



12. april 2019

## PRODUKTRESUMÉ

for

### Celecoxib, hårde kapsler

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

31221

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Celecoxib ""

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

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

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

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

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

100 mg:

Hårde kapsler i størrelse '4' (cirka 14,4 mm ± 0,4 mm), der indeholder et hvidt til råhvidt pulver. Kapslerne har en hvid, uigennemsigtig overdel og en hvid, uigennemsigtig underdel.

200 mg:

Hårde kapsler i størrelse '2' (cirka 17,8 mm ± 0,4 mm), der indeholder et hvidt til råhvidt pulver. Kapslerne har en grå, uigennemsigtig overdel og en grå, uigennemsigtig underdel.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Celecoxib "" er indiceret hos voksne til symptomlindring ved behandling af osteoarthritis, reumatoid arthritis og ankyloserende spondylitis.

Beslutningen om at ordinere en selektiv 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

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

*Rheumatoid arthritis:* Den anbefalede daglige startdosis er 200 mg fordelt på to doser. Om nødvendigt kan dosis senere øges til 400 mg én gang dagligt eller fordelt på to doser for at øge virkningen. Hvis der ikke ses en terapeutisk bedring inden for to uger, bør andre behandlingsmuligheder overvejes.

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

Celecoxib "" kan tages sammen med eller uden mad.

Da den kardiovaskulære risiko ved brug af celecoxib kan øges med dosis og behandlingsvarighed, bør der anvendes den laveste effektive dosis i så kort tid som muligt. Patientens behov for symptomlindring og behandlingsrespons bør revurderes med jævne mellemrum, især hos patienter med osteoarthritis (se pkt. 4.3, 4.4, 4.8 og 5.1).

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

#### Særlige populationer

*Ældre (> 65 år):* Ligesom hos yngre voksne bør der indledningsvist anvendes 200 mg dagligt. Om nødvendigt kan dosis senere øges til 200 mg to gange dagligt. Der bør udvises særlig forsigtighed hos ældre patienter, der vejer under 50 kg (se pkt. 4.4 og 5.2).

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

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

*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 laveste anbefalede dosis (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population:* Celecoxib er ikke indiceret til børn.

#### Administration

Oral anvendelse.

Hos patienter, der har svært ved at synke kapsler, kan kapselindholdet drysses på en teskefuld halvfast føde (f.eks æblemos, risvælling, yoghurt eller moset banan, som er afkølet eller har stuetemperatur), som straks synkes sammen med et glas vand.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

Overfølsomhed over for sulfonamider.

Aktivt peptisk ulcus eller gastrointestinal (GI) blødning.

Patienter, som tidligere har oplevet astma, akut rhinitis, nasale polypper, angioødem, urticaria eller anden type af allergisk reaktion efter at have taget acetylsalicylsyre eller NSAID'er, herunder COX-2-hæmmere.

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

Amning (se pkt. 4.6 og 5.3).

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

Patienter med estimeret kreatininclearance < 30 ml/min.

Inflammatorisk tarmsygdom.

Kongestiv hjerteinsufficiens (NYHA II-IV).

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

## 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

### Gastrointestinale (GI) påvirkninger

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

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

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

### Samtidig behandling med NSAID

Samtidig behandling med celecoxib og et NSAID, som ikke indeholder acetylsalicylsyre, 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 i doser på 200 mg to gange dagligt og 400 mg to gange dagligt sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1).

Da den kardiovaskulære risiko ved brug af celecoxib kan øges med dosis og behandlingsvarighed, bør der anvendes den laveste effektive daglige dosis i så kort tid som muligt. Patientens behov for symptomlindring og behandlingsrespons bør revurderes med jævne mellemrum, især hos patienter med osteoarthritis (se pkt. 4.2, 4.3, 4.8 og 5.1).

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

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

### Væskeretention og ødem

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

### Hypertension

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

### Lever- og nyrepåvirkninger

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

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

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

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

### CYP2D6-hæmning

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

### Personer med nedsat CYP2C9-metabolisering

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

### Hudreaktioner og systemiske overfølsomhedsreaktioner

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

## Generelt

Celecoxib "" kan maskere feber og andre tegn på inflammation.

### Anvendelse sammen med orale antikoagulantia

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

### Hjælpestoffer

Celecoxib "" indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

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

### Farmakodynamiske interaktioner

#### *Antikoagulantia*

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

#### *Antihypertensiva*

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

I et klinisk forsøg af 28 dages varighed med patienter med lisinoprilkontrolleret hypertension på stadie I og II førte administration af celecoxib 200 mg to gange dagligt ikke til klinisk signifikante stigninger i det gennemsnitlige daglige systoliske eller diastoliske blodtryk beregnet ud fra 24-timers ambulant blodtryksmåling sammenlignet med placebo. Blandt de patienter, der fik celecoxib 200 mg to gange dagligt, blev 48 % vurderet til ikke at respondere på lisinopril ved det afsluttende kliniske besøg (defineret

enten som diastolisk blodtryk > 90 mmHg eller diastolisk blodtryk øget > 10 % i forhold til baseline), sammenlignet med 27 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. Denne forskel var statistisk signifikant.

#### *Ciclosporin og tacrolimus*

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

#### Acetylsalicylsyre

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

#### Farmakokinetiske interaktioner

##### Celecoxibs virkning på andre lægemidler

##### *CYP2D6-hæmning*

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

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

##### *CYP2C19-hæmning*

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

##### *Methotrexat*

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

##### *Lithium*

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

### *Orale antikonceptionsmidler*

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

### *Glibenclamid/tolbutamid*

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

### Andre lægemidlers virkning på celecoxib

#### *Personer med nedsat CYP2C9-metabolisering*

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

#### *CYP2C9-hæmmere og -induktorer*

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

#### *Ketoconazol og antacida*

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

### Pædiatrisk population

Interaktionsforsøg er kun udført hos voksne.

## **4.6 Graviditet og amning**

### Graviditet

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

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



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

#### Amning

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

#### Fertilitet

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

### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Patienter, som oplever svimmelhed, vertigo eller døsigthed, mens de er i behandling med celecoxib, bør undlade at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

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

- Bivirkninger, der er indberettet hos patienter med osteoarthrosis og rheumatoid arthritis med en hyppighed over 0,01 % og med en større hyppighed end de bivirkninger, der blev indberettet med placebo, i 12 placebo- og/eller aktivkontrollerede kliniske forsøg med en varighed på op til 12 uger, hvor celecoxib blev indgivet i daglige doser fra 100 mg til 800 mg. I yderligere forsøg, hvor ikke-selektive NSAID'er blev anvendt som komparatorer, blev ca. 7.400 patienter med arthritis behandlet med daglige doser af celecoxib på op til 800 mg, herunder ca. 2.300 patienter, der blev behandlet i 1 år eller mere. De bivirkninger, der blev set med celecoxib i disse yderligere forsøg, var de samme som dem, der blev set ved osteoarthrosis og rheumatoid arthritis, og som er anført i **tabel 1**.
- Bivirkninger, der er indberettet med en større hyppighed end med placebo hos personer, der blev behandlet med celecoxib 400 mg dagligt i langtidsforsøg vedrørende forebyggelse af polypper med en varighed på op til 3 år (forsøgene Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) og Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PreSAP); se pkt. 5.1, Farmakodynamiske egenskaber – Kardiovaskulær sikkerhed – Langtidsforsøg hos patienter med sporadisk adenomatøs polypose).
- Bivirkninger fra postmarketing-overvågningen, der er indberettet som spontane rapporter over en periode, hvor det anslås, at > 70 millioner patienter er blevet behandlet med celecoxib (variable doser, varigheder og indikationer). Selvom disse er identificeret som bivirkninger i indberetninger efter markedsføringen, er der anvendt data fra kliniske forsøg til at anslå hyppigheden. Hyppighederne er baseret på kumulative metaanalyser med pooling af kliniske forsøg, der repræsenterer eksponering hos 38.102 patienter.

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

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)	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånd enværende data) <sup>3</sup>
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>		Sinuitis, øvre luftvejsinfektion, pharyngitis, urinvejsinfektion				
<b>Blod og lymfesystem</b>			Anæmi	Leukopeni, trombocytopeni	Pancytopeni <sup>4</sup>	
<b>Immunsystemet</b>		Overfølsomhed			Anafylaktisk shock <sup>4</sup> , anafylaktisk reaktion <sup>4</sup>	
<b>Metabolisme og ernæring</b>			Hyperkaliæmi			
<b>Psykiske forstyrrelser</b>		Søvnløshed	Angst, depression, træthed	Konfusion, hallucinationer <sup>4</sup>		
<b>Nervesystemet</b>		Svimmelhed, hypertoni, hovedpine <sup>4</sup>	Paræstesi, døsigthed, cerebralt infarkt <sup>1</sup>	Ataksi, dysgeusi	Intrakraniel blødning (herunder fatal intrakraniel blødning) <sup>4</sup> , aseptisk meningitis <sup>4</sup> , epilepsi (herunder forværret epilepsi <sup>4</sup> ), tab af smagssans <sup>4</sup> , anosmi <sup>4</sup>	
<b>Øjne</b>			Sløret syn, conjunctivitis <sup>4</sup>	Øjenblødning <sup>4</sup>	Okklusion af nethindearterie eller nethindevene <sup>4</sup>	
<b>Øre og labyrint</b>			Tinnitus, høretab <sup>1</sup>			

<b>Hjerte</b>		Myokardieinfarkt <sup>1</sup>	Hjertesvigt, palpitationer, takykardi	Arytmi <sup>4</sup>		
<b>Vaskulære sygdomme</b>	Hypertension (herunder forværret hypertension) <sup>1</sup>			Lungeemboli <sup>4</sup> , rødmænd <sup>4</sup>	Vaskulitis <sup>4</sup>	
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>		Rhinitis, hoste, dyspnø <sup>1</sup>	Bronkospasme <sup>4</sup>	Pneumonitis <sup>4</sup>		
<b>Mave-tarmkanalen</b>		Kvalme <sup>4</sup> , abdominal smerter, diarré, dyspepsi, flatulens, opkastning <sup>1</sup> , dysfagi <sup>1</sup>	Obstipation, gastritis, stomatitis, gastrointestinal inflammation (herunder forværring af gastrointestinal inflammation), opstød	Gastrointestinal blødning <sup>4</sup> , sår i tolvfingertarmen, sår i mavesæk, sår i spiserør, sår i tyndtarmen, sår i tyktarmen, intestinal perforation, oesophagitis, melæna, pancreatitis, colitis <sup>4</sup>		
<b>Lever og galdeveje</b>			Abnorm leverfunktion, forhøjet ASAT og ALAT	Øgede leverenzym <sup>4</sup>	Leversvigt <sup>4</sup> (som nogle gange er fatalt eller kræver levertransplantation), fulminant hepatitis <sup>4</sup> , (herunder fatale tilfælde), levernekrose <sup>4</sup> , kolestatisk hepatitis <sup>4</sup> , hepatitis, icterus <sup>4</sup>	
<b>Hud og subkutane væv</b>		Udslæt, pruritus (herunder generaliseret pruritus)	Urticaria, ekkymose <sup>4</sup>	Angioødem <sup>4</sup> , alopeci, fotosensitivitet	Eksfoliativ dermatitis <sup>4</sup> , erythema multiforme <sup>4</sup> , Stevens-Johnsons syndrom <sup>4</sup> , toksisk epidermal nekrolyse <sup>4</sup>	

					lægemid- delfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) <sup>4</sup> , akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) <sup>4</sup> , bulløs dermatitis <sup>4</sup>	
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>		Artralgi <sup>4</sup>	Muskelspas- mer (lægkramper)		Myositis <sup>4</sup>	
<b>Nyrer og urinveje</b>			Forhøjet blodkreati- nin, forhøjet urinkvælstof i blodet	Akut nyre- svigt <sup>4</sup> , hypona- triæmi <sup>4</sup>	Tubulointerstitiel nefritis <sup>4</sup> , nefrotisk syndrom <sup>4</sup> , <i>minimal change</i> - glomerulonefritis <sup>4</sup>	
<b>Det repro- duktive system og mammar</b>				Menstrua- tions- forstyrrelser <sup>4</sup>		Infertili- tet hos kvinder, (nedsat fertilitet hos kvinder) <sup>3</sup>
<b>Almene symptomer og reaktion- er på admi- nistrations- stedet</b>		Influenza- lignende symptomer, perifert ødem/ væskeretention	Brystsmerter, ansigtsødem <sup>4</sup>			
<b>Traumer, forgiftning- er og be- handlings- komplikation- er</b>		Traumer (utilsigtet tilskadekomst)				

<sup>1</sup> Bivirkninger set i forsøg vedrørende forebyggelse af polypper omfattende personer behandlet med celecoxib 400 mg dagligt i 2 kliniske forsøg af op til 3 års varighed (APC- og PreSAP-forsøgene). Bivirkninger fra forsøgene vedrørende forebyggelse af polypper er kun anført ovenfor, hvis de forinden er blevet anerkendt i postmarketing-overvågningen, eller hvis de forekom hyppigere end i arthritis-forsøgene.

<sup>2</sup> Desuden er følgende *tidligere ukendte* bivirkninger set i forsøg vedrørende forebyggelse af polypper omfattende personer behandlet med celecoxib 400 mg dagligt i 2 kliniske forsøg af op til 3 års varighed (APC- og PreSAP-forsøgene): Almindelig: angina pectoris, colon irritabile-syndrom, nephrolithiasis, øget blod-kreatinin, benign prostatahyperplasi, vægtøgning. Ikke almindelig: helicobacter-infektion, herpes zoster, erysipelas, bronkopneumoni, laryngitis, tandkødsinfektion, lipom, mouches volantes, haemorrhagia conjunctivae, dyb venetrombose, dysfoni, hæmoroideblødning, hyppige tarmbevægelser, mundsår, allergisk dermatit, ganglion, nykturi, vaginalblødning, brystømhed, underekstremitetsfraktur, forhøjet natrium i blodet.

<sup>3</sup> Bivirkninger, der er spontant indberettet til sikkerhedsovervågningsdatabasen over en periode, hvor det anslås, at > 70 millioner patienter er blevet behandlet med celecoxib (variable doser, varigheder og

indikationer). Derfor kan hyppigheden af disse bivirkninger ikke fastslås på pålidelig vis. Bivirkninger fra postmarketing-populationen er kun anført, hvis de ikke allerede er anført fra forsøgene vedrørende arthritis eller forebyggelse af polypper.

<sup>4</sup> Hyppighederne er baseret på kumulative metaanalyser med pooling af kliniske forsøg, der repræsenterer eksponering hos 38.102 patienter.

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

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale 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)  
[dkma@dkma.dk](mailto:dkma@dkma.dk)

### **4.9 Overdosering**

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

### **4.10 Udlevering**

B

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: M 01 AH 01. Antiinflammatoriske og antirheumatiske midler, non-steroid, coxibs.

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

#### Virkningsmekanisme

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

### Farmakodynamisk virkning

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

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

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

Der er observeret en dosisafhængig virkning på  $\text{TxB}_2$ -dannelsen med høje doser af celecoxib. Dog havde gentagne doser af celecoxib 600 mg to gange dagligt (tre gange den højeste anbefalede dosis) ingen virkning på trombocytaggregationen og blødningstiden i sammenligning med placebo i mindre forsøg med raske forsøgspersoner.

### Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

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

Hos raske voksne frivillige var den samlede systemiske eksponering (AUC) for celecoxib den samme, uanset om celecoxib blev administreret som intakt kapsel, eller om kapselindholdet blev drysset ud over æblemos. Der var ingen signifikante ændringer i  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  eller  $T_{1/2}$  efter administration af kapselindholdet på æblemos.

### Fordeling

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

### Biotransformation

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

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

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



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

Der er ikke fundet klinisk signifikante forskelle i celecoxibs 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 i celecoxibs  $C_{max}$  på 53 % og i AUC på 26 %. De tilsvarende værdier hos patienter med moderat nedsat leverfunktion var henholdsvis 41 % og 146 %. Den metaboliske kapacitet hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion kunne bedst korreleres til deres albuminværdier. Behandlingen skal initieres med halvdelen af den anbefalede dosis hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (serumalbumin 25-35 g/l). Patienter med svær nedsat leverfunktion (serumalbumin under 25 g/l) er ikke undersøgt, hvorfor celecoxib er kontraindiceret til denne patientgruppe.

Der er begrænset erfaring med celecoxib hos patienter med nedsat nyrefunktion. Celecoxibs farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion, men det er usandsynligt, at den er meget ændret i denne patientgruppe. Forsigtighed anbefales 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**

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

Celecoxib i orale doser  $\geq 150$  mg/kg/dag (ca. 2 gange den humane eksponering ved 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 sternbrae og misdannede sternbrae, når kaniner blev behandlet gennem hele organogenesen. Der blev set en dosis-afhængig forøgelse af hernier i diafragma, når rotter fik celecoxib i orale doser  $\geq 30$  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 embryoudvikling til præ- og postimplantationstab og reduceret embryo-/fosteroverlevelse.

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

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Kapselindhold:

Lactosemonohydrat

Lavsubstitueret hydroxypropylcellulose

Crospovidon type A

Povidon K29/32

Natriumlaurilsulfat

Magnesiumstearat

Kapselskal:

Gelatine

Titandioxid E171

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

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturen for dette lægemiddel.

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

### **6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blister af PVC/PVDC.

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført

### **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

100 mg: 61269

200 mg: 61270

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

12. april 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-