

BILAG I

FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORMER, STYRKER, INDGIVELSESVej OG INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSER I MEDLEMSSTATERNE OG NORGE OG ISLAND

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig	Pharmacia Austria Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien Østrig	Celebrex 100 mg Hartkapseln	100 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelseOral anvendelse
Østrig	Pharmacia Austria Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien Østrig	Celebrex 200 mg Hartkapseln	200 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelseOral anvendelse
Østrig	Pharmacia Austria Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien Østrig	Solexa 100 mg Hartkapseln	100 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Østrig	Pharmacia Austria Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien Østrig	Solexa 200 mg Hartkapseln	200 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Belgien	Pharmacia Twin Squares Culliganllaan, 1 c B-1831 DIEGEM Belgien	Celebrex	100 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Belgien	Pharmacia Twin Squares Culliganllaan, 1 c B-1831 DIEGEM Belgien	Celebrex	200 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Belgien	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgien	Solexa	100 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Belgien	Pharmacia S.A.	Solexa	200 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Sænavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgien				
Dannmark	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Dannmark	Celebra	100 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Dannmark	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Dannmark	Celebra	200 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Danmark	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Dannmark	Solexa	100 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Dannmark	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Dannmark	Solexa	200 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Finland	Pharmacia Oy P.O Box 45 02601 ESPOO FINLAND	Celebra	100 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Finland	Pharmacia Oy P.O Box 45 02601 ESPOO FINLAND	Celebra	200 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Finland	Pharmacia Oy P.O Box 45	Solexa	100 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	02601 ESPOO FINLAND				
Finland	Pharmacia Oy P.O Box 45 02601 ESPOO FINLAND	Solexa	200 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Frankrig	PHARMACIA SAS 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT Frankrig	Celebrex	100 mg	Kapsel	Oral anvendelse
Frankrig	PHARMACIA SAS 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT Frankrig	Celebrex	200 mg	Kapsel	Oral anvendelse
Frankrig	CARDEL 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT Frankrig	Solexa	100 mg	Kapsel	Oral anvendelse
Frankrig	CARDEL 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT Frankrig	Solexa	200 mg	Kapsel	Oral anvendelse
Tyskland	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen Tyskland	Celebra 100 mg Hartkapseln	100	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Tyskland	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen Tyskland	Celebra 200 mg Hartkapseln	200	Kapsel, hård	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Tyskland	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen Tyskland	Celebrex 100 mg Hartkapseln	100	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Tyskland	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen Tyskland	Celebrex 200 mg Hartkapseln	200	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Grækenland	Pfizer Hellas AE 5 Alketou St 116 33 Athens Grækenland	Aclarex	100 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Grækenland	Pfizer Hellas AE 5 Alketou St 116 33 Athens Grækenland	Aclarex	200 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Grækenland	Pharmacia hellas 2 Kalavriton 145 62 Nea kifisia Athens Grækenland	Celebrex	100 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Grækenland	Pharmacia hellas 2 Kalavriton 145 62 Nea kifisia Athens Grækenland	Celebrex	200 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Irland	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road	Celebrex	100 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL Det forenede Kongerige				
Irland	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL Det forenede Kongerige	Celebrex	200 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Irland	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road, High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL Det forenede Kongerige	Solexa	100 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Irland	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL Det forenede Kongerige	Solexa	200 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Italien	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italien	Artilog	100 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Italien	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2	Artilog	200 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	I-20152 Milano Italien				
Italien	Sefarma S.r.l. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italien	Artrid	200 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Italien	Sefarma S.r.l. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italien	Artrid	100 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Italien	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italien	Celebrex	100 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Italien	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italien	Celebrex	200 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Italien	Pfizer Italiana S.p.A. Via Valbondione, 113 I-00188 Roma Italien	Solexa	100 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Italien	Pfizer Italiana S.p.A. Via Valbondione, 113 I-00188 Roma Italien	Solexa	200 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Luxembourg	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs	Celebrex	100 mg	Kapsel	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Sænavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	Belgien				
Luxembourg	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgien	Celebrex	200 mg	Kapsel	Oral anvendelse
Luxembourg	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgien	Solexa	100 mg	Kapsel	Oral anvendelse
Luxembourg	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgien	Solexa	200 mg	Kapsel	Oral anvendelse
Nederlandene	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederlandene	Celebrex 100 mg	100 mg	Kapsel	Oral anvendelse
Nederlandene	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederlandene	Celebrex 200 mg	200 mg	Kapsel	Oral anvendelse
Nederlandene	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederlandene	Solexa	100 mg	Kapsel	Oral anvendelse
Nederlandene	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederlandene	Solexa	200 mg	Kapsel	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Norge	Pharmacia Norge AS Lilleakerveien. 2 B N-0283 Oslo Norge	Celebra	100 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Norge	Pharmacia Norge AS Lilleakerveien. 2 B N-0283 Oslo Norge	Celebra	200 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Estrada Nacional 10, Km 16, Porto Zemouto 2830-411 Coima Portugal	Celebrex 100 mg	100 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Estrada Nacional 10, Km 16, Porto Zemouto 2830-411 Coima Portugal	Celebrex 200 mg	200 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Portugal	Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1 1º - Venda Nova 2700-547 Amadora PORTUGAL	Solexa 100 mg	100 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Portugal	Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1 1º - Venda Nova 2700-547 Amadora PORTUGAL	Solexa 200 mg	200 mg	KapselKapsel, hård	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Spanien	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid Spanien	Artilog 100 mg	100 mg	Kapsel	Oral anvendelse
Spanien	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid Spanien	Artilog 200 mg	200 mg	Kapsel	Oral anvendelse
Spanien	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid Spanien	Celebrex 100 mg	100 mg	Kapsel	Oral anvendelse
Spanien	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid Spanien	Celebrex 200 mg	200 mg	Kapsel	Oral anvendelse
Sverige	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Sverige	Aclarix	100 mg	Kapsel	Oral anvendelse
Sverige	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Sverige	Aclarix	200 mg	Kapsel	Oral anvendelse
Sverige	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Sverige	Celebra	100 mg	Kapsel	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Sverige	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Sverige	Celebra	200 mg	Kapsel	Oral anvendelse
Sverige	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Sverige	Celora	100 mg	Kapsel	Oral anvendelse
Sverige	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Sverige	Celora	200 mg	Kapsel	Oral anvendelse
Sverige	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Sverige	Solexa	100 mg	Kapsel	Oral anvendelse
Sverige	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Sverige	Solexa	200 mg	Kapsel	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH Det Forenede Kongerige	Celebrex	100 mg	Kapsel	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH Det Forenede Kongerige	Celebrex	200 mg	Kapsel	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes	Solexa	100 mg	Kapsel	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Sænavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	Buckinghamshire MK5 8PH Det Forenede Kongerige				
Det Forenede Kongerige	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH Det Forenede Kongerige	Solexa	200 mg	Kapsel	Oral anvendelse

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET(ERNE) FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF LÆGEMIDLER INDEHOLDENDE CELECOXIB, ETORICOXIB, PARECOXIB, ROFECOXIB OG VALDECOXIB

- INDLEDNING

COX-2 hæmmere celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, parecoxib og valdecoxib udgør en forholdsvis ny gruppe stoffer, hvis fælles farmakologiske virkning er selektiv hæmning af cyclooxygenase-2. COX-2-hæmmere er blevet indført i klinisk praksis til behandling af patienter med kroniske inflammatoriske degenerative sygdomme som reumatoid arthrit og osteoartrose.

Rofecoxib og celecoxib blev først godkendt i EU til disse indikationer, efterfulgt af rofecoxib til behandling af akutte smerter og smerter ved primær dysmenorré. Etoricoxib blev senere i visse EU-medlemsstater godkendt til reumatiske sygdomme, herunder arthritis urica. Valdecoxib er godkendt til reumatiske indikationer og primær dysmenorré og blev godkendt efter, at proceduren for indbragte sager blev indledt. Parecoxib, der er et prodrug til valdecoxib, er godkendt til korttidsbehandling af postoperative smerter ved intravenøs eller intramuskulær anvendelse. Celecoxib blev godkendt i oktober 2003 som lægemiddel til en sjælden sygdom (familiar adenomatøs polyposis).

COX-2-hæmmere er undersøgt i store kliniske undersøgelser, og der foreligger i dag en omfattende mængde data - toksikologiske, farmakologiske, kliniske og epidemiologiske. Ved den første godkendelse forelå der ikke tilstrækkelige data til dokumentation af den langsigtede gavnlige virkning ved behandling af reumatoid arthrit og osteoartrose sammenlignet med de sædvanlige NSAIDs. Desuden havde man kun begrænset kendskab til tolerabiliteten af COX-2-hæmmere under normal brug, dvs. uden for de kliniske undersøgelser, ligesom det er tilfældet med alle nye kemiske stoffer, der indføres i bred klinisk praksis. Der er udført store kliniske undersøgelser (VIGOR: rofecoxib versus naproxen, CLASS: celecoxib versus diclofenac eller ibuprofen) med anvendelse af høje doser, og resultaterne er publiceret og omhandler specielt den gastrointestinale tolerabilitet.

I juli 2002 anmodede Frankrig CPMP om at fremsætte en udtalelse i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, om hvorvidt markedsføringstilladelseerne for lægemidler indeholdende COX-2-hæmmere (celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib og parecoxib) burde opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages, i forbindelse med en revurdering af benefit/risk-forholdet for denne klasse af produkter.

CPMP besluttede på sit møde den 23.-25. juli 2002 at indlede en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for lægemidler indeholdende celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib og valdecoxib. De udpegede spørgsmål vedrørte den gastrointestinale og kardiovaskulære sikkerhed. I oktober 2002 fremsatte CPMP yderligere spørgsmål vedrørende alvorlige overfølsomhedsreaktioner (anafylaksi og angioødem) og alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme og eksfoliativ dermatitis, hos patienter behandlet med COX-2-hæmmere.

- SPØRGSMÅL VEDRØRENDE VIRKNING

Virkningen af celecoxib til behandling af reumatoid arthrit og osteoartrose er påvist. Virkningen var større end for placebo og svarede til virkningen af ikke-selektive NSAID (diclofenac, naproxen, ibuprofen) i sammenlignende kliniske undersøgelser med ækvipotent dosering og behandlingsvarighed.

- **SIKKERHEDSSPØRGSMÅL**

Gastrointestinal toksicitet

De foreliggende oplysninger tydede på, at der ikke var blevet påvist væsentlige og entydige fordele med hensyn til gastrointestinale virkninger af COX-2-hæmmere sammenlignet med konventionelle NSAID. De kliniske oplysninger, der blev forelagt specielt for celecoxib, var forenelige med, at stoffet har fordele sammenlignet med naproxen med hensyn til gastrointestinal påvirkning. Hvad angår gastrointestinal sikkerhed i forbindelse med komplicerede ulcera syntes stoffet at svare til til ibuprofen og diclofenac.

CPMP besluttede, at der for alle COX-2-hæmmere tilføjes en generel udtalelse om patienter med risiko for at udvikle gastrointestinale komplikationer i forbindelse med NSAIDs i produktresuméets afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" og 5.1 "Farmakodynamiske egenskaber".

Det vides ikke, om den gastrointestinale toksicitetsprofil af COX-2-hæmmere anvendt sammen med acetylsalicylsyre er ringere end for konventionelle NSAIDs anvendt sammen med acetylsalicylsyre, men ingen vidnesbyrd tyder på, at den skulle være bedre. På grundlag af de nuværende oplysninger om celecoxib bør produktresuméet ajourføres med tilføjelse af muligheden for større gastrointestinal toksicitet i forhold til COX-2-hæmmere eller acetylsalicylsyre anvendt alene.

I fortsættelse af de førte drøftelser og ud fra en vurdering af de forelagte oplysninger for de øvrige COX-2-hæmmere besluttede CPMP at ajourføre teksten i afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" i produktresuméet for samtlige COX-2-hæmmere med hensyn til anvendelse sammen med anden medicin, med en generel redegørelse om COX-2-hæmmere og samtidig acetylsalicylsyrebehandling.

Kardiovaskulær toksicitet

De foreliggende prækliniske data gav anledning til betænkelighed med hensyn til kardiovaskulær sikkerhed, navnlig myokardieinfarkt (MI), men forsøgs resultater har ofte været modstridende. Forskellen i antithrombocyttaktivitet mellem visse COX-1-hæmmende NSAID og selektive COX-2-hæmmere kan have klinisk betydning for patienter med risiko for thromboemboliske reaktioner.

Det er muligt, at der kan ses en tendens til større risiko for MI i forbindelse med celecoxib end med naproxen og diclofenac. I modsætning til COX-1-hæmmende NSAID har COX-2-hæmmere, herunder celecoxib, ingen antithrombocytvirkning i terapeutisk dosering. Det er muligt, at COX-2-hæmmere kan have en beskeden kardiovaskulær ulempe i forhold til konventionelle NSAID. Derfor skal produktresuméet for alle COX-2-hæmmere, herunder celecoxib, ændres, i afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen", ved tilføjelse af en advarsel for patienter med tidligere kardiovaskulær sygdom og patienter, som anvender acetylsalicylsyre i lav dosering til forebyggelse af thromboemboliske sygdomme.

Overfølsomhed og alvorlige hudreaktioner

I forhold til NSAID, især diclofenac, var hyppigheden af hudreaktioner, specielt udslæt, signifikant højere på celecoxib i MAA-undersøgelsen, CLASS og SUCCESS. Resultaterne af de kliniske undersøgelser giver grundlag for at konkludere, at celecoxib-behandlede patienter har større risiko for at få udslæt end diclofenac-behandlede patienter og måske også større risiko for at udvikle urticaria end patienter behandlet med andre NSAID.

Spontane indberetninger af overfølsomhedsreaktioner (anafylaksi/angioødem) med celecoxib forekom ret sjældent. På grund af manglende relevante oplysninger er der ikke grundlag for en yderligere erklæring om mulige risikofaktorer for udvikling af angioødem/anafylaksi hos patienter behandlet med celecoxib.

Der er endvidere indberettet enkeltstående tilfælde af alvorlige kutane reaktioner, dvs. Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, i forbindelse med celecoxib. De absolutte tal og

den anslåede hyppighed tyder på, at sådanne bivirkninger optræder meget sjældent, og hyppigheden ser ikke ud til at være anderledes end for konventionelle NSAID.

For at sikre, at man i klinisk praksis er opmærksom på denne potentielt livstruende bivirkning, besluttede CPMP, at der for samtlige COX-2-hæmmere indsættes/ændres en generel redegørelse om overfølsomhed og alvorlige hudreaktioner i produktresuméets afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen".

HARMONISERET ORDLYD AF PRODUKTRESUMÉER for alle COX-2-hæmmere

Efter vurderingen af de fremlagte oplysninger om celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib og parecoxib vedtog CPMP en harmoniseret ordlyd til indsættelse i produktresuméet for alle COX-2-hæmmere, som er omfattet af den indbragte sag eller omfattet af den faglige vurdering. Ordlyden for celecoxib er følgende:

Afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen"

Da der er mulighed for øgede bivirkninger ved høj dosis celecoxib, andre COX-2 hæmmere og NSAID bør patienter, der behandles med celecoxib, kontrolleres efter dosisøgning og ved manglende effektøgning, bør andre terapeutiske muligheder overvejes (se 4.2).

Der er set øvre gastrointestinale komplikationer (perforationer, ulcera og blødninger (PUBs)), 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, patienter som får andre NSAID eller acetylsalicylsyre samtidig, eller patienter der tidligere har haft en gastrointestinal sygdom, som f.eks. ulceration eller gastrointestinal blødning.

Der er en øget risiko for gastrointestinale bivirkninger med celecoxib, andre COX-2 hæmmere og NSAID, når disse tages samtidig med acetylsalicylsyre (selv ved lave doser).

På grund af deres manglende virkning på trombocytfunktionen kan selektive COX-2 hæmmere ikke erstatte acetylsalicylsyre som profylakse mod kardiovaskulær tromboembolisk sygdom. Da celecoxib ikke hæmmer aggregation, bør antitrombocyterapi (f.eks. acetylsalicylsyre) ikke seponeres, og bør, hvis dette er indiceret, overvejes hos patienter, der har risiko for eller tidligere har haft kardiovaskulære eller andre thrombotiske hændelser (myokardieinfarkt, angina, iskæmisk hjertesygdom, aterosklerotisk hjertesygdom, cerebrovaskulært attack, cerebral iskæmi, koronar bypasskirurgi eller perifer vaskulærkirurgi).

Der skal udvises forsigtighed over for patienter, der tidligere har fået medicinsk behandling for iskæmisk hjertesygdom, på grund af den ovenfor beskrevne farmakodynamiske profil af COX-2 selektive hæmmere. Passende forholdsregler bør tages, og afbrydelse af behandlingen med celecoxib bør overvejes, hvis der ses forværring af specifikke kliniske symptomer hos disse patienter.

I forbindelse med brugen af NSAID, herunder celecoxib, er der efter markedsføringen indberettet alvorlige hudreaktioner inklusiv exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (se 4.8). Derudover er der indberettet hypersensitivitetsreaktioner (anafylaksi og angioødem) hos patienter, der fik celecoxib (se 4.8). Patienter, der tidligere har haft sulfonamid allergi, kan have større risiko for overfølsomhedsreaktioner (se 4.3). Celecoxib bør seponeres ved det første tegn på hypersensitivitet.

Afsnit 5.1 "Farmakodynamiske egenskaber"

Celecoxib er inden for det kliniske dosisinterval (200-400 mg daglig) en oral, selektiv cyclooxygenase-2 (COX-2) hæmmer.

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 cognitive 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 NSAIDs og COX-2 selektive hæmmere kan være af klinisk betydning for patienter med risiko for udvikling af thromboemboliske hændelser. COX-2 selektive hæmmere reducerer dannelsen af systemiske (og dermed muligvis endotel-deriveret) prostacyclin uden at påvirke thromboxan i blodpladerne. Den kliniske betydning af disse fund er endnu ikke klarlagt.

BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉERNE

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede sagen, der var indbragt i henhold til artikel 31 i Rådets direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for lægemidler indeholdende celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib og valdecoxib.
- Udvalget fandt ikke, at der burde tilføjes nye kontraindikationer i nogen af de pågældende produktresuméer.
- Udvalget konkluderede, at der skulle tilføjes en advarsel om den gastrointestinale sikkerhed af lægemidler indeholdende celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib og valdecoxib, hovedsagelig vedrørende samtidig anvendelse af acetylsalicylsyre.
- Udvalget konkluderede, at der skulle tilføjes en advarsel om den kardiovaskulære sikkerhed af lægemidler indeholdende celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib og valdecoxib, hovedsagelig vedrørende risikoen for myokardieinfarkt.
- Udvalget konkluderede, at der skulle tilføjes/ændres en advarsel om mulige alvorlige hudreaktioner og overfølsomhedsreaktioner fremkaldt af lægemidler indeholdende celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib og valdecoxib.
- Udvalget fandt som følge heraf, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib og valdecoxib, fortsat er gunstigt.

anbefalede CPMP derfor udstedelse eller opretholdelse af ansøgningerne/markedsføringstilladelserne for de i bilag I nævnte lægemidler indeholdende celecoxib til symptomatisk behandling af osteoartrose (OA) og reumatoid arthrit (RA) som ændret i overensstemmelse med det reviderede produktresumé, der fremgår af bilag III.

BILAG III

PRODUKTRESUME

BEMÆRK:

DETTE ER DEN SPC, DER VAR BILAG TIL EUROPA-KOMMISSIONENS BESLUTNING VEDRØRENDE DENNE ARBITRERINGSSAG. TEKSTEN VAR GYLDIG PÅ DET TIDSPUNKT.

EFTER EUROPA-KOMMISSIONENS BESLUTNING VIL DETTE PRODUKTRESUME BLIVE OPDATERET OM NØDVENDIGT AF MYNDIGHEDERNE I MEDLEMSSTATERNE. DETTE PRODUKTRESUME REPRÆSENTERER DERFOR IKKE NØDVENDIGVIS DEN GÆLDENDE TEKST.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

{INVENTED NAME, see Annex I} 100 mg capsule, hard.
{INVENTED NAME, see Annex I} 100 mg capsule.
{INVENTED NAME, see Annex I} 200 mg capsule, hard.
{INVENTED NAME, see Annex I} 200 mg capsule.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 kapsel indeholder 100 mg eller 200 mg celecoxib. Øvrige indholdsstoffer, se 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 gule bånd mærket 7767 og 200.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Symptomlindring i behandling af osteoarthritis eller reumatoid arthritis.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Osteoarthritis:

Anbefalet daglig dosis er 200 mg én gang daglig eller fordelt på to doser. Hos nogle patienter med utilstrækkelig lindring af symptomer kan en dosisøgning til 200 mg 2 gange daglig øge effekten.

Rheumatoid arthritis:

Anbefalet daglig dosis 200-400 mg fordelt på 2 doser.

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

Celebra kan tages med eller uden føde.

Ældre:

Behandling til ældre over 65 år, især patienter, der vejer mindre end 50 kg, bør begynde med den lavest anbefalede dosis (200 mg daglig). Efter behov kan dosis senere øges til 400 mg daglig (se afsnit 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 afsnit 4.3, 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 afsnit 4.3, 4.4 og 5.2).

Børn:

Celebra er ikke indiceret til børn.

4.3 Kontraindikationer

Kendt overfølsomhed over for den aktive substans eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se 6.1).

Kendt overfølsomhed over for sulfonamider.

Aktivt peptisk ulcus eller gastrointestinal blødning (GI).

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 NSAID herunder COX-2 (cyclooxygenase-2) hæmmere.

Under graviditet. Kvinder med mulighed for at blive gravide med mindre der anvendes effektiv antikonception (se 4.5). I de to dyrearter, der er undersøgt, er det vist, at celecoxib kan forårsage misdannelser (se 4.6 og 5.3). En potentiel risiko under graviditet hos mennesker er uafklaret, men kan ikke udelukkes.

Amning (se 4.6 og 5.3).

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

Inflammatorisk tarmsygdom.

Patienter med estimeret kreatininclearance < 30 ml/min.

Svær kongestiv hjerterinsufficiens (NYHA III-IV).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Da der er mulighed for øgede bivirkninger ved høj dosis celecoxib, andre COX-2 hæmmere og NSAID bør patienter, der behandles med celecoxib, kontrolleres efter dosisøgning og ved manglende effektøgning, bør andre terapeutiske muligheder overvejes (se 4.2).

Der er set øvre gastrointestinale komplikationer (perforationer, ulcera og blødninger (PUBs)), 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, patienter som får andre NSAID eller acetylsalicylsyre samtidig, eller patienter der tidligere har haft en gastrointestinal sygdom, som f.eks. ulceration eller gastrointestinal blødning.

Der er en øget risiko for gastrointestinale bivirkninger med celecoxib, andre COX-2 hæmmere og NSAID, når disse tages samtidig med acetylsalicylsyre (selv ved lave doser).

På grund af deres manglende virkning på trombocytfunktionen kan selektive COX-2 hæmmere ikke erstatte acetylsalicylsyre som profylakse mod kardiovaskulær tromboembolisk sygdom. Da celecoxib ikke hæmmer aggregation, bør antitrombocyterapi (f.eks. acetylsalicylsyre) ikke seponeres, og bør, hvis dette er indiceret, overvejes hos patienter, der har risiko for eller tidligere har haft kardiovaskulære eller andre thrombotiske hændelser (myokardieinfarkt, angina, iskæmisk hjertesygdom, aterosklerotisk hjertesygdom, cerebrovaskulært attack, cerebral iskæmi, koronar bypasskirurgi eller perifer vaskulær kirurgi).

Der skal udvises forsigtighed over for patienter, der tidligere har fået medicinsk behandling for iskæmisk hjertesygdom, på grund af den ovenfor beskrevne farmakodynamiske profil af COX-2 selektive hæmmere. Passende forholdsregler bør tages, og afbrydelse af behandlingen med celecoxib bør overvejes, hvis der ses forværring af specifikke kliniske symptomer hos disse patienter.

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.

Ældre har hyppigere nedsat nyre-og leverfunktion og især nedsat hjertefunktion, hvorfor den laveste effektive dosis bør anvendes, og patienterne bør kontrolleres løbende. Celecoxib er i kliniske undersøgelser vist at have samme effekt på nyrerne som det NSAID, der blev sammenlignet med.

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

I forbindelse med brugen af NSAID, herunder celecoxib, er der efter markedsføringen indberettet alvorlige hudreaktioner inklusiv exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (se 4.8). Derudover er der indberettet overfølsomhedsreaktioner (anafylaksi og angioødem) hos patienter, der fik celecoxib (se 4.8). Patienter, der tidligere har haft sulfonamid allergi, kan have større risiko for overfølsomhedsreaktioner (se 4.3). Celecoxib bør seponeres ved det første tegn på overfølsomhed.

Celecoxib kan maskere feber og andre tegn på inflammation.

Hos patienter i samtidig behandling med warfarin, er der set alvorlig blødning. Forsigtighed bør udvises, når celecoxib kombineres med warfarin og andre antikoagulantia. (se 4.5).

Celebra 100 mg og 200 mg kapsler indeholder lactose (henholdsvis 149,7 mg og 49,8 mg). 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

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

NSAID kan nedsætte virkningen af diuretika og antihypertensiva. Som for NSAID kan risikoen for akut nyreinsufficiens øges ved samtidig behandling med ACE-hæmmere og celecoxib.

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

Celecoxib kan tages sammen med acetylsalicylsyre i lavdosis, men er ikke en erstatning for acetylsalicylsyre ved kardiovaskulær profylakse. I de indsendte studier ses, som for andre NSAID, en øget risiko for gastrointestinal ulceration eller andre gastrointestinale komplikationer, når celecoxib kombineres med lavdosis acetylsalicylsyre (se 5.1).

Farmakokinetiske interaktioner

Virkningen af celecoxib på andre lægemidler

Celecoxib er en hæmmer af CYP2D6. Under behandling med celecoxib steg plasmakoncentrationen af CYP2D6-substratet dextromethorphan med 136%. Under behandling med celecoxib kan plasmakoncentrationerne af lægemidler, der nedbrydes af dette enzym, stige. Sådanne lægemidler, der metaboliseres af CYP2D6, omfatter antidepressiva (tricycliske og SSRI), neuroleptika, antiarytmika

og andre. Doseringen af individuelt dosistitrerede CYP2D6-substrater, bør måske nedsættes, når samtidig behandling med celecoxib initieres, eller øges, hvis behandling med celecoxib afsluttes.

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.

Celecoxib havde ingen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken af perorale antikonceptionsmidler (1 mg norethisteron/35 µg ethinylestradiol) i en udført interaktionsundersøgelse.

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

Hos patienter med reumatoid arthritis havde celecoxib ingen signifikant effekt på farmakokinetikken (plasma- eller renal klearance) af methotrexat (i reumatologiske doser). Alligevel anbefales det at overveje passende monitorering af metotrexatrelateret toksicitet, når disse to lægemidler kombineres.

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

Virkningen af andre lægemidler på celecoxib

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, en gang daglig, 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 eller antacida er ikke set at påvirke celecoxibs farmakokinetik.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet:

Der foreligger ingen kliniske data på graviditet og celecoxib. Forsøg med dyr (rotter og kaniner) har vist reproduktionstoksicitet inklusiv misdannelser (se 4.3 og 5.3). 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. Celecoxib er kontraindiceret under graviditet og til kvinder, som kan blive gravide (se 4.3 og 4.4). Hvis en kvinde bliver gravid under behandling med celecoxib, bør behandlingen afbrydes.

Amning:

Der er ingen undersøgelser om udskillelse af celecoxib i mælken hos ammende kvinder. Hos rotter udskilles celecoxib i mælken i koncentrationer svarende til plasmakoncentrationerne. Kvinder i behandling med celecoxib bør ikke amme.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Patienter, som mærker svimmelhed, vertigo eller somnolens, bør undlade at føre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Der er i kontrollerede undersøgelser behandlet ca. 7400 patienter med celecoxib, heraf har ca. 2300 fået celecoxib i et år eller længere. De følgende hændelser er rapporteret for patienter, som fik celecoxib i 12 kontrollerede undersøgelser med placebo eller aktiv kontrol. De nævnte bivirkninger forekom med en frekvens, der er lig med eller større end for placebo. Afbrydelse af behandlingen på grund af bivirkninger skete for 7,1 % af celecoxibpatienterne og for 6,1% af placebo patienterne.

Yderligere tilfælde af meget sjældne og enkeltstående bivirkninger er inkluderet. Disse er rapporteret efter markedsføringen ud fra en erfaring på mere end 5,3 millioner behandlede patienter.

[Meget almindelig ($> 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) meget sjælden ($< 1/10.000$) herunder enkeltstående indberetninger].

Infektøse og parasitære sygdomme

Almindelig: Bihulebetændelse, øvre luftvejsinfektion

Ikke almindelig: Urinvejsinfektion

Sygdomme i blod- og lymfesystem

Ikke almindelig: Anæmi

Sjælden: Leukopeni, trombocytopeni

Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme

Ikke almindelig: Hyperkaliæmi

Psyriske lidelser

Almindelig: Søvnmangel

Ikke almindelig: Angst, depression, træthed

Sygdomme i nervesystemet

Almindelig: Svimmelhed

Ikke almindelig: Sløret syn, hypertoni, paræstesi

Sjælden: Ataksi, smagsforandringer

Sygdomme i det ydre og det indre øre

Ikke almindelig: Tinnitus

Hjertesygdomme

Ikke almindelig: Palpitationer

Karsygdomme

Ikke almindelig: Hypertension

Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum

Almindelig: Svælgkatar, næsekatar

Ikke almindelig: Hoste, dyspnø

Gastrointestinale sygdomme

Almindelig: Abdominalsmerter, diaré, dyspepsi, flatulens

Ikke almindelig: Obstipation, opstød, gastrit, stomatit, opkastning

Sjælden: Sår i spiserør, mavesæk og tolvfingertarmen, synkebesvær, intestinal perforation, esophagitis, melæna

Sygdomme i lever og galdeveje

Ikke almindelig: Påvirket leverfunktion

Sygdomme i hud og subkutane væv

Almindelig: Udslæt

Ikke almindelig: Nældefeber
Sjælden: Alopeci, lysfølsomhed

Sygdomme i bevægeapparatet og bindevæv

Ikke almindelig: Lægekramper

Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet

Almindelig: Perifert ødem/væskeretention

Undersøgelser

Ikke almindelig: Forhøjet ASAT og ALAT, forhøjet se-kreatinin, forhøjet se-carbamid

Post-marketingssrapporter omfatter hovedpine, kvalme og ledsmerter. Derudover også følgende meget sjældne (< 1/10.000) herunder enkeltstående indberetninger:

Sygdomme i blod- og lymfesystem: Pancytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet: Alvorlige allergiske reaktioner, anafylaktisk shock

Psykiske lidelser: Konfusion, hallucinationer

Sygdomme i nervesystemet: Forværret epilepsi

Sygdomme i det ydre og det indre øre: Nedsat hørelse

Hjertesygdomme: hjertesvigt, pumpesvigt, myokardieinfarkt

Karsygdomme: Vaskulit

Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum: Bronkospasmer

Gastrointestinale sygdomme: Gastrointestinal blødning, akut pancreatitis

Sygdomme i lever og galdeveje: Hepatitis, gulsot

Sygdomme i hud og subkutane væv: Angiødem, enkeltstående indberetninger af hudexfoliation herunder Stevens-Johnsons syndrom, epidermal nekrolyse, erytema multiforme

Sygdomme i bevægeapparatet og bindevæv: myositis

Sygdomme i nyre og urinveje: Akut nyresvigt, interstitiel nefrit

4.9 Overdosering

Ingen klinisk erfaring med overdosering. Enkelt doser op til 1200 mg og gentagne doser op til 1200 mg to gange daglig 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. Dialyse er sandsynligvis ikke en effektiv måde til at fjerne lægemidlet på grund af høj proteinbinding.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Terapeutisk klassifikation: M 01 AH 01.

Celecoxib er inden for det kliniske dosisinterval (200-400 mg daglig) en oral, selektiv cyclooxygenase-2 (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).

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 cognitive 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 thromboemboliske hændelser. COX-2 selektive hæmmere reducerer dannelsen af systemiske (og dermed muligvis endotel-deriveret) prostacyclin uden at påvirke thromboxan i blodpladerne. Den kliniske betydning af disse fund er endnu ikke klarlagt.

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

Der er observeret en dosisafhængig effekt på Tx_{B2} dannelse med høje doser af celecoxib. Dog havde gentagne doser af celecoxib 600 mg BID (3 gange den højest anbefalede dosis) ingen effekt på trombocyttaggregation og blødningstid i sammenligning med placebo i mindre undersøgelser med raske forsøgspersoner.

Adskillige kliniske studier bekræfter effekt og sikkerhed ved behandling af osteoartros og reumatoid arthritis. Celecoxib er undersøgt til behandling af inflammation og smerte ved OA i knæ og hofte hos ca. 4200 patienter i kliniske undersøgelser i op til 12 ugers varighed med placebo og aktiv kontrol. Det er også undersøgt til behandling af inflammation og smerte i RA hos ca. 2100 patienter i kliniske undersøgelser 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. Der er blevet udført fem randomiserede, dobbeltblinde, kontrollerede studier omfattende ca. 4500 patienter uden initial primært mavesår bekræftet ved øvre gastroskopi (celecoxibdoser på 50 mg til 400 mg to gange daglig). Endoskopiforsøg over 12 uger med celecoxib (100-800 mg daglig) viste en signifikant lavere risiko for mavesår i forhold til naproxen (1000 mg daglig) og ibuprofen (2400 mg daglig). Data var ikke konsekvente i forhold til diclofenac (150 mg daglig). I to 12-ugers forsøg var andelen af patienter med endoskopisk mavesår ikke signifikant forskellig mellem placebo og celecoxib 200 mg to gange daglig eller 400 mg to gange daglig.

I et prospektivt langtidsstudie (6-15 måneders varighed, CLASS studiet), fik 5.800 OA og 2.200 RA patienter celecoxib 400 mg to gange daglig (4 gange og 2 gange den anbefalede dosis til henholdsvis OA og RA), ibuprofen 800 mg tre gange daglig eller diclofenac 75 mg to gange daglig (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% CI 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% CI 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 med celecoxib i forhold til NSAID-gruppen (relativ risiko 0,29, 95% CI 0,17-0,48). Den signifikant lavere hyppighed af disse hændelser med celecoxib bevares med eller uden brug af acetylsalicylsyre.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Celecoxib absorberes godt og når maksimal plasmakonzentration efter ca. 2-3 timer. Indtagelse sammen med føde (fedtrigt måltid) forsinket absorptionen omkring 1 time.

Celecoxib elimineres hovedsageligt via metabolisme. Mindre end 1% af dosis udskilles uændret i urinen. Den interindividuelle variation i plasmakonzentrationen af celecoxib er ca. 10 foldig. Inden for

det terapeutiske dosisområde har celecoxib dosis- og tidsafhængig farmakokinetik. Plasmaproteinbindingen er ca. 97% ved terapeutiske plasmakoncentrationer og celecoxib har ikke præference for binding til erythrocytter. Halveringstiden er 8-12 timer. Steady state plasmakoncentrationer nås inden for 5 dages behandling. Den farmakologiske virkning sidder i modersubstansen. Hovedmetabolitterne, som findes i cirkulation, har ingen målelig COX-1 eller COX-2 hæmmende aktivitet.

Celecoxib metaboliseres i leveren ved hydroxylering, oxidation og til dels glucuronidation. Fase I metabolismen katalyseres hovedsageligt af CYP2C9. Der er en genetisk polymorfisme af dette enzym. Mindre end 1% af befolkningen viser dårlig metabolisering og har et enzym med nedsat aktivitet. Plasmakoncentrationen af celecoxib er sandsynligvis markant forhøjet hos sådanne patienter. Forsigtighed bør udvises i behandling af patienter med kendt nedsat CYP2C9 metabolisering.

Der er ikke fundet klinisk signifikante forskelle i celecoxibs PK parametre mellem ældre afroafrikanere 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 tal 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 albuminverdier. Behandlingen skal initieres med halvdelen af den anbefalede dosis hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (serumalbumin 25-35 g/l). Patienter med svært 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.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Konventionelle embryo-føtale toksicitetsforsøg viste en dosisafhængig forekomst af diafragmabrok hos rottefoster og af kardiovaskulære misdannelser hos kaninfoster ved plasmakoncentration ca. 5 gange (rotter) og 3 gange (kaniner) højere end opnået ved behandling med den maksimalt anbefalede daglige dosis til mennesker (400 mg). I et peri/postnatalt forsøg med rotter, som inkluderede behandling i den organdannende periode, blev diafragmabrok også set. I dette forsøg var den laveste plasmakoncentration, hvor der sås anomali i ét eneste dyr, 3 gange større end den beregnede sikkerhedsmargin som ses ved maksimalt anbefalede daglige dosis til mennesker.

Dyreforsøg med celecoxib i den tidlige fosterudvikling medførte abort i præ- og post implantationsperioden. Disse virkninger er forventet for hæmmere af prostaglandinsyntesen.

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

I prækliniske data fra konventionelle studier er der ikke fundet nogen særlig risiko for mennesker, hvad angår genotoksicitet eller karcinogenicitet ud over dem, der er nævnt i andre afsnit af produktresuméet. I et 2-årigt toksicitetsstudie med høje doser er der set en stigning i ikke-binyrebetinget trombose hos hanrotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Kapslerne indeholder lactosemonohydrat, natriumlaurylsulfat, povidon K30, croscarmellosematrium og magnesiumstearat.

Kapslerne består af gelatine og titandioxid (E171).

Kapsler 100 mg: Mærkningsblækket indeholder farvestoffet indigotin I (E 132).

Kapsler 200 mg: Mærkningsblækket indeholder farvestoffet gul jernoxid (E 172).

6.2 Uforligeligheder

Ingen.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30°C.

6.5 Emballage (art og indhold)

Klar PVC/Aclar blister eller aluminiumblister

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering <samt bortskaffelse>

Ingen specielle.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

{Navn og adresse}

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

To be completed nationally

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN