheumatoid arthritis ), ibuprofen 800 mg 3 gange daglig eller diclofenac 75 mg 2 gange daglig (begge ved terapeutiske doser). 22 % af de inkluderede patienter fik samtidig lavdosis acetylsalicylsyre (≤ 325 mg/dag), primært som kardiovaskulær profylakse. For 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. Også for den kombinerede NSAID-gruppe var der ingen statistisk signifikant forskel for komplicerede mavesår (relativ risiko 0,77, 95 %, KI 0,41-1,46, set over hele studieperioden). Ved det kombinerede endepunkt, komplicerede og symptomatiske mavesår, var hyppigheden i celecoxib-gruppen signifikant lavere i forhold til 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 4 gange hyppigere komplicerede mavesår i forhold til dem, der fik celecoxib alene. Hyppigheden af klinisk betydende fald i hæmoglobin (> 2 g/dl), bekræftet ved gentagne målinger, var signifikant lavere hos patienter, der fik celecoxib i forhold til NSAID-gruppen (relativ risiko 0,29, 95 % KI 0,17-0,48). Den signifikant lavere hyppighed af disse hændelser med celecoxib bevares 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 defineret eller formodet gastrointestinal oprindelse lavere hos patienter behandlet med celecoxib 200 mg 2 gange daglig (N=2238) end hos patienter behandlet med diclofenac depot 75 mg 2 gange daglig + omeprazol 20 mg 1 gang daglig (N=2246) (0,2 % vs. 1,1 % ved defineret gastrointestinal oprindelse p=0,004; 0,4 % vs. 2,4 % ved formodet gastrointestinal oprindelse, p=0,0001). Hyppigheden af klinisk manifest gastrointestinal komplikationer, som f.eks. perforation, obstruktion eller blødning var meget lav, og viste ingen forskelle mellem behandlingsgrupperne (4-5 pr. gruppe).

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

 Der blev gennemført 2 studier på personer med sporadisk adenomatøs polypose med celecoxib, dvs. APC-studiet (Adenoma Prevention with Celecoxib) og PreSAP-studiet (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). I APC-studiet sås en dosis-relateret øgning af sammensatte endepunkter af kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller slagtilfælde (bekræftet) med celecoxib sammenlignet med placebo over en behandlingsperiode på 3 år. PreSAP-studiet viste ikke statistisk signifikant øget risiko for samme sammensatte endepunkter.

 I APC-studiet var de relative risici sammenlignet med placebo for sammensatte endepunkter (bekræftet) af kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller slagtilfælde 3,4 (95 % KI 1,4-8,5) med celecoxib 400 mg 2 gange daglig og 2,8 (95 % KI 1,1-7,2) med celecoxib 200 mg 2 gange daglig. Kumulative procenter for det sammensatte endepunkt over 3 år er henholdsvis 3 % (20/671 forsøgspersoner) og 2,5 % (17/685 forsøgspersoner) sammenlignet med 0,9 % (6/679 forsøgspersoner) for placebo. Stigningen i begge celecoxibdosisgrupper versus placebo kan primært tilskrives en stigning i hyppigheden af myokardieinfarkt.

 I PreSAP-studiet var den relative risiko sammenlignet med placebo for det samme sammensatte endepunkt (bekræftet) 1,2 (95 % KI 0,6-2,4) med celecoxib 400 mg 1 gang daglig 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 1 gang daglig og 0,6 % (4/628 forsøgspersoner) med placebo.

 Data fra et 3. langtidsstudie ADAPT (The Alzheimer’s Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) viste ikke signifikant øget kardiovaskulær risiko med celecoxib 200 mg 2 gange daglig sammenlignet med placebo. Den relative risiko sammenlignet med placebo for lignende sammensatte endepunkter (kardiovaskulær død, myokardieinfarkt, slagtilfælde) var 1,14 (95 % KI 0,61-2,12) med celecoxib 200 mg 2 gange daglig. Hyppigheden af myokardieinfarkt var 1,1 % (8/717 patienter) med celecoxib 200 mg 2 gange daglig og 1,2 % (13/1070 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 osteoarthrosis (OA) eller rheumatoid arthritis (RA) med risiko for eller høj risiko for kardiovaskulær sygdom, hvor man sammenlignede celecoxib (200‑400 mg dagligt) med naproxen (750‑1.000 mg dagligt) og ibuprofen (1.800‑2.400 mg dagligt). 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 analysis af det bedømte sammensatte APTC-endepunkt**

|  |
| --- |
| **Intent-To-Treat Analysis (ITT, efter 30 måneder)** |
|  | **Celecoxib 100-200 mg****2 gange dagligt** | **Ibuprofen 600-800 mg****3 gange dagligt** | **Naproxen 375-500 mg****2 gange dagligt** |
| N | 8.072 | 8.040 | 7.969 |
| Forsøgspersonermed hændelser | 188 (2,3%) | 218 (2,7%) | 201 (2,5%) |
| Parvis sammenligning | **Celecoxib vs. Naproxen** | **Celecoxib vs. Ibuprofen** | **Ibuprofen vs. Naproxen** |
| HR (95% KI) | 0,93 (0,76-1.13) | 0,86 (0,70-1,04) | 1,08 (0,89- 1,31) |
| **Modificeret Intent-To-Treat analyse (mITT, efter 43 måneders behandling)** |
|  | **Celecoxib 100-200 mg****2 gange dagligt** | **Ibuprofen 600-800 mg** **3 gange dagligt** | **Naproxen 375-500 mg** **2 gange dagligt** |
| N | 8.030 | 7.990 | 7.933 |
| Forsøgspersonermed hændelser | 134 (1,7%) | 155 (1,9%) | 144 (1,8%) |
| Parvis sammenligning | **Celecoxib vs. Naproxen** | **Celecoxib vs. Ibuprofen** | **Ibuprofen vs. Naproxen** |
| HR (95% KI) | 0,90 (0,72-1,14) | 0,81 (0,64-1,02) | 1,12 (0,889-1,40) |

 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 dagligt ikke er inferiørt sammenlignet med ibuprofen i en dosis i intervallet 600-800 mg 3 gange dagligt, eller naproxen i en dosis i intervallet 375-500 mg 2 gange dagligt. De kardiovaskulære risici inden for NSAID-klassen, herunder COX-2-hæmmere, er dosisafhængige. Derfor kan resultaterne for virkningen af celecoxib 200 mg dagligt på det sammensatte kardio­vaskulære endepunkt ikke ekstrapoleres til dosisregimer, der anvender højere doser af celecoxib.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

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

 Hos raske voksne frivillige er den samlede systemiske eksponering (AUC) af celecoxib den samme, uanset om celecoxib bliver administreret som intakt kapsel, eller kapsel­indholdet bliver hældt ud over æblemos. Der er ingen signifikante ændringer i Cmax, Tmax eller T1/2 efter administration af kapselindhold 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. 3 metabolitter, inaktive som COX-1 eller COX-2 hæmmere, er identificeret i humant plasma, dvs. en primær alkohol, den tilsvarende carboxylsyre og dets glukuronidkonjugat.

 Cytokrom P450 2C9 aktivitet er nedsat hos personer med genetisk polymorfisme, som fører til nedsat enzymaktivitet, som f.eks. homozygot ved CYP2C9\*3 polymorfisme.

 I et farmakokinetisk studie med celecoxib 200 mg indgivet 1 gang daglig 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 3 separate enkeltdosisstudier, der omfattede i alt 5 forsøgspersoner med genotype CYP2C9\*3/\*3, øgedes enkeltdosis AUC0-24 ca. 3 gange 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 tidligere anamnese/erfaring med andre CYP2C9-substrater bør behandles med forsigtighed med celecoxib (se pkt. 4.2).

 Der er ikke fundet klinisk signifikante forskelle i celecoxibs PK-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 af celecoxib i Cmax på 53 % og i AUC på 26 %. De tilsvarende værdier for patienter med moderat nedsat leverfunktion var henholdsvis 41 % og 146 %. Den metaboliske kapacitet hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion kunne bedst korreleres til deres albuminværdier. Til patienter med moderat nedsat leverfunktion (serumalbumin 25-35 g/l) skal behandlingen skal initieres med halvdelen af den anbefalede dosis. Patienter med svært nedsat leverfunktion (serumalbumin under 25 g/l) er ikke undersøgt og 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 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**

Ikke-kliniske sikkerhedsdata viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle toksicitetsforsøg efter gentagne doser, mutagenicitets- eller karcinogenicitetsforsøg ud over dem, der er beskrevet i pkt. 4.4, 4.6 og 5.1 i produktresumet.

 Celecoxib i orale doser på ≥150 mg/kg/dag (ca. 2 gange den humane eksponering på 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 ses en dosis-afhængig forøgelse af hernier i diafragma, når rotter får 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 embryo-udvikling til præ- og postimplantationstab og reducerede embryo-/fosteroverlevelsen.

 Celecoxib bliver udskilt i rottemælk. I et peri/post-natalt rotteforsøg er der set toksicitet i afkommet.

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapsel indehold

Lactosemonohydrat

Croscarmellosenatrium

Povidon K 30

Natriumlaurylsulfat

Magnesiumstearat.

Kapselskal

*100 mg kapsel*

Titandioxid (E171)

Gelantine

Indigotin (E132)

*200 mg kapsel*

Titandioxid (E171)

Gelantine

Gul jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares over 30°C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 PVC aluminiumblister eller PVC/PCdC aluminiumblister

 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 90, 100, 120,150, 160, 180.

 Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Stada Arzneimittel AG

 Stadastrasse 2-18

 61118 Bad Vilbel

 Tyskland

**Repræsentant**

PharmaCoDane ApS

Marielundvej 46 A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 100 mg: 51115

 200 mg: 51116

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 4. april 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 07. november 2023