

4. september 2019

PRODUKTRESUMÉ

for

Celebra, hårde kapsler

0. D.SP.NR.
20478

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Celebra

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
1 kapsel indeholder 100 mg eller 200 mg celecoxib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Lactose (100 mg kapsel indeholder 149,7 mg og 200 mg kapsel indeholder 49,8 mg lactosemonohydrat; se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Hårde kapsler.
100 mg: Hvide, uigennemsigtige kapsler med to blå bånd mærket 7767 og 100.
200 mg: Hvide, uigennemsigtige kapsler med to guldfarvede bånd mærket 7767 og 200.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Celebra er indiceret hos voksne til symptomlindring ved behandling af osteoarthritis (OA), reumatoid arthritis (RA) og ankyloserende spondylitis (AS).

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 indgivelsesmåde
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 osteoarthritis (se pkt. 4.3, 4.4, 4.8 og 5.1).

Osteoarthritis

Anbefalet daglig dosis er 200 mg 1 gang dagligt eller fordelt på 2 doser. Hos nogle patienter med utilstrækkelig lindring af symptomer kan en dosisøgning til 200 mg 2 gange dagligt 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 dagligt. 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 dagligt eller fordelt på 2 doser. Hos nogle få patienter med utilstrækkelig lindring af symptomer, kan en dosisøgning til 400 mg 1 gang dagligt 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

Som hos yngre voksne bør 200 mg være den initiale daglige dosis. Dosis kan om nødvendigt senere øges til 200 mg 2 gange dagligt. Særlig forsigtighed bør udvises hos ældre patienter, der vejer mindre end 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

Erfaring med celecoxib til 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).

Administration

Oral anvendelse

Celebra 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 haft symptomer på astma, akut rhinitis, nasale polypper, angioneurotisk ødem, urticaria eller anden type af allergisk reaktion efter at have taget acetylsalicylsyre (aspirin) eller andre non-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID) herunder COX-2-hæmmere.

Under graviditet og til kvinder i den fertile alder med mindre der anvendes sikker anti-konception (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.

Kronisk venstresidig 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 samtidig får andre NSAID eller trombocythæmmere (som f.eks. acetylsalicylsyre) eller glucocorticoider, 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 langtidsforsøg (se pkt. 5.1).

Samtidig behandling med NSAID

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

Kardiovaskulære virkninger

Der er set et øget antal alvorlige kardiovaskulære hændelser, hovedsagelig myokardieinfarkt, i placebokontrollerede langtidsforsøg hos personer med sporadisk adenomatøs polypose behandlet med celecoxib ved doser på 200 mg 2 gange dagligt og 400 mg 2 gange dagligt 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 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 osteoarthritis (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. Derfor bør celecoxib anvendes med forsigtighed til patienter, der tidligere har haft hjertesvigt, venstre ventrikulær dysfunktion eller hypertension og hos patienter med kendt ødem af anden årsag, da prostaglandin-hæmning kan medføre en forværring af nyrefunktion og 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 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, herunder celecoxib, kan forårsage nyretoksicitet. Celecoxib har i kliniske forsøg 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 og ældre (se pkt. 4.5). Disse patienter bør følges nøje under behandling med celecoxib.

Visse tilfælde af alvorlige leverpåvirkninger, herunder fulminant hepatitis (nogle fatale), levernekrose og leversvigt (nogle fatale og 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

I forbindelse med brugen af celecoxib er der meget sjældent indberettet alvorlige hudreaktioner, nogle fatale, inklusiv exfoliativ dermatit, 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. Derudover er der indberettet alvorlige overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaksi, angioødem og lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndromet) 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, slimhindeaffektioner 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 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

Celebra 100 mg og 200 mg kapsler indeholder lactose (henholdsvis 149,7 mg og 49,8 mg). Celebra bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

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 behandling med celecoxib er startet eller hvis dosis af celecoxib ændres (se pkt. 4.4). Blødning 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 beta-blokkere. Som for NSAID kan risikoen for akut nyreinsufficiens, som sædvanligvis er reversibel, muligvis være øget hos nogle patienter med kompromitteret nyrefunktion (f.eks. dehydrerede patienter, patienter i diuretikabehandling eller ældre patienter), hvis ACE-hæmmere, angiotensin-II-receptor-antagonister og/eller diuretika kombineres med NSAID, 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 start af kombinationsbehandling, og med jævne mellemrum efterfølgende.

I et klinisk forsøg af 28 dages varighed med patienter med lisinoprilkontrolleret stadie I og II hypertension førte administration af celecoxib 200 mg 2 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 2 gange dagligt 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 er statistisk signifikant.

Ciclosporin og tacrolimus

Samtidig behandling med NSAID og ciclosporin eller tacrolimus kan øge den nyretoksiske effekt af henholdsvis ciclosporin og 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 forsøg ses, som for andre NSAID, en øget risiko for gastrointestinal ulceration eller andre gastrointestinale komplikationer, når celecoxib kombineres med 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, antiarytmika, etc. Dosis af individuelt dosistitrerede CYP2D6-substrater, bør muligvis 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 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 reumatoid arthritis havde celecoxib ingen signifikant virkning på farmakokinetikken (plasma- eller renal clearance) af methotrexat (i reumatologiske doser). Alligevel anbefales det at overveje passende monitorering af methotrexatrelateret toksicitet, når disse 2 lægemidler kombineres.

Lithium

Hos raske frivillige personer, som fik både celecoxib 200 mg 2 gange dagligt og 450 mg lithium 2 gange dagligt, er der for lithium set en gennemsnitlig stigning i $C_{\max}$ på 16% og i arealet under kurven (AUC) på 18%. Derfor bør patienter, som behandles med lithium, følges omhyggeligt, når behandling med celecoxib initieres eller afbrydes.

Orale 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 det bruges i halvdelen af den anbefalede dosis hos patienter, som får fluconazol. Samtidig brug af 200 mg celecoxib taget som én enkelt dosis og 200 mg fluconazol, en potent CYP2C9-hæmmer, 1 gang dagligt, resulterede i en gennemsnitlig stigning i celecoxibs $C_{\max}$ 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 at påvirke celecoxibs farmakokinetik.

Pædiatrisk population

Interaktionsforsøg er kun udført hos voksne.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Dyreforsøg (rotter og kaniner) har vist reproduktionstoksicitet inklusiv 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 Celebra, 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 Celebra 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.

Patienter, som mærker svimmelhed, vertigo eller søvnighed, når de er i behandling med Celebra, bør undlade at føre motorkøretøj 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 osteoarthritis og reumatoid 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 forsøg i varigheder op til 12 uger ved indgivelse af celecoxib på 100 mg op til 800 mg dagligt. I yderligere forsøg, 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 forsøg var de samme som dem, der blev set hos patienterne med osteoarthritis og reumatoid arthritis anført i **tabel 1**.
- Bivirkninger rapporteret med hyppigheder større end for placebo hos personer behandlet med celecoxib 400 mg dagligt fra et langtidsforsøg ved forebyggelse af polypper med varighed 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 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 forsøg med celecoxib og erfaringer fra bivirkningsovervågning (MedDRA foretrukne termer)^{1, 2}

System organklasse	Hyppighed					
	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)	Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden- værende data)
Infektioner og parasi- tære syg- domme		sinusitis, øvre luftvejsinfek- tion, pharyngitis, urinvejsinfektion				
Blod og lymfesystem			anæmi	leukopeni, trombocyto- peni	pancytopeni ⁴	
Immun- systemet		overfølsomhed			anafylaktisk shock ⁴ , anafylaktisk	

					reaktion ⁴	
Metabo- lisme og ernæring			hyperka- liæmi			
Psykiske forstyrrelser		søvnløshed	angst, depression, træthed	tilstand af konfusion, hallucination- er ⁴		
Nerve- systemet		svimmelhed, hypertoni, hovedpine ⁴	cerebralt infarkt ¹ , paræstesi, søvnighed	ataksi, dysgeusi	intrakraniel blødning (herunder fatal intrakraniel blødning) ⁴ , aseptisk meningitis ⁴ , epilepsi (herunder forværret epilepsi) ⁴ , tab af smagssans ⁴ , anosmi ⁴	
Øjne			sløret syn, conjunctivi- tis ⁴	øjenblødning ⁴	okklusion af nethindearterie ⁴ , okklusion af nethindevene ⁴	
Øre og labyrint			tinnitus, høretab ¹			
Hjerte		myokardie- infarkt ¹	hjertesvigt, palpitationer, takykardi	arytmi ⁴		
Vaskulære sygdomme	hyperten- sion ¹ (her- under for- værret hyperten- sion)			pulmonær embolisme ⁴ , flushing ⁴	vaskulitis ⁴	
Luftveje, thorax og mediastinu- m		rhinitis, hoste, dyspnø ¹	bronko- spasme ⁴	pneumoni ⁴		
Mave-tarm- kanalen		kvalme ⁴ , abdo- minalsmerter, diarré, dyspepsi, flatulens, opkastning ¹ , dysfagi ¹	obstipation, gastrit, sto- matit, gastro- intestinal inflammation (herunder forværring af gastrointestinal inflammation), opstød	gastrointestinal blødning ⁴ , sår i tolv- fingertarmen, sår i mavesæk, sår i spiserør, sår i tyndtarmen, sår i tyktarmen, intestinal perforation, esophagitis, melæna, pan- kreatit, colitis ⁴		
Lever og galdeveje			abnorm le- verfunktion, forhøjede leverenzym- er (herunder forhøjet ASAT og ALAT)	hepatitis ⁴	leversvigt ⁴ (nogle gange fatalt eller, som kræver lever- transplantation), fulminant hepa- titis ⁴ , (nogle fatale), lever- nekrose ⁴ , kole- stase ⁴ , kolestatisk	

					hepatitis ⁴ , icterus ⁴	
Hud og subkutane væv		udslæt, pruritus (herunder generaliseret pruritus)	urticaria, ekkymose ⁴	angioødem ⁴ , alopeci, fotosensitivitet	exfoliativ dermatit ⁴ , erythema multiforme ⁴ , Stevens-Johnsons syndrom ⁴ , toksisk epidermal nekrolyse ⁴ , DRESS-syndrom (lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer) ⁴ , akut generaliseret pustuløst udslæt (AGEP) ⁴ , bulløs dermatitis ⁴	
Knogler, led, muskler og bindevæv		artralgi ⁴	muskelspasmer (lægkramper)		myositis ⁴	
Nyrer og urinveje			forhøjet blodkreatinin, forhøjet urinkvælstof i blodet	akut nyresvigt ⁴ , hyponatriæmi ⁴	tubulointerstitial nefritis ⁴ , nefrotisk syndrom ⁴ , minimal lesion glomerulonefritis ⁴	
Det reproduktive system og mammae				menstruationsforstyrrelser ⁴		infertilitet hos kvinder, (nedsat fertilitet hos kvinder) ³
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		influenzalignende sygdom, perifert ødem/væskeretention	ansigtsødem, bryst smerter ⁴			
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		traumer (utilsigtet tilskadekomst)				

¹ Bivirkninger set i forsøg ved 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 forsøg 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 forsøg hos patienter med arthritis.

² Desuden følgende *tidligere ikke kendte* bivirkninger set i forsøg ved 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): **Almindelig:** angina pectoris, colon irritabile-syndrom, nephrolithiasis, øget blod-kreatinin, benign prostatahyperplasi, vægtøgning. **Ikke almindelig:** helicobakterinfektion, herpes zoster, erysipelas, bronkopneumoni, labyrintitis, tandkødsinfektion, lipom, mouches volantes, haemorrhagia conjunctivae, dyb venetrombose, dysfoni, hæmoroideblødning, 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 med 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 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) 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. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger til:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Ingen klinisk erfaring med overdosering. Enkeltdoser op til 1200 mg og gentagne doser op til 1200 mg 2 gange dagligt er blevet givet til raske personer i 9 dage uden klinisk betydende 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 til at fjerne lægemidlet på.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

M 01 AH 01

Farmakoterapeutisk gruppe: Non-steroidt antiinflammatorisk middel/antirheumatikum, NSAID, coxiber.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Celebra er inden for det kliniske dosisinterval (200-400 mg dagligt) 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 isoformer, 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 funkti-

oner). 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 en diaryl-substitueret pyrazol med kemisk lighed med andre non-arylaminsulfonamider (f.eks. thiazider, furosemid) men adskiller sig fra arylaminsulfonamider (f.eks. sulfamethoxizol og andre sulfonamid-antibiotika).

Der er observeret en dosisafhængig effekt på TxB_2 -dannelse med høje doser af celecoxib. Dog havde gentagne doser af celecoxib 600 mg 2 gange dagligt (3 gange den højest anbefalede dosis) ingen effekt på trombocyttaggregation og blødningstid i sammenligning med placebo i mindre forsøg med raske forsøgspersoner.

Klinisk virkning og sikkerhed

Adskillige kliniske forsøg bekræfter effekt og sikkerhed ved behandling af osteoarthritis, reumatoid arthritis og ankyloserende spondylitis. Celecoxib er undersøgt til behandling af inflammation og smerte ved osteoarthritis i knæ og hofte hos ca. 4.200 patienter i kliniske forsøg i op til 12 ugers varighed med placebo og aktiv kontrol. Det er også undersøgt til behandling af inflammation og smerte ved reumatoid arthritis hos ca. 2.100 patienter i kliniske forsøg i op til 24 ugers varighed med placebo og aktiv kontrol. Daglig dosis på 200-400 mg celecoxib gav smertelindring inden for 24 timer efter indtagelsen. Celecoxib er undersøgt til behandling af inflammation og smerte ved ankyloserende spondylitis hos 896 patienter i kliniske forsøg med placebo og aktiv kontrol i op til 12 ugers varighed. Celecoxib i doser på 100 mg 2 gange dagligt, 200 mg 1 gang dagligt, 200 mg 2 gange dagligt og 400 mg 1 gang dagligt viste i disse forsøg signifikant bedring af smerte, generel sygdomsaktivitet og funktion ved ankyloserende spondylitis.

Der er blevet udført 5 randomiserede, dobbeltblinde, kontrollerede forsøg omfattende ca. 4.500 patienter uden primært mavesår bekræftet ved øvre gastroskopi (celecoxibdoser på 50-400 mg 2 gange dagligt). Endoskopiforsøg over 12 uger med celecoxib (100-800 mg dagligt) viste en signifikant lavere risiko for mavesår i forhold til naproxen (1.000 mg dagligt) og ibuprofen (2.400 mg dagligt). Data 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 2 gange dagligt eller 400 mg 2 gange dagligt.

I et prospektivt langtidsforsøg (6-15 måneders varighed, CLASS-forsøget), fik 5.800 patienter med osteoarthritis og 2.200 patienter med reumatoid arthritis celecoxib 400 mg 2 gange dagligt (4 gange og 2 gange den anbefalede dosis til henholdsvis osteoarthritis og reumatoid arthritis), ibuprofen 800 mg 3 gange dagligt eller diclofenac 75 mg 2 gange dagligt (begge i 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 forsøgsperioden). Ved 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 4 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 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 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 ($\geq 10\%$) af defineret eller formodet gastrointestinal oprindelse lavere hos patienter behandlet med celecoxib 200 mg 2 gange dagligt (N=2.238) end hos patienter behandlet med diclofenac depot 75 mg 2 gange dagligt + omeprazol 20 mg 1 gang dagligt (N=2.246) (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 komplikation, som f.eks. perforation, obstruktion eller blødning var meget lav, og viste ingen forskelle mellem behandlingsgrupperne (4-5 pr. gruppe).

Kardiovaskulær sikkerhed – langtidsforsøg hos patienter med sporadisk adenomatøs polypose

Der er gennemført 2 forsøg på personer med sporadisk adenomatøs polypose med celecoxib, dvs. APC-forsøget (Adenoma Prevention with Celecoxib) og PreSAP-forsøget (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). I APC-forsøget ses 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-forsøget viser ikke statistisk signifikant øget risiko for samme sammensatte endepunkter.

I APC-forsøget er 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 dagligt og 2,8 (95% KI 1,1-7,2) med celecoxib 200 mg 2 gange dagligt. 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-forsøget er 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 dagligt sammenlignet med placebo. Kumulative procenter for det sammensatte endepunkt over 3 år er henholdsvis 2,3% (21/933 forsøgspersoner) og 1,9% (12/628 forsøgspersoner). Hyppigheden af myokardieinfarkt (bekræftet) er 1,0% (9/933 forsøgspersoner) med celecoxib 400 mg 1 gang dagligt og 0,6% (4/628 forsøgspersoner) med placebo.

Data fra et 3. langtidsforsøg ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) viser ikke signifikant øget kardiovaskulær risiko med celecoxib 200 mg 2 gange dagligt sammenlignet med placebo. Den relative risiko sammenlignet med placebo

for lignende sammensatte endepunkter (kardiovaskulær død, myokardieinfarkt, slagtilfælde) er 1,14 (95% KI 0,61-2,15) med celecoxib 200 mg 2 gange dagligt. Hyppigheden af myokardieinfarkt er 1,1% (8/717 patienter) med celecoxib 200 mg 2 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 OA eller 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-fatal myokardieinfarkt eller ikke-fatal 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 dagligt	Ibuprofen 600-800 mg 3 gange dagligt	Naproxen 375-500 mg 2 gange dagligt
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 dagligt	Ibuprofen 600-800 mg 3 gange dagligt	Naproxen 375-500 mg 2 gange dagligt
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)

Resultaterne var overvejende numerisk identiske mellem celecoxib- og komparator-grupperne 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 dosiregimer, 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 med ca. 1 time, hvilket medfører et T_{max} 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 C_{max} , T_{max} eller $T_{1/2}$ efter administration af kapselindhold på æblemos.

Fordeling

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

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 forsøg med celecoxib 200 mg indgivet 1 gang dagligt til raske frivillige forsøgspersoner med genotype CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 eller CYP2C9*3/*3 er median C_{max} 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 enkeltdosisforsøg, der omfattede i alt 5 forsøgspersoner med genotype CYP2C9*3/*3, øges 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 $C_{\max}$ 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 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 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 tidsafhængig farmakokinetik. Halveringstiden er 8-12 timer. Steady state plasmakoncentrationer nås inden for 5 dages behandling.

5.3 Prækliniske 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.

Celecoxib i orale doser på ≥ 150 mg/kg/dag (ca. 2 gange den humane eksponering på 200 mg 2 gange dagligt målt som AUC_{0-24}) 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 AUC_{0-24} 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 toksicitetsforsøg med høje doser er der set en stigning i ikke-binyrebetinget trombose hos hanrotter

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kapslerne indeholder:

laktosemonohydrat
natriumlaurylsulfat
povidon
croscarmellosematrium
magnesiumstearat.

Kapslerne består af:

gelatine
titandioxid (E 171)
natriumlaurylsulfat
sorbitanmonolaurat.

Mærkningsblækket indeholder:

indigotin (E 132) (kun i 100 mg)
jernoxid (E 172) (kun i 200 mg)
shellac
propylenglycol.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klar eller uigennemsigtig PVC/aluminiumblister. Fås i pakninger med 2, 5, 6, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 10x10, 10x30, 10x50, 1x50 enkeltdosisblister, 1x100 enkeltdosisblister, 5x(10x10).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**
100 mg: 31269
200 mg: 31270
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**
Dato for første markedsføringstilladelse: 28. april 2000
Dato for seneste genregistrering: 15. marts 2010
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
4. september 2019