

## **BILAG 1**

**LISTE OVER NAVNE, LÆGEMIDDELFORMER OG STYRKER,  
ADMINISTRATIONSVEJ, OG INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I  
MEDLEMSSTATERNE, NORGE OG ISLAND**

<b>Medlems- land</b>	<b>Indehaver af markedføringstilladelsen</b>	<b>Sørnavn</b>	<b>Styrker</b>	<b>Løgemiddel-form</b>	<b>Indgivelses-vej</b>
Østrig	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Østrig	Celebrex	100mg	Kapsler	Oral
Østrig	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Østrig	Celebrex	200mg	Kapsler	Oral
Østrig	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Østrig	Solexa	100mg	Kapsler	Oral
Østrig	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Østrig	Solexa	200mg	Kapsler	Oral
Belgien	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgien	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral
Belgien	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgien	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral
Belgien	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgien	Solexa	100 mg	Kapsler	Oral

<b>Medlems- land</b>	<b>Indehaver af markedføringstilladelsen</b>	<b>Sørnavn</b>	<b>Styrker</b>	<b>Løgemiddel-form</b>	<b>Indgivelses-vej</b>
Belgien	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgien	Solexa	200 mg	Kapsler	Oral
Cypern	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Cypern	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral
Cypern	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Cypern	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral
Tjekkiet	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Forenede Kongerige af Storbritannien og Nordirland	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral
Tjekkiet	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Forenede Kongerige af Storbritannien og Nordirland	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral
Danmark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danmark	Celebra	100 mg	Kapsler	Oral

<b>Medlems- land</b>	<b>Indehaver af markedføringstilladelsen</b>	<b>Sørnavn</b>	<b>Styrker</b>	<b>Løgemiddel-form</b>	<b>Indgivelses-vej</b>
Danmark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danmark	Celebra	200 mg	Kapsler	Oral
Danmark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danmark	Solexa	100 mg	Kapsler	Oral
Danmark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danmark	Solexa	200 mg	Kapsler	Oral
Estland	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Estland	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral
Estland	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Estland	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral
Finland	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Celebra	100mg	Kapsler	Oral
Finland	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Celebra	200mg	Kapsler	Oral
Finland	Pfizer Oy Tietokuja 4	Solexa	100mg	Kapsler	Oral

Medlems- land	Indehaver af markedføringstilladelsen	Sørnavn	Styrker	Løgemiddel-form	Indgivelses-vej
	00330 Helsinki Finland				
Finland	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Solexa	200mg	Kapsler	Oral
Frankrig	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Frankrig	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral
Frankrig	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Frankrig	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral
Frankrig	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Frankrig	Solexa	100 mg	Kapsler	Oral
Frankrig	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Frankrig	Solexa	200 mg	Kapsler	Oral
Tyskland	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Tyskland	Celebra	200 mg	Kapsler	Oral
Tyskland	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Tyskland	Celebra	100 mg	Kapsler	Oral

Medlems- land	Indehaver af markedføringstilladelsen	Sørnavn	Styrker	Løgemiddel-form	Indgivelses-vej
Tyskland	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Tyskland	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral
Tyskland	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Tyskland	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral
Grækenland	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athen Grækenland	Celebrex	100mg	Kapsler	Oral
Grækenland	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athen Grækenland	Celebrex	200mg	Kapsler	Oral
Grækenland	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athen Grækenland	Aclarex	100mg	Kapsler	Oral
Grækenland	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athen Grækenland	Aclarex	200mg	Kapsler	Oral
Ungarn	Pfizer Kft. Alkotás utca 53. MOM Park "F" Épület H-1123 Budapest Ungarn	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8	Celebra	100 mg	Kapsler	Oral

Medlems- land	Indehaver af markedføringstilladelsen	Søernavn	Styrker	Løgemiddel-form	Indgivelses-vej
	2750 Ballerup Danmark				
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danmark	Celebra	200 mg	Kapsler	Oral
Irland	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irland	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral
Irland	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irland	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral
Irland	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irland	Solexa	100 mg	Kapsler	Oral
Irland	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irland	Solexa	200 mg	Kapsler	Oral
Italien	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italien	Artilog	100 mg	Kapsler	Oral
Italien	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italien	Artilog	200 mg	Kapsler	Oral

Medlems- land	Indehaver af markedføringstilladelsen	Sørnavn	Styrker	Løgemiddel-form	Indgivelses-vej
Italien	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italien	Artrid	100 mg	Kapsler	Oral
Italien	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italien	Artrid	200 mg	Kapsler	Oral
Italien	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Italien	Solexa	100 mg	Kapsler	Oral
Italien	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Italien	Solexa	200 mg	Kapsler	Oral
Italien	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italien	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral
Italien	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italien	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral



<b>Medlems- land</b>	<b>Indehaver af markedføringsstilladelsen</b>	<b>Sørnavn</b>	<b>Styrker</b>	<b>Løgemiddel-form</b>	<b>Indgivelses-vej</b>
Letland	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ England	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral
Letland	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ England	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral
Litauen	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Litauen	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral
Litauen	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Litauen	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral
Luxembourg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgien	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral
Luxembourg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgien	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral

<b>Medlems- land</b>	<b>Indehaver af markedføringstilladelsen</b>	<b>Sørnavn</b>	<b>Styrker</b>	<b>Løgemiddel-form</b>	<b>Indgivelses-vej</b>
Luxembourg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgien	Solexa	100 mg	Kapsler	Oral
Luxembourg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgien	Solexa	200 mg	Kapsler	Oral
Malta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athen Grækenland	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral
Malta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athen Grækenland	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral
Norge	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norge	Celebra	100 mg	Kapsler	Oral
Norge	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norge	Celebra	200 mg	Kapsler	Oral
Polen	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Forenede Kongerige af Storbritannien og Nordirland	Celebrex	100mg	Kapsler	Oral

<b>Medlems- land</b>	<b>Indehaver af markedføringsstilladelsen</b>	<b>Sørnavn</b>	<b>Styrker</b>	<b>Løgemiddel-form</b>	<b>Indgivelses-vej</b>
Polen	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Forenede Kongerige af Storbritannien og Nordirland	Celebrex	200mg	Kapsler	Oral
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugal	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugal	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral
Portugal	Lab. Medinfar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugal	Solexa	100 mg	Kapsler	Oral
Portugal	Lab. Medinfar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugal	Solexa	200 mg	Kapsler	Oral

Medlems- land	Indehaver af markedføringsstilladelsen	Sørnavn	Styrker	Løgemiddel-form	Indgivelses-vej
Slovakiet	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Forenede Kongerige af Storbritannien og Nordirland	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral
Slovakiet	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Forenede Kongerige af Storbritannien og Nordirland	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral
Slovenien	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luxembourg	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral
Slovenien	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luxembourg	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral
Spanien	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Spanien	Celebrex	100mg	Kapsler	Oral
Spanien	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Spanien	Artilog	100mg	Kapsler	Oral

Medlems- land	Indehaver af markedføringstilladelsen	Sørnavn	Styrker	Løgemiddel-form	Indgivelses-vej
Spanien	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Spanien	Celebrex	200mg	Kapsler	Oral
Spanien	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Spanien	Artilog	200mg	Kapsler	Oral
Sverige	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Sverige	Celebra	100 mg	Kapsler	Oral
Sverige	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Sverige	Celebra	200 mg	Kapsler	Oral
Sverige	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Sverige	Solexa	100 mg	Kapsler	Oral
Sverige	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby	Solexa	200 mg	Kapsler	Oral

Medlems- land	Indehaver af markedføringstilladelsen	Sørnavn	Styrker	Løgemiddel-form	Indgivelses-vej
	Sverige				
Sverige	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Sverige	Celora	100 mg	Kapsler	Oral
Sverige	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Sverige	Celora	200 mg	Kapsler	Oral
Sverige	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Sverige	Aclarix	100 mg	Kapsler	Oral
Sverige	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Sverige	Aclarix	200 mg	Kapsler	Oral
Nederlandene	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederlandene	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral

Medlems- land	Indehaver af markedføringstilladelsen	Sørnavn	Styrker	Løgemiddel-form	Indgivelses-vej
Nederlandene	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederlandene	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral
Nederlandene	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederlandene	Solexa	100 mg	Kapsler	Oral
Nederlandene	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederlandene	Solexa	200 mg	Kapsler	Oral
Forenede Kongerige af Storbritannien og Nordirland	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Forenede Kongerige af Storbritannien og Nordirland	Celebrex	100 mg	Kapsler	Oral
Forenede Kongerige af Storbritannien og Nordirland	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Forenede Kongerige af Storbritannien og Nordirland	Celebrex	200 mg	Kapsler	Oral
Forenede Kongerige af Storbritannien og Nordirland	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Forenede Kongerige af Storbritannien og Nordirland	Solexa	100 mg	Kapsler	Oral

Medlems- land	Indehaver af markedføringstilladelsen	Sørnavn	Styrker	Løgemiddel-form	Indgivelses-vej
Forenede Kongerige af Storbritannien og Nordirland	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Forenede Kongerige af Storbritannien og Nordirland	Solexa	200 mg	Kapsler	Oral



## **BILAG II**

### **FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRINGEN AF PRODUKTRESUMEET FREMLAGT AF EMEA**

## FAGLIGE KONKLUSIONER VEDRØRENDE ÆNDRINGEN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

I september 2004 underrettede indehaveren af markedsføringstilladelsen for rofecoxib (en selektiv Cox-2-hæmmer) EMEA om, at oplysninger fra en ny klinisk undersøgelse (APPROVe) af rofecoxib havde vist risiko for thrombotiske kardiovaskulære hændelser. Disse oplysninger førte til, at indehaveren af markedsføringstilladelsen den 30. september 2004 trak Vioxx (rofecoxib) tilbage fra verdensmarkedet, og satte spørgsmålstegn ved den kardiovaskulære sikkerhed ved andre Cox-2-hæmmere.

I fortsættelse af drøftelserne på CHMP's plenarmøde i oktober 2004 henstillede Europa-Kommissionen til, at dette folkesundhedsspørgsmål, der vedrører alle aspekter af den kardiovaskulære sikkerhed, herunder thrombotiske hændelser og kardiorenale hændelser, indbringes for CHMP for at få det behandlet efter artikel 31 ("Referrals") i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, når det gælder decentralt godkendte produkter indeholdende celecoxib, etoricoxib og lumiracoxib, og underkastes en gennemgang af CHMP i henhold til artikel 18 i Rådets forordning (EF) nr. 2309/93, med senere ændringer, når det gælder de centralt godkendte produkter indeholdende celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) og valdecoxib (Bextra/Valdyn), hvilket blev påbegyndt i november 2004.

På CHMP's møde i februar 2005 blev den kardiovaskulære sikkerhed drøftet. Der var i CHMP enighed om, at det var nødvendigt at iværksætte en *Urgent Safety Restriction* vedrørende den kardiovaskulære sikkerhed, med indførelse af nye kontraindikationer og skærpede advarsler og oplysninger om bivirkninger i produktresuméet. *Urgent Safety Restriction*-proceduren blev påbegyndt den 16. februar 2005 og afsluttet den 17. februar 2005.

Den 7. april 2005 anmodede FDA (Food and Drug Administration) og EMEA Pfizer om frivilligt at trække Bextra (valdecoxib) tilbage fra markedet, og Pfizer indvilligede i at indstille salget og markedsføringen af Bextra på verdensplan, mens man afventede de videre drøftelser af det ugunstige risk/benefit-forhold på grundlag af oplysningerne om alvorlige hudreaktioner.

Den 20. april 2005 fremlagde Pfizer under en høring oplysninger om alvorlige hudreaktioner i forbindelse med valdecoxib.

Efter anmodning fra Europa-Kommissionen blev den igangværende undersøgelse af denne lægemiddelklasse udvidet til ud over de kardiovaskulære sikkerhedsaspekter også at omfatte alvorlige hudreaktioner.

Mellem november 2004 og juni 2005 afgav indehaveren af markedsføringstilladelsen mundtlige redegørelser til CHMP vedrørende de kardiovaskulære og hudrelaterede sikkerhedsaspekter for celecoxib den 18. januar, 15. februar og 25. maj 2005.

Den 23. juni 2005 konkluderede CHMP:

- efter vurdering af:
  - de nye oplysninger om rofecoxib fra den kliniske undersøgelse APPROVe, der viste risiko for thrombotiske kardiovaskulære hændelser,
  - oplysningerne om celecoxib i APC-undersøgelsen, som tydede på en dosisrelateret øget risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser,
  - oplysningerne om valdecoxib og parecoxib i CABG- (koronararterie-bypass transplantation) og CABG II-undersøgelserne, der viste en højere forekomst af alvorlige kardiovaskulære thromboemboliske hændelser i parecoxib/valdecoxib-behandlingsformen sammenlignet med patienter, der får placebo,
  - oplysningerne om etoricoxib i EDGE-undersøgelsen og i samlede analyser af andre kliniske undersøgelser, som tyder på, at den tilknyttede thromboserisiko er højere end for naproxen,

- oplysningerne om lumiracoxib i Target-undersøgelsen, som tyder på en lidt større forekomst af thrombotiske hændelser (navnlig myokardieinfarkt) end for naproxen, at alle foreliggende oplysninger viser øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger ved Cox-2-hæmmere som lægemiddelklasse, og der var i udvalget enighed om, at der er sammenhæng mellem doseringens varighed og størrelse og sandsynligheden for en kardiovaskulær reaktion.

▪ efter vurdering af oplysningerne om alvorlige hudreaktioner forbindes celecoxib med meget sjældne tilfælde af alvorlige hudreaktioner som er påvist i kliniske undersøgelser og overvågningen efter markedsføringen - analysen viser flere risikofaktorer for forekomst af disse alvorlige hudreaktioner i forbindelse med celecoxib.

CHMP bekræftede ændringen af produktinformationen i henhold til den allerede indsendte ansøgning om en type-II-ændring, som blev godkendt i maj 2005 i forlængelse af *Urgent Safety Restriction-proceduren* vedrørende sikkerheden i februar, og anmodede om yderligere ændringer.

Ændringerne i produktinformationen vedrørende de kardiovaskulære risici kan sammenfattes således:

- tilføjelse af, at beslutningen om, at udskrive en selektiv COX-2-hæmmer bør baseres på en vurdering af den enkelte patients samlede risici,
- i afsnittet om dosering anbefales det at anvende den laveste virksomme dosering i så kort tid som muligt, og at behovet for smertelindring ofte bør tages op til fornyet vurdering,
- tilføjelse af kontraindikationerne: *konstateret iskæmisk hjertesygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom samt perifer arteriel sygdom,*
- tilføjelse af kortfattet information om de kardiovaskulære resultater i PreSAP- (sikkerhed og virkning af celecoxib (SC-58635) ved forebyggelse af sporadiske adenomatøse kolorektale polypper) og APC-undersøgelserne (forebyggelse af sporadiske adenomatøse kolorektale polypper med celecoxib) med henblik på at indføje en strengere ordlyd vedrørende de kardiovaskulære risikogrupper,
- tilføjelse af en advarsel til patienter med risikofaktorer for hjertesygdom som f.eks. hypertension, hyperlipidæmi (højt kolesterolniveau), diabetes og rygning,
- tilføjelse af en advarsel til ordinerende læger om at overveje afbrydelse af behandlingen, hvis patienten under behandlingen oplever en forværring af en hvilket som helst af de beskrevne organsystemfunktioner,
- tilføjelse af en advarsel til ordinerende læger om at udvise forsigtighed ved ordinerer af NSAID, herunder celecoxib, i kombination med ACE-hæmmere eller angiotensin II receptor-antagonister.

Ændringerne i produktinformationen vedrørende SCAR kan sammenfattes således:

- tilføjelse af en advarsel med oplysning om, at de fleste tilfælde af hudreaktioner forekommer inden for den første måned af behandlingen,
- tilføjelse af en advarsel til patienter med tidligere lægemiddelallergi af enhver art,
- skærpelse af en advarsel for at fremhæve, at der nu med celecoxib er forekommet alvorlige hudreaktioner med dødelig udgang,
- tilføjelse af en mere detaljeret beskrivelse af de første tegn på hudreaktioner, som fører til behandlingsophør.

## **BEGRUNDELSER FOR ÆNDRINGEN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **CHMP**

- er af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende celecoxib til de godkendte indikationer fortsat er gunstigt, og at markedsføringstilladelserne bør opretholdes i overensstemmelse med de reviderede produktresuméer (vedlagt i bilag III til CHMP's udtalelse),
- konkluderede, at den kardiovaskulære sikkerhed og de alvorlige hudreaktioner løbende skal overvåges nøje og vurderes,
- anbefaler at indlede en langtidsundersøgelse af sikkerheden af celecoxib i forhold til ikke-selektive NSAID,

- anbefaler opfølgningsforanstaltninger til videre undersøgelse af sikkerheden af celecoxib.

### **BILAG III**

#### **PRODUKTRESUMÉ**

**Bemærk: Dette er det SPC, der var bilag til Europa-Kommissionens beslutning vedrørende denne artikel 31 arbitreringssag vedrørende lægemidler indeholdende celecoxib. Teksterne var gyldige på det tidspunkt.**

**Efter Europa-Kommissionens beslutning vil denne text blive opdateret om nødvendigt af myndighederne i medlemsstaterne. Denne tekst repræsenterer derfor ikke nødvendigvis de gældende tekster.**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

{navn, se Annex 1} 100 mg hårde kapsler  
{navn, se Annex 1} 200 mg hårde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 kapsel indeholder 100 mg eller 200 mg celecoxib.  
Øvrige indholdsstoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Hårde kapsler.  
Hvide, uigennemsigtige kapsler med to blå bånd mærket 7767 og 100 (navn 100 mg).  
Hvide, uigennemsigtige kapsler med to gule bånd mærket 7767 og 200 (navn 200 mg).

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Symptomlindring i behandling af osteoarthrosis eller rheumatoid arthritis.

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

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

#### **Osteoarthrosis:**

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

#### **Rheumatoid arthritis:**

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

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

{navn} kan tages med eller uden føde.

#### **Ældre (> 65 år):**

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

#### **Nedsat 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:**

Celecoxib er ikke indiceret til børn.

### 4.3 Kontraindikationer

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

Kendt overfølsomhed over for sulfonamider.

Aktivt peptisk ulcus eller gastrointestinal (GI) blødning.

Patienter, som tidligere har haft symptomer på astma, akut rhinitis, nasale polypper, angioneurotisk ødem, urticaria eller anden type af allergisk reaktion efter at have taget acetylsalicylsyre eller NSAID herunder COX-2 (cyclooxygenase-2) hæmmere.

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

Amning (se pkt. 4.6 og 5.3).

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

Patienter med estimeret kreatininclearance < 30 ml/min.

Inflammatorisk tarmsygdom.

Venstresidig hjerteinsufficiens (NYHA II-IV).

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

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der er set øvre gastrointestinale komplikationer (perforationer, ulcera og blødninger (PUB)), nogle med fatal udgang hos patienter behandlet med celecoxib. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der har høj risiko for at udvikle gastrointestinale komplikationer i forbindelse med NSAID: ældre, 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 yderligere øget risiko for gastrointestinale bivirkninger (gastrointestinale ulcera eller andre gastrointestinale komplikationer), hvis celecoxib tages samtidig med acetylsalicylsyre (selv ved lave doser). Signifikant forskel i den gastrointestinale sikkerhed mellem selektive COX-2 hæmmere + acetylsalicylsyre vs. NSAID + acetylsalicylsyre er ikke blevet fastslået i langtidsstudier (se pkt. 5.1).

Der er set et øget antal alvorlige kardiovaskulære hændelser, hovedsagelig myokardieinfarkt, i placebokontrollerede langtidsstudier hos personer med sporadisk adenomatøs polypose

behandlet med celecoxib ved doser på 200 mg 2 gange daglig og 400 mg 2 gange daglig sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1).

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

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

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

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, og patienterne bør derfor kontrolleres løbende. celecoxib er i kliniske undersøgelser vist at have samme effekt på nyrerne som det NSAID, der blev sammenlignet med.

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

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 celecoxib er der meget sjældent indberettet alvorlige hudreaktioner, nogle fatale, inklusiv dermatitis exfoliativa, Stevens-Johnsons syndrom, og toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.8). Patienterne synes at have størst risiko for udvikling af disse reaktioner tidligt i behandlingsforløbet. Disse reaktioner optræder i de fleste tilfælde inden for den første måned af behandlingen. Derudover er der indberettet alvorlige overfølsomhedsreaktioner (anafylaksi og angioødem) hos patienter, der fik celecoxib (se pkt. 4.8). Patienter, der tidligere har haft sulfonamidallergi eller anden lægemiddelallergi, kan have større risiko for alvorlige hudreaktioner og overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.3). Behandlingen med celecoxib bør seponeres ved den første forekomst af hududslæt, slimhindeaffektioner eller andre tegn på overfølsomhed.

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).



{Navn} 100 mg og 200 mg kapsler indeholder lactose (henholdsvis 149,7 mg og 49,8 mg). {navn} 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, som sædvanligvis er reversibel, muligvis være øget hos nogle patienter med kompromitteret nyrefunktion (f.eks. dehydrerede patienter eller ældre patienter), hvis ACE-hæmmere eller angiotension II receptor antagonist kombineres med NSAID, inklusive celecoxib. Kombinationen bør derfor gives med forsigtighed, især til ældre. Patienter bør være normalhydrerede, og det bør overvejes at kontrollere nyrefunktionen efter start af kombinationsbehandling, og med jævne mellemrum efterfølgende.

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 orale 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 rheumatoid arthritis havde celecoxib ingen signifikant effekt på farmakokinetikken (plasma- eller renal clearance) 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 litium 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.

#### *Virkingen 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 placebopatienterne.

Yderligere bivirkninger rapporteret efter markedsføring omfattende > 70 millioner behandlede patienter omfatter hovedpine, kvalme, artralgi samt de bivirkninger, som i følgende liste er skrevet med kursiv, og som er anført under meget sjældnen.

Meget almindelig (> 1/10), almindelig (> 1/100 og < 1/10), ikke almindelig (> 1/1000 og < 1/100), sjældnen (> 1/10.000 og < 1/1000), meget sjældnen (< 1/10.000, inklusive enkeltstående rapporter).

Infektioner og infestationer

Almindelig: bihulebetændelse, øvre luftvejsinfektion

Ikke almindelig: urinvejsinfektion

Lidelser i blod og lymfe

Ikke almindelig: anæmi

Sjælden: leukopeni, trombocytopeni

Meget sjælden: *pancytopeni*

Forstyrrelser i immunsystemet

Meget sjælden: *alvorlige allergiske reaktioner, anafylaktisk shock*

Metaboliske og ernæringsmæssige lidelser

Ikke almindelig: hyperkaliæmi

Psykiske lidelser

Almindelig: søvnmangel

Ikke almindelig: angst, depression, træthed

Meget sjælden: *konfusion, hallucinationer*

Lidelser i det centrale og perifere nervesystem

Almindelig: svimmelhed

Ikke almindelig: sløret syn, hypertoni, parestæsi

Sjælden: ataksi, smagsforandringer

Meget sjælden: *forværret epilepsi, aseptisk meningitis, manglende eller nedsat smagsevne, anosmi*

Sygdomme i øre

Ikke almindelig: tinnitus

Meget sjælden: *nedsat hørelse*

### Lidelser i myo-, endo-, perikardium og klapper

Ikke almindelig: myokardieinfarkt\*, hjertesvigt, hjertebanken

### Vaskulære (ekstrakardielle) lidelser

Ikke almindelig: hypertension, forværring af allerede erkendt hypertension

Sjælden: iskæmisk slagtilfælde\*

Meget sjælden: *vaskulitis*

### Respiratoriske lidelser, lidelser i thorax og mediastinum

Almindelig: svælgkatar, næsekatar

Ikke almindelig: hoste, dyspnø

Meget sjælden: *bronkospasme*

### Gastrointestinale lidelser

Almindelig: abdominalsmerter, diarré, dyspepsi, flatulens

Ikke almindelig: obstipation, opstød, gastrit, stomatit, opkastning, forværring af gastrointestinal inflammation

Sjælden: sår i spiserør, mavesæk, tolvfingertarmen, tyndtarmen og colon, synkebesvær, intestinal perforation, esophagitis, melæna

Meget sjælden: *gastrointestinal blødning, akut pankreatitis, colitis/forværret colitis*

### Lever og galdevejslidelser

Ikke almindelig: påvirket leverfunktion

Meget sjælden: *hepatitis, gulsot, leversvigt*

### Dermatologiske lidelser

Almindelig: udslæt

Ikke almindelig: nældefeber

Sjælden: alopeci, lysfølsomhed

Meget sjælden: *angioødem, dermatitis exfoliativa, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, epidermal nekrolyse*

### Muskuloskeletale-, bindevævs- og knoglelidelser

Ikke almindelig: lægkramper

Meget sjælden: *myositis*

### Sygdomme i nyre og urinveje

Meget sjælden: *akut nyresvigt, interstitial nefritis*

### Lidelser i det reproduktive system og brystsygdomme

Meget sjælden: *menstruationsforstyrrelser*

### Generelle symptomer og forstyrrelser ved applicationssted

Almindelig: perifert ødem/væskeretention

---

\* I en samlet analyse af 20 placebo-kontrollerede studier med en varighed på mere en 2 uger op til 1 år på patienter med osteoarthritis og reumatoid arthritis ses en overrepræsentation af myokardieinfarkt hos patienter behandlet med celecoxib 200 eller 400 mg daglig i forhold til placebo på 0,7 hændelser pr. 1000 patienter (sjælden) og der ses ingen overrepræsentation af slagtilfælde.

Foreløbige data fra 2 studier på patienter med kolorektale polypper behandlet med celecoxib 400 mg daglig (se pkt. 5.1) viser en overrepræsentation i forhold til placebo af myokardieinfarkt efter 3 år på 7 hændelser pr. 1000 patienter (ikke almindelig). I de samme studier ses en overrepræsentation af klart identificerede iskæmiske slagtilfælde ved 400 mg daglig dosis (ikke omfattende hændelser som er hæmoragiske eller af ukendt oprindelse) på 0,5 hændelser pr. 1000 efter 3 år (sjælden). For alle slagtilfælde ses ingen øget frekvens af hændelser for celecoxib sammenlignet med placebo.

### Undersøgelser

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

## 4.9 Overdosering

Ingen klinisk erfaring med overdosering. Enkeldoser 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 OPLYSNINGER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: 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 B<sub>2</sub> (TxB<sub>2</sub>) dannelse).

Cyclooxygenase er ansvarlig for dannelsen af prostaglandiner. Der er identificeret 2 isoformer, COX-1 og COX-2. Det er vist, at COX-2 er isoformen af det enzym, som induceres af pro-inflammatoriske stimuli, og som man mener, hovedsagelig har ansvaret for syntese af prostanoid 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 tromboemboliske hændelser. COX-2 selektive hæmmere reducerer dannelsen af systemiske (og dermed muligvis endotel-deriveret) prostacyclin uden at påvirke thromboxan i blodpladerne.

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. sulfamethoxazol og andre sulfonamid-antibiotika).

Der er observeret en dosisafhængig effekt på TxB<sub>2</sub> 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 osteoarthritis 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 5 randomiserede, dobbeltblinde,

kontrollerede studier omfattende ca. 4500 patienter uden primært mavesår bekræftet ved øvre gastroskopi (celecoxibdoser på 50-400 mg 2 gange daglig). Endoskopiforsøg over 12 uger med celecoxib (100-800 mg daglig) viste en signifikant lavere risiko for mavesår i forhold til naproxen (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 2 gange daglig eller 400 mg 2 gange daglig.

I et prospektivt langtidsstudie (6-15 måneders varighed, CLASS studiet), fik 5.800 OA og 2.200 RA patienter celecoxib 400 mg 2 gange daglig (4 gange og 2 gange den anbefalede dosis til henholdsvis OA og RA), ibuprofen 800 mg 3 gange daglig eller diclofenac 75 mg 2 gange daglig (begge i terapeutiske doser). 22% af de inkluderede patienter fik samtidig lavdosis acetylsalicylsyre ( $\leq 325$  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.

Igangværende kliniske studier: Foreløbige sikkerhedsdata fra 3 langtidsstudier med celecoxib til patienter med sporadisk adenomatøs polypose eller patienter, som er i særlig risiko for at udvikle Alzheimers sygdom er tilgængelige. I et af de 3, APC-studiet (Prevention of Sporadic Colorectal Adenomas with Celecoxib) ses en dosis-relateret øgning i kardiovaskulære hændelser (hovedsagelig myokardieinfarkt, MI) ved doser på 200 mg 2 gange daglig og 400 mg 2 gange daglig sammenlignet med placebo. Den øgede risiko blev synlig efter ca. 1 års behandling. Den relative risiko (RR) for det kombinerede endepunkt (kardiovaskulær død, MI eller slagtilfælde) var henholdsvis 3,4 (95% CI 1,4-8,5) for den høje dosis og 2,5 (95% CI 1,0-6,4) for den laveste dosis af celecoxib sammenlignet med placebo. Den absolutte risiko for det kombinerede endepunkt var 3,0% for den høje dosis af celecoxib, 2,2% for den laveste dosis af celecoxib, og 0,9 for placebo. Foreløbige data fra 2 andre langtidsstudier viser ingen signifikant øgning af den kardiovaskulære risiko med celecoxib 200 mg 2 gange daglig og 400 mg daglig sammenlignet med placebo. Denne information vil blive opdateret, så snart de endelige data foreligger.

## 5.2. Farmakokinetiske egenskaber

Celecoxib absorberes godt og når maksimal plasmakoncentration 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 plasmakoncentrationen 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 erythrocytterne. 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 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. Svær nedsat nyrefunktion er en kontraindikation.

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Konventionelle embryo-føtale toksicitetsforsøg viste en dosisafhængig forekomst af diafragmabrok hos rottefostre og af kardiovaskulære misdannelser hos kaninfostre 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/post-natalt 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/post-natalt 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 Hjælpemidler

Kapslerne indeholder laktosemonohydrat, natriumlaurylsulfat, povidon K30, croscarmellosenatrium 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 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**

Klar PVC blister eller aluminiumblister. Fås i pakninger á 2, 5, 6, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 10x10, 10x30, 10x50, 1x50 enkelt dosisblister, 1x100 enkelt dosisblister.

## **6.6 Instruktioner vedrørende håndtering og destruktion**

Ingen specielle.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

{navn og adresse} [Landets navn på eget sprog. Telefonnummer, faxnummer, e-mailadresse eller website]

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

[Punkt indsættes af indehaver af markedsføringstilladelsen, når markedsføringstilladelsen er udstedt]

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

[Punkt udfyldes af indehaver af markedsføringstilladelsen, når markedsføringstilladelsen er blevet udstedt eller fornyet]

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**



**BILAG IV**  
**BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

## Registreringsindehaverens opfølgende foranstaltninger

På CHMP's anmodning indvilgede indehaveren af markedsføringstilladelsen i at træffe følgende opfølgende foranstaltninger:

Område	Beskrivelse
Klinisk aspekt 1	Indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til at foretage en global kardiovaskulær undersøgelse med henblik på at bekræfte den langsigtede kardiovaskulære sikkerhed ved Celecoxib. Desuden forpligter indehaveren af markedsføringstilladelsen sig til at fortsætte dialogen med EMEA/CHMP med hensyn til undersøgelsens udformning.
Klinisk aspekt 2	Indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender en analyse af de spontane indberetninger om alle alvorlige hudreaktioner fra analysen af RegiSCAR-databasen og drøfter resultaterne yderligere med Rapporteur efter indsendelsen.
Klinisk aspekt 3	Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægger de endelige undersøgelsesrapporter for følgende langtids-APC/Pre-SAP/ADAPT-undersøgelser i deres fulde længde, når de foreligger. Hvis der ikke foreligger komplette undersøgelsesrapporter, fremskaffer indehaveren af markedsføringstilladelsen publikationer/dokumenter i stedet for undersøgelsesrapporten(-erne).
Klinisk aspekt 4	Indehaveren af markedsføringstilladelsen indberetter fortsat alle bivirkninger på grundlag af den bivirkningsprofil, der er udledt af de placebokontrollerede undersøgelser, især langtidsundersøgelser og andre indberettede erfaringer efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen, og foretager ændringer i produktresuméet i overensstemmelse med standardprocedurerne for indberetning i forbindelse med lægemiddelovervågning (PSUR, type II-variationer inden for den gensidige anerkendelsesprocedure).
Klinisk aspekt 5	Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægger resultaterne af alle igangværende epidemiologiske undersøgelser i overensstemmelse med opdateringer om igangværende post-marketingaktiviteter (f.eks. inden for PSUR'er for Celebra). Indehaveren af markedsføringstilladelsen gør fortsat nye kliniske og epidemiologiske data tilgængelige gennem publikationer og, hvor det er muligt, på videnskabelige kongresser. De endelige undersøgelsesrapporter gøres også tilgængelige for de nationale lægemiddelmyndigheder, så snart de foreligger.