

## **PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Celecoxib Medical Valley 100 mg hård kapsel

Celecoxib Medical Valley 200 mg hård kapsel

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

*Celecoxib Medical Valley 100 mg:* Varje kapsel innehåller 100 mg celecoxib.

*Celecoxib Medical Valley 200 mg:* Varje kapsel innehåller 200 mg celecoxib.

### Hjälpämne(n) med känd effekt

*Celecoxib Medical Valley 100 mg:* Varje kapsel innehåller 16,90 mg laktosmonohydrat motsvarande 16,05 mg laktos.

*Celecoxib Medical Valley 200 mg:* Varje kapsel innehåller 33,80 mg laktosmonohydrat motsvarande 32,11 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Hårda kapslar (kapsel).

Celecoxib 100 mg hårda kapslar är kapslar av storlek "4" (cirka 14,4 mm ± 0,4 mm) med vit ogenomskinlig överdel och vit ogenomskinlig underdel, innehållande ett vitt eller benvitt pulver.

Celecoxib 200 mg hårda kapslar är kapslar av storlek "2" (cirka 17,8 mm ± 0,4 mm) med grå ogenomskinlig överdel och grå ogenomskinlig underdel, innehållande ett vitt eller benvitt pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Celecoxib Medical Valley är avsedd för vuxna för symptomlindring vid behandling av artros eller reumatoid artrit och pelvospondylit.

Beslut om att förskriva en selektiv cyklooxygenas-2-(COX-2)-hämmare ska baseras på en individuell bedömning av patientens samtliga riskfaktorer (se avsnitt 4.3 och 4.4).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Eftersom de kardiovaskulära riskerna med celecoxib kan öka med dos och behandlingstid, bör kortast möjliga behandlingstid eftersträvas och lägsta effektiva dygnsdos användas. Patientens behov av symptomlindring bör, liksom terapivaret, utvärderas regelbundet, speciellt hos patienter med artros (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.8 och 5.1).

#### *Artros*

Vanlig rekommenderad dygnsdos är 200 mg en gång dagligen eller uppdelat på två doseringstillfällen. Hos patienter som inte får tillräcklig symptomlindring kan en högre dos på 200 mg 2 gånger dagligen öka effekten. Om ingen ökad effekt uppnås efter två veckors behandling ska andra behandlingsalternativ övervägas.

#### *Reumatoid artrit*

Rekommenderad initial dygnsdos är 200 mg uppdelat på två doseringstillfällen. Vid behov kan dosen senare ökas till 200 mg två gånger dagligen. Om ingen ökad effekt uppnås efter två veckors behandling ska andra behandlingsalternativ övervägas.

#### *Pelvospondylit*

Den rekommenderade dygnsdosen är 200 mg en gång dagligen eller uppdelat på två doseringstillfällen. Hos ett fåtal patienter som inte får tillräcklig symptomlindring kan en ökad dos på 400 mg en gång dagligen eller uppdelat på två doseringstillfällen öka effekten. Om ingen ökad effekt uppnås efter två veckors behandling ska andra behandlingsalternativ övervägas.

Maximal rekommenderad dygnsdos är 400 mg för alla indikationer.

#### Särskilda populationer

##### *Äldre*

Liksom hos yngre vuxna ska behandlingen påbörjas med 200 mg/dygn. Dosen kan senare, vid behov, ökas till 200 mg två gånger/dygn. Särskild försiktighet ska iakttas vid behandling av äldre patienter som väger mindre än 50 kg (se avsnitt 4.4 och 5.2).

##### *Pediatrisk population*

Celecoxib är inte indicerat för användning till barn.

##### *Långsamma CYP2C9-metaboliserare*

Celecoxib ska användas med försiktighet till patienter som är eller misstänks vara långsamma CYP2C9-metaboliserare baserat på genotypning eller anamnes/tidigare erfarenhet av andra CYP2C9-substrat eftersom risken för dosberoende biverkningar är ökad. Överväg att sänka dosen till halva den lägsta rekommenderade dosen. (Se avsnitt 5.2.)

##### *Nedsatt leverfunktion*

Behandling ska påbörjas med halva rekommenderade dosen hos patienter med konstaterad, måttligt nedsatt leverfunktion med serumalbumin 25–35 g/l. Erfarenheten är begränsad till patienter med cirrhos (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

##### *Nedsatt njurfunktion*

Erfarenhet med celecoxib hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion är begränsad, varför dessa ska patienter behandlas med försiktighet (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

#### Administreringsätt

##### *Oral användning*

Celecoxib Medical Valley kan tas med eller utan föda. För patienter som har svårt att svälja kapslar kan innehållet i en kapsel tillföras äppelmos, risvälling, yoghurt eller mosad banan. Detta görs genom att allt innehåll i kapseln omsorgsfullt töms i en struken tesked kallt eller rumsvarmt äppelmos, risvälling, yoghurt eller mosad banan och intas omedelbart med 240 ml vatten. När kapselns innehåll strös på äppelmos, risvälling eller yoghurt är det stabilt i upp till 6 timmar vid förvaring i kylskåp (2-8 °C). När kapselns innehåll strös på mosad banan ska det inte förvaras i kylskåp utan intas omedelbart.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Känd sulfonamid-överkänslighet.

Aktivt peptiskt ulcus eller pågående gastrointestinal blödning.

Patienter som fått symptom på astma, akut rinit, näspolyper, angioneurotiskt ödem, urtikaria eller annan typ av allergisk reaktion vid intag av acetylsalicylsyra eller andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive COX-2-hämmare.

Graviditet och kvinnor som kan bli gravida såvida inte effektiv antikonception används (se avsnitt 4.6). Celecoxib har orsakat missbildningar hos två djurslag som studerats (se avsnitt 4.6 och 5.3). Den potentiella risken för människa vid graviditet är okänd, men kan inte uteslutas.

Amning (se avsnitt 4.6 och 5.3).

Svår leverfunktionsnedsättning (serumalbumin < 25 g/l eller Child–Pugh-poäng ≥ 10).

Patienter med beräknat kreatininclearance < 30 ml/min.

Inflammatorisk tarmsjukdom.

Kronisk hjärtsvikt (NYHA II–IV).

Etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer artärsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom.

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

##### Gastrointestinala effekter

Övre och nedre gastrointestinala komplikationer (perforationer, ulcus eller blödningar [PUB]), vissa med fatal utgång, har förekommit hos patienter som behandlats med celecoxib. Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med stor risk att utveckla gastrointestinala komplikationer av NSAID: äldre, patienter som samtidigt använder andra NSAID eller trombocytaggregationshämmande läkemedel (t.ex. acetylsalicylsyra) eller glukokortikoider, patienter som använder alkohol och patienter med gastrointestinala sjukdomar såsom ulcerationer och gastrointestinal blödning i anamnesen.

Risken för gastrointestinala biverkningar med celecoxib (gastrointestinala ulcerationer eller andra gastrointestinala komplikationer) ökar ytterligare när celecoxib tas tillsammans med acetylsalicylsyra (även vid låga doser).

Kliniska långtidsstudier har inte visat någon signifikant skillnad i gastrointestinal säkerhet mellan selektiva COX-2-hämmare + acetylsalicylsyra jämfört med NSAID + acetylsalicylsyra (se avsnitt 5.1).

##### Samtidig användning av NSAID

Samtidig användning av celecoxib och ett NSAID utan acetylsalicylsyra ska undvikas.

##### Kardiovaskulära effekter

Ett ökat antal allvarliga kardiovaskulära händelser, främst hjärtinfarkt, sågs i en placebo-kontrollerad långtidsstudie på patienter med sporadisk adenomatös polypos som behandlades med celecoxib 200 mg 2 gånger/dygn eller 400 mg 2 gånger/dygn, jämfört med placebo (se avsnitt 5.1).

Eftersom den kardiovaskulära risken med celecoxib kan öka med dosen och behandlingstiden ska kortast möjliga behandlingstid och lägsta effektiva dygnsdos användas. NSAID, inklusive selektiva COX-2-hämmare, har vid långtidsanvändning förknippats med ökad risk för kardiovaskulära och trombotiska händelser. Den exakta risknivån vid en enkeldos har inte fastställts, inte heller den exakta behandlingslängden som kan ge en ökad risk.

Patientens behov av symptomlindring ska, liksom terapivaret, utvärderas regelbundet, särskilt hos artrospatienter (se avsnitt 4.2, 4.3, 4.8 och 5.1).

Patienter med betydande riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) ska endast behandlas med celecoxib efter noggrant övervägande (se avsnitt 5.1).

Selektiva COX-2-hämmare kan inte ersätta acetylsalicylsyra som profylax mot kardiovaskulära tromboemboliska sjukdomar, då de saknar trombocytaggregationshämmande effekt. Trombocytaggregationshämmande behandling ska därför inte avbrytas (se avsnitt 5.1).

#### Vätskeretention och ödem

I likhet med andra läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen, har vätskeretention och ödem observerats hos patienter som tagit celecoxib. Därför ska celecoxib användas med försiktighet till patienter med hjärtsvikt, vänsterkammardysfunktion eller hypertoni i anamnesen eller till patienter med ödem av annan orsak, då prostaglandinhämning kan resultera i försämrad njurfunktion och vätskeretention. Försiktighet krävs även beträffande patienter som behandlas med diuretika eller som löper risk för hypovolemi.

#### Hypertoni

Liksom för alla NSAID-preparat kan celecoxib utlösa hypertoni eller förvärra existerande hypertoni, vilket i båda fallen kan bidra till den ökade incidensen av kardiovaskulära händelser. Blodtrycket ska därför kontrolleras noga i samband med insättning av behandling med celecoxib och under hela behandlingsperioden.

#### Effekter på lever och njurar

Sannolikheten för nedsatt njur- eller leverfunktion och speciellt nedsatt hjärtfunktion är större hos äldre patienter. Lämpliga medicinska kontroller ska därför utföras.

NSAID, inklusive celecoxib, kan orsaka njurtoxicitet. Kliniska studier med celecoxib har visat njurpåverkan, liknande den som iakttagits med jämförda NSAID. Patienter med störst risk för njurtoxicitet är de med försämrad njurfunktion, hjärtsvikt, leverdysfunktion, de som tar diuretika, hämmare av angiotensinkonverterande enzym (ACE-hämmare), angiotensin II receptorblokkerare samt äldre patienter (se avsnitt 4.5). Dessa patienter ska kontrolleras noggrant under behandlingen med celecoxib.

Några fall av allvarliga leverreaktioner, inklusive fulminant hepatit (vissa med fatal utgång), levernekros och leversvikt (vissa med fatal utgång eller som krävt levertransplantation) har rapporterats i samband med användning av celecoxib. I de fall då tid för symtomdebut rapporterats, sågs de flesta allvarliga leverreaktionerna inom en månad från påbörjad behandling med celecoxib (se avsnitt 4.8).

Om patientens tillstånd försämras under pågående behandling med avseende på ovan nämnda organsystemfunktioner, skall lämpliga åtgärder vidtas och avbrytande av behandling med celecoxib bör övervägas.

#### CYP2D6-hämning

Celecoxib hämmar CYP2D6. Även om det inte är en stark hämmare av detta enzym kan dosreduktion vara nödvändig för individuellt dositerade läkemedel som metaboliseras av CYP2D6 (se avsnitt 4.5).

#### Långsamma CYP2C9-metaboliserare

Kända långsamma metaboliserare avseende CYP2C9 ska behandlas med försiktighet (se avsnitt 5.2).

#### Hud- och systemiska överkänslighetsreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, vissa med fatal utgång, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens–Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolis har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av celecoxib (se avsnitt 4.8). Risken för dessa reaktioner förefaller vara störst i början av behandlingen. Reaktionerna debuterar i de flesta fall under den första behandlingsmånaden. Allvarliga överkänslighetsreaktioner (inkluderande anafylaxi, angioödem och läkemedelsutlösta utslag med eosinofili och systemiska symtom [DRESS], eller överkänslighetssyndrom) har rapporterats hos patienter som behandlats med celecoxib (se avsnitt 4.8). Patienter som tidigare uppvisat sulfonamidallergi eller annan läkemedelsallergi kan löpa större risk att drabbas av allvarliga hudreaktioner eller överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.3). Behandling med celecoxib ska avbrytas

vid första tecken på uppkomst av hudutslag, slemhinneskada eller något annat tecken på överkänslighet.

#### Allmänt

Celecoxib kan dölja feber och andra tecken på inflammation.

#### Användning med orala antikoagulantia

Allvarliga blödningar, några av dem fatala, har rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats med warfarin. Förlängd protrombintid (INR) har rapporterats vid samtidig behandling. Därför ska denna övervakas noga hos patienter som får warfarin/orala antikoagulantia av kumarintyp, särskilt när behandling med celecoxib påbörjas eller dosen av celecoxib ändras (se avsnitt 4.5). Samtidig användning av NSAID och antikoagulantia kan öka blödningsrisken. Försiktighet ska iaktas när celecoxib kombineras med warfarin eller andra orala antikoagulantia, inklusive nyare antikoagulantia (t.ex. apixaban, dabigatran och rivaroxaban).

#### Hjälpämnen

Celecoxib Medical Valley 100 mg och 200 mg kapslar innehåller laktos (16,9 mg respektive 33,8 mg). Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Celecoxib Medical Valley 100 mg och 200 mg innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Farmakodynamiska interaktioner

##### *Antikoagulantia*

Koagulationsparametrar ska följas hos patienter som behandlas med warfarin eller andra antikoagulantia, speciellt de första dagarna efter insättandet eller vid förändrad dosering av celecoxib, eftersom dessa patienter löper ökad risk för blödningskomplikationer. Patienter som tar orala antikoagulantia ska därför följas noga med avseende på protrombintid (INR) särskilt de första dagarna efter insättandet eller vid förändrad dosering av celecoxib (se avsnitt 4.4). Fall av blödning, vissa med fatal utgång, har rapporterats i samband med en ökning av protrombintiden, framför allt hos äldre patienter som erhållit celecoxib samtidigt med warfarin.

##### *Antihypertensiva läkemedel*

NSAID kan reducera effekten av antihypertensiva läkemedel, inklusive ACE-hämmare, angiotensin II receptorblockerare, diuretika och betablockerare. Risken för akut njurinsufficiens som vanligtvis är reversibel, kan öka hos en del patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrerade patienter som står på diuretika, eller äldre patienter) när ACE-hämmare, angiotensin II receptorblockerare och/eller diuretika kombineras med NSAID, inklusive celecoxib (se avsnitt 4.4). Kombinationen ska därför användas med försiktighet, särskilt till äldre. Patienten ska vara tillräckligt hydrerad. Kontroll av njurfunktionen ska övervägas efter påbörjad kombinerad behandling, samt regelbundet därefter.

I en klinisk studie under 28 dagar på patienter med lisinopril-kontrollerad hypertoni (grad 1 samt grad 2), resulterade administrering av celecoxib 200 mg två gånger dagligen inte i någon klinisk signifikant ökning av dygnsmedelvärdet för det systoliska eller det diastoliska blodtrycket, jämfört med placebo under en 24 timmars ambulatorisk blodtrycksmonitorering. 48 % av patienterna som behandlats med celecoxib 200 mg två gånger dagligen ansågs inte svara på behandlingen med lisinopril vid det avslutande klinikbesöket i studien (definierat som antingen diastoliskt blodtryck > 90 mmHg mätt med manschett eller diastolisk blodtrycksökning > 10 % jämfört med blodtryck vid baslinjen mätt med manschett), jämfört med 27 % av patienterna behandlade med placebo. Denna skillnad var statistiskt signifikant.

##### *Ciklosporin och takrolimus*

Samtidig administrering av NSAID och ciklosporin eller takrolimus kan eventuellt öka den nefrotoxiska effekten av ciklosporin respektive takrolimus. Njurfunktionen ska övervakas när celecoxib och något av dessa läkemedel kombineras.

#### Acetylsalicylsyra

Celecoxib kan användas tillsammans med låg dos acetylsalicylsyra men är inget substitut för acetylsalicylsyra som hjärt/kärl-profylax. Liksom för andra NSAID visar presenterade studier en ökad risk för gastrointestinala sår eller andra gastrointestinala komplikationer vid samtidig behandling med acetylsalicylsyra i lågdos jämfört med vid behandling med enbart celecoxib (se avsnitt 5.1).

#### Farmakokinetiska interaktioner

##### *Effekter av celecoxib på andra läkemedel*

#### CYP2D6-hämning

Celecoxib hämmar CYP2D6. Plasmakoncentrationen av läkemedel som är substrat för detta enzym kan öka vid samtidig användning av celecoxib. Exempel på läkemedel som metaboliseras av CYP2D6 är antidepressiva (tricykliska och SSRI), neuroleptika, antiarytmika etc. Dosen av individuellt dositerade CYP2D6-substrat kan behöva reduceras när behandling med celecoxib sätts in, eller ökas om behandling med celecoxib avslutas.

Samtidig administrering av celecoxib 200 mg två gånger dagligen resulterade i 2,6-faldiga och 1,5-faldiga öknings av plasmakoncentrationerna av dextrometorfan respektive metoprolol (CYP2D6-substrat). Dessa öknings beror på celecoxibs hämmande effekt på metabolismen av CYP2D6-substrat.

#### CYP2C19-hämning

*In vitro*-studier har visat en viss förmåga hos celecoxib att hämma CYP2C19-katalyserad metabolism. Den kliniska relevansen av detta *in vitro*-fynd är inte känd. Exempel på läkemedel som metaboliseras av CYP2C19 är diazepam, citalopram och imipramin.

#### Metotrexat

Hos patienter med reumatoid artrit har celecoxib ingen statistiskt signifikant effekt på farmakokinetiken (plasma- eller njurclearance) av metotrexat (i reumatologiska doser). Emellertid ska adekvat övervakning övervägas beträffande metotrexatrelaterad toxicitet vid kombination av dessa två läkemedel.

#### Litium

Samtidig administrering av celecoxib 200 mg 2 gånger dagligen och litium 450 mg 2 gånger dagligen till friska försökspersoner resulterade i en genomsnittlig ökning av  $C_{max}$  på 16 % och area under kurvan (AUC) på 18 % för litium. Patienter som behandlas med litium ska därför kontrolleras noggrant vid insättande eller utsättande av celecoxib.

#### Orala preventivmedel

Resultat från en interaktionsstudie visar att celecoxib saknar kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för orala preventivmedel (1 mg noretisteron/35 mikrogram etinylestradiol).

#### Glibenklamid/tolbutamid

Celecoxib har ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för tolbutamid (CYP2C9-substrat) eller glibenklamid.

##### *Effekter av andra läkemedel på celecoxib*

#### Långsamma CYP2C9-metaboliserare

Hos individer som är långsamma CYP2C9-metaboliserare och som uppvisar ökad systemisk exponering för celecoxib kan samtidig administrering av CYP2C9-hämmare som flukonazol leda till

ytterligare ökad exponering för celecoxib. Sådana kombinationer ska undvikas till personer som är kända långsamma CYP2C9-metaboliserare (se avsnitt 4.2 och 5.2).

#### CYP2C9-hämmare och -inducerare

Eftersom celecoxib i huvudsak metaboliseras via CYP2C9 ska halva rekommenderade dosen användas till patienter som behandlas med flukonazol. Samtidig användning av celecoxib 200 mg som en engångsdos och 200 mg en gång dagligen av flukonazol, en potent CYP2C9-hämmare, resulterade i en genomsnittlig ökning av celecoxibs  $C_{max}$  med 60 % och AUC med 130 %. Samtidig användning av CYP2C9-inducerare såsom rifampicin, karbamazepin eller barbiturater kan reducera plasmakoncentrationen av celecoxib.

#### Ketokonazol och antacida

Ketokonazol eller antacida har ej setts påverka farmakokinetiken för celecoxib.

#### Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Djurstudier (råtta och kanin) har visat reproduktionstoxicitet, inklusive missbildningar (se avsnitt 4.3 och 5.3). Hämmning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten negativt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för spontan abort efter användning av prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den potentiella risken för människa vid graviditet är okänd men kan inte uteslutas. I likhet med andra läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen kan celecoxib hämma uteruskontraktioner och orsaka för tidig slutning av ductus arteriosus under den sista trimestern.

NSAID inklusive celecoxib som används under andra eller tredje trimestern av graviditeten kan orsaka nedsatt njurfunktion hos foster, vilket kan resultera i en minskning av fostervattensvolymen eller oligohydramnios i svåra fall. Sådana effekter kan uppstå strax efter behandlingsstart och är vanligen reversibla när behandlingen avslutas.

Celecoxib är kontraindicerat vid graviditet och till kvinnor som kan bli gravida (se avsnitt 4.3 och 4.4). Om en kvinna blir gravid under behandling ska celecoxib sättas ut.

#### Amning

Celecoxib utsöndras i mjölken hos digivande råttor i koncentrationer motsvarande dem i plasma. Administrering av celecoxib till ett begränsat antal ammande kvinnor har påvisat en mycket låg överföring av celecoxib till bröstmjolk. Kvinnor som tar Celecoxib Medical Valley ska inte amma.

#### Fertilitet

Baserat på verkningssättet kan användningen av NSAID-preparat, inklusive celecoxib, fördröja eller förhindra bristning av äggblåsorna, vilket har förknippats med övergående infertilitet hos vissa kvinnor.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Celecoxib Medical Valley kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som upplever yrsel, svindel eller dåsig het under behandling med Celecoxib Medical Valley ska avstå från att köra eller handha maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

Biverkningarna är listade enligt organsystem och frekvens i **Tabell 1**, och återspeglar data från följande källor:

- Biverkningar rapporterade av patienter med artros och av patienter med reumatoid artrit med en incidens över 0,01 % och med en högre incidens än rapporterade biverkningar för placebo i 12 placebo- och/eller aktivkontrollerade kliniska studier i upp till 12 veckor med dagliga celecoxibdoser från 100 mg till 800 mg. I ytterligare studier med icke-selektiva NSAID som jämförelse har ca 7 400 patienter med artrit behandlats med celecoxib i dagliga doser upp till 800 mg varav ca 2 300 patienter har behandlats under 1 år eller längre. Biverkningarna som observerats med celecoxib i dessa ytterligare studier överensstämde med biverkningarna hos patienter med artros och reumatoid artrit listade i **Tabell 1**.
- Biverkningar som rapporterats med en incidens högre än placebo för försökspersoner behandlade med celecoxib 400 mg dagligen i långtidsstudier på polyp-prevention i upp till 3 år (de kliniska studierna Adenoma Prevention with Celecoxib [APC] och Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps [PreSAP], se avsnitt 5.1, Kardiovaskulär säkerhet – långtidsstudier på patienter med sporadisk adenomatös polypos).
- Biverkningar som spontanrapporterats efter lansering under en period när uppskattningsvis > 70 miljoner patienter behandlats med celecoxib (varierande doser, behandlingslängd och indikationer). Trots att dessa biverkningar identifierats efter lansering har hänsyn tagits till studiedata för att uppskatta en frekvens. Frekvenserna är baserade på en kumulativ metaanalys med sammanslagen studiedata gällande exponering hos 38 102 patienter.

**Tabell 1. Biverkningar i kliniska studier med celecoxib och uppföljningserfarenheter (enligt MedDRA Terminologi)<sup>1,2</sup>**

| Organsystem                               | Biverkningsfrekvens        |                                                             |                                              |                                                    |                                                                                                                                                                                                                       |                                                                   |
|-------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
|                                           | Mycket vanliga<br>(≥ 1/10) | Vanliga<br>(≥ 1/100, < 1/10)                                | Mindre vanliga<br>(≥ 1/1 000, < 1/100)       | Sällsynta<br>(≥ 1/10 000, < 1/1 000)               | Mycket sällsynta<br>< 1/10 000                                                                                                                                                                                        | Ingen känd frekvens<br>(kan inte beräknas från tillgängliga data) |
| <b>Infektioner och infestationer</b>      |                            | Sinuit, övre luftvägsinfektion, faryngit, urinvägsinfektion |                                              |                                                    |                                                                                                                                                                                                                       |                                                                   |
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>            |                            |                                                             | Anemi                                        | Leukopeni, trombocytopeni                          | Pancytopeni <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                              |                                                                   |
| <b>Immunsystemet</b>                      |                            | Överkänslighet                                              |                                              |                                                    | Anafylaktisk chock <sup>4</sup> , anafylaktisk reaktion <sup>4</sup>                                                                                                                                                  |                                                                   |
| <b>Metabolism och nutrition</b>           |                            |                                                             | Hyperkalemi                                  |                                                    |                                                                                                                                                                                                                       |                                                                   |
| <b>Psykiska störningar</b>                |                            | Insomni                                                     | Oro, depression, trötthet                    | Förvirringstillstånd, hallucinationer <sup>4</sup> |                                                                                                                                                                                                                       |                                                                   |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b> |                            | Yrsel, ökad muskeltonus, huvudvärk <sup>4</sup>             | Stroke <sup>1</sup> , parestesier, somnolens | Ataxi, dysgeusi                                    | Intrakraniell blödning (inklusive fatal intrakraniell blödning) <sup>4</sup> , aseptisk meningit <sup>4</sup> , epilepsi (inklusive förvärrad epilepsi) <sup>4</sup> , avsaknad av smak- eller luktsinne <sup>4</sup> |                                                                   |
| <b>Ögon</b>                               |                            |                                                             | Dimsyn, konjunktivit <sup>4</sup>            | Ögonblödning <sup>4</sup>                          | Retinal arteriell ocklusion <sup>4</sup> , retinal venös ocklusion <sup>4</sup>                                                                                                                                       |                                                                   |

|                                                | <b>Biverkningsfrekvens</b>                             |                                                                                                                           |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                        |                                                                          |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Organsystem                                    | <b>Mycket vanliga</b><br>(≥ 1/10)                      | <b>Vanliga</b><br>(≥ 1/100, < 1/10)                                                                                       | <b>Mindre vanliga</b><br>(≥ 1/1 000, < 1/100)                                                                                | <b>Sällsynta</b><br>(≥ 1/10 000, < 1/1 000)                                                                                                                                       | <b>Mycket sällsynta</b><br>< 1/10 000                                                                                                  | <b>Ingen känd frekvens</b><br>(kan inte beräknas från tillgängliga data) |
| <b>Öron och balansorgan</b>                    |                                                        |                                                                                                                           | Tinnitus, försämrad hörsel <sup>1</sup>                                                                                      |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                        |                                                                          |
| <b>Hjärtat</b>                                 |                                                        | Hjärtinfarkt <sup>1</sup>                                                                                                 | Hjärtsvikt, hjärtklappning, takykardi                                                                                        | Arytmi <sup>4</sup>                                                                                                                                                               |                                                                                                                                        |                                                                          |
| <b>Blodkär</b>                                 | Hypertoni (inklusive försämrad hypertoni) <sup>1</sup> |                                                                                                                           |                                                                                                                              | Lungembolism <sup>4</sup> , rodnad <sup>4</sup>                                                                                                                                   | Vaskulit <sup>4</sup>                                                                                                                  |                                                                          |
| <b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> |                                                        | Rinit, hosta, dyspné <sup>1</sup>                                                                                         | Bronkialspasm <sup>4</sup>                                                                                                   | Pneumonit <sup>4</sup>                                                                                                                                                            |                                                                                                                                        |                                                                          |
| <b>Magtarmkanalen</b>                          |                                                        | Illamående <sup>4</sup> , buksmärta, diarré, dyspepsi, flatulens, kräkningar <sup>1</sup> , sväljsvårigheter <sup>1</sup> | Obstipation, gastrit, stomatit, gastrointestinal inflammation (inklusive förvärrad gastrointestinal inflammation), rapningar | Gastrointestinal blödning <sup>4</sup> , duodenalsår, ventrikelsår, esofagussår, tarmsår, tjocktarmssår, intestinal perforation, esofagit, melena, pankreatit, kolit <sup>4</sup> |                                                                                                                                        |                                                                          |
| <b>Lever och gallvägar</b>                     |                                                        |                                                                                                                           | Onormal leverfunktion, förhöjning av leverenzym (inklusive förhöjda ALAT och ASAT)                                           | Hepatit <sup>4</sup>                                                                                                                                                              | Leversvikt <sup>4</sup> (vissa fall med fatal utgång eller som krävt levertransplantation), fulminant hepatit <sup>4</sup> (vissa fall |                                                                          |

|                                              | <b>Biverkningsfrekvens</b>        |                                               |                                                         |                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                          |
|----------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Organsystem                                  | <b>Mycket vanliga</b><br>(≥ 1/10) | <b>Vanliga</b><br>(≥ 1/100, < 1/10)           | <b>Mindre vanliga</b><br>(≥ 1/1 000, < 1/100)           | <b>Sällsynta</b><br>(≥ 1/10 000, < 1/1 000)            | <b>Mycket sällsynta</b><br>< 1/10 000                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Ingen känd frekvens</b><br>(kan inte beräknas från tillgängliga data) |
|                                              |                                   |                                               |                                                         |                                                        | med fatal utgång), levernekros <sup>4</sup> , kolestas <sup>4</sup> , kolestatisk hepatit <sup>4</sup> , ikterus <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                        |                                                                          |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>               |                                   | Utslag, klåda (inklusive generaliserad klåda) | Urtikaria, ecchymos <sup>4</sup>                        | Angioödem <sup>4</sup> , alopeci, fotosensitivitet     | Hudexfoliation <sup>4</sup> , erythema multiforme <sup>4</sup> , Stevens–Johnsons syndrom <sup>4</sup> , toxisk epidermal nekrolys <sup>4</sup> , läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) <sup>4</sup> , akut generaliserad exantematös pustulos <sup>4</sup> , bullös dermatit <sup>4</sup> |                                                                          |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b> |                                   | Arthralgi <sup>4</sup>                        | Muskelspasmer (benkramper)                              |                                                        | Myosit <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                          |
| <b>Njurar och urinvägar</b>                  |                                   |                                               | Ökat kreatinin i serum/plasma, ökat urea i serum/plasma | Akut njursvikt <sup>4</sup> , hyponatremi <sup>4</sup> | Tubulointerstitiell nefrit <sup>4</sup> , nefrotiskt syndrom <sup>4</sup> , minimal change disease <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                                      |                                                                          |
| <b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>    |                                   |                                               |                                                         | Menstruations störningar <sup>4</sup>                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Kvinnlig infertilitet (minskad fertilitet hos kvinnor) <sup>3</sup>      |

| Organsystem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Biverkningsfrekvens               |                                                          |                                                   |                                                  |                                   |                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Mycket vanliga<br>( $\geq 1/10$ ) | Vanliga<br>( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )                   | Mindre vanliga<br>( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ ) | Sällsynta<br>( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ ) | Mycket sällsynta<br>$< 1/10\ 000$ | Ingen känd frekvens<br>(kan inte beräknas från tillgängliga data) |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                   | Influensaliknande sjukdom, perifert ödem/vätskeretention | Ödem i ansiktet, bröstsmärta <sup>4</sup>         |                                                  |                                   |                                                                   |
| Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                   | Skada (skada vid olycksfall)                             |                                                   |                                                  |                                   |                                                                   |
| ALAT – alaninaminotransferas<br>ASAT – aspartataminotransferas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                   |                                                          |                                                   |                                                  |                                   |                                                                   |
| <sup>1</sup> Biverkningar som inträffade i polyp-preventionsstudierna, hos patienter behandlade med celecoxib 400 mg dagligen i 2 kliniska studier under upp till 3 år (kliniska studierna APC och PreSAP). Biverkningarna som listas ovan för polyp-preventionsstudierna är endast de som tidigare noterats efter lansering, eller som har inträffat mer frekvent än i de kliniska studierna av artrit.<br><sup>2</sup> Dessutom inträffade följande <i>tidigare okända</i> biverkningar i polyp-preventionsstudierna, hos patienter behandlade med celecoxib 400 mg dagligen i 2 kliniska studier under upp till 3 år (studierna APC och PreSAP):<br><b>Vanliga:</b> kärlkramp, irriterad tjocktarm, njursten, förhöjt blodkreatinin, benign prostatahyperplasi, viktökning. <b>Mindre vanliga:</b> helicobacterinfektion, herpes zoster, erysipelas, bronkopneumoni, labyrintit, gingivit, lipom, fläckar i synfältet, konjunktival blödning, djup ventrombos, dysfoni, blödning från haemorroider, frekvent tarmtömning, munsår, allergisk dermatit, ganglion, nokturi, vaginalblödning, ömhet i bröstet, fraktur i nedre extremitet, ökad natriumnivå i blodet.<br><sup>3</sup> Kvinnor som hade för avsikt att bli gravida uteslöts från alla prövningar och därför var det inte rimligt att använda prövningsdatabasen för frekvens av denna biverkning.<br><sup>4</sup> Frekvenserna är baserade på en kumulativ metaanalys med sammanslagen studiedata gällande exponering i 38 102 patienter. |                                   |                                                          |                                                   |                                                  |                                   |                                                                   |

I finala data (fastställda) från de kliniska studierna APC och PreSAP för patienter behandlade med celecoxib 400 mg dagligen i upp till 3 år (poolade data från båda studierna; se avsnitt 5.1 för resultat för de individuella studierna), var förekomsten av hjärtinfarkt ökad med 7,6 fall/1 000 patienter (mindre vanliga) jämfört med placebo och det fanns ingen ökad förekomst av stroke (av odifferentierad typ) jämfört med placebo.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

Det finns ingen klinisk erfarenhet av överdosering. Engångsdoser på upp till 1 200 mg och upprepade doser på upp till 1 200 mg två gånger dagligen har administrerats till friska försökspersoner under nio dagar utan kliniskt signifikanta biverkningar. I händelse av misstänkt överdos ska lämplig stödjande behandling ges, t.ex. genom avlägsnande av maginnehåll, klinisk övervakning och, om nödvändigt, insättande av symptomatisk behandling. Dialys är sannolikt inte en effektiv metod för elimination av läkemedlet p.g.a. hög proteinbindning.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska läkemedel, NSAID, coxiber, ATC-kod: M01AH01

#### Verkningsmekanism

Celecoxib är en oral, selektiv COX-2-hämmare inom det kliniska dosintervallet (200–400 mg dagligen). Ingen statistiskt signifikant hämning av COX-1 (utvärderat som *ex vivo*-hämning av tromboxan B<sub>2</sub>(TxB<sub>2</sub>)-bildning) har observerats i detta dosintervall hos friska frivilliga.

#### Farmakodynamisk effekt

Cyklooxygenas svarar för bildning av prostaglandiner. Två isoformer, COX-1 och COX-2, har identifierats. COX-2 är den isoform av enzymet som induceras via pro-inflammatoriska stimuli och antas vara primärt involverad i syntesen av prostanoider som framkallar smärta, inflammation och feber. COX-2 är även involverat i ovulation, implantation och slutning av ductus arteriosus, reglering av njurfunktion och CNS-funktioner (feberinduktion, smärtupplevelse och kognitiv funktion). Det kan också ha en roll vid utläkning av ulcus. COX-2 har påvisats i vävnad runt magsår hos människa men dess betydelse för utläkning av ulcus har inte fastställts.

Skillnaden i trombocytaggregationshämmande effekt mellan vissa COX-1-hämmande NSAID och selektiva COX-2-hämmare kan vara av klinisk signifikans hos patienter med risk för tromboemboliska reaktioner. Selektiva COX-2-hämmare minskar bildning av systemiskt (och därmed möjligen endotelialt) prostacyclin utan att påverka trombocyt-tromboxan.

Celecoxib är en diaryl-substituerad pyrazol, som kemiskt liknar andra icke-arylaminsulfonamider (t.ex. tiazider, furosemid) men skiljer sig från arylaminsulfonamider (t.ex. sulfametoxazol och andra sulfonamidantibiotika).

En dosberoende effekt på  $\text{TxB}_2$ -bildning har observerats efter höga doser av celecoxib. I små flerdosstudier på friska försökspersoner med 600 mg två gånger dagligen (3 gånger den högsta rekommenderade dosen) hade celecoxib dock ingen effekt på trombocyttaggregation eller blödningstid jämfört med placebo.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Ett flertal kliniska studier har utförts vilka visar effekt och säkerhet vid artros, reumatoid artrit och pelvospondylit. Celecoxib har utvärderats avseende behandling av inflammation och smärta vid artros i knä och höft hos ungefär 4 200 patienter i studier med placebo och aktiv kontroll med upp till 12 veckors duration. Celecoxib utvärderades också avseende behandling av inflammation och smärta vid reumatoid artrit hos ungefär 2 100 patienter i studier med placebo och aktiv kontroll med upp till 24 veckors duration. Celecoxib gav smärtlindring inom 24 timmar med en dygnsdos på 200–400 mg. Celecoxib utvärderades avseende symptomatisk behandling av pelvospondylit hos 896 patienter i studier med placebo och aktiv kontroll med upp till 12 veckors duration. I dessa studier demonstrerades en signifikant förbättring avseende smärta, total sjukdomsaktivitet och funktion vid pelvospondylit vid celecoxibdoser på 100 mg två gånger dagligen, 200 mg en gång dagligen, 200 mg två gånger dagligen samt 400 mg en gång dagligen.

Fem randomiserade, dubbel-blinda, kontrollerade studier har utförts inkluderande schemalagda endoskopier av övre gastrointestinalkanalen på ungefär 4 500 patienter utan initiala ulcus (doser av celecoxib 50–400 mg 2 gånger dagligen). I tolv veckors endoskopistudier associerades celecoxib (100–800 mg dagligen) med en signifikant lägre risk för gastroduodenala sår jämfört med naproxen (1 000 mg dagligen) och ibuprofen (2 400 mg dagligen). Data var inkonsekvent i jämförelse med diklofenak (150 mg dagligen). I två av 12-veckors-studierna var andelen patienter med endoskopi-verifierade gastroduodenala ulcus inte signifikant olika mellan placebo och celecoxib 200 mg två gånger dagligen och 400 mg två gånger dagligen.

I en prospektiv långtidsstudie av säkerhetsresultatet (6 till 15 månaders duration, CLASS-studien) fick 5 800 patienter med artros och 2 200 patienter med reumatoid artrit celecoxib 400 mg två gånger dagligen (4 gånger högre resp. dubbelt så hög dos som rekommenderad vid artros resp. reumatoid artrit), ibuprofen 800 mg tre gånger dagligen eller diklofenak 75 mg två gånger dagligen (båda vid terapeutiska doser). 22 % av de inkluderade patienterna använde samtidigt acetylsalicylsyra i lågdos ( $\leq 325$  mg dagligen), främst som hjärt/kärl-profylax. Celecoxib skilde sig inte signifikant från varken ibuprofen eller diklofenak var för sig med avseende på primär endpoint, komplicerat ulcus (definierat som gastrointestinal blödning, perforation eller obstruktion). Inte heller i den kombinerade NSAID-gruppen fanns någon statistiskt signifikant skillnad avseende komplicerat ulcus (relativ risk 0,77, 95 % KI 0,41–1,46, baserat på hela studiens duration). Avseende kombinerad endpoint, komplicerat och symtomatiskt ulcus, var incidensen signifikant lägre för celecoxib-gruppen jämfört med NSAID-gruppen (relativ risk 0,66, 95 % KI 0,45–0,97), men inte vid jämförelse mellan celecoxib och diklofenak. De patienter som stod på celecoxib och samtidigt acetylsalicylsyra i lågdos hade 4 gånger högre frekvens av komplicerat ulcus jämfört med dem som stod på enbart celecoxib. Incidensen av kliniskt signifikant sänkning av hemoglobin ( $> 2$  g/dl), bekräftat vid upprepade tester, var signifikant lägre hos patienter på celecoxib jämfört med NSAID-gruppen (relativ risk 0,29, 95 % KI 0,17–0,48). Den signifikant lägre incidensen av denna sänkning vid celecoxib-behandling var oberoende av acetylsalicylsyra-användning.

I en prospektiv randomiserad 24-veckors säkerhetsstudie med patienter som var  $\geq 60$  år eller som tidigare haft gastroduodenala sår [användare av acetylsalicylsyra (ASA) uteslutta] var andelen patienter med hemoglobinsänkning ( $\geq 2$  g/dl) och/eller hematokritsänkning ( $\geq 10$  %) av definierat eller antaget GI-ursprung lägre hos de patienter som behandlades med celecoxib 200 mg två gånger dagligen (N = 2 238) än de patienter som behandlades med diklofenak SR 75 mg två gånger dagligen plus omeprazol 20 mg en gång dagligen (N = 2 246) (0,2 % jämfört med 1,1 %) för definierat GI-ursprung,  $p = 0,004$ ; 0,4 % jämfört med 2,4 % för antaget GI-ursprung,  $p = 0,0001$ ). Andelen kliniskt manifesta GI-komplikationer såsom perforation, obstruktion eller blödning var väldigt låga och inga skillnader sågs mellan behandlingsgrupperna (4–5 per grupp).

### Kardiovaskulär säkerhet – långtidsstudier på patienter med sporadisk adenomatös polypos

Två studier på patienter med sporadisk adenomatös polypos utfördes med celecoxib; studierna APC och PreSAP. Under 3 års behandling i studien APC sågs en dosrelaterad ökning av kombinerad endpoint omfattande kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke (fastställd) med celecoxib jämfört med placebo. Studien PreSAP visade ingen statistiskt signifikant ökad risk för samma kombinerade endpoint.

Den relativa risken jämfört med placebo för kombinerad endpoint (fastställd) omfattande kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke var 3,4 (95 % KI 1,4–8,5) med celecoxib 400 mg två gånger dagligen och 2,8 % (95 % KI 1,1–7,2) med celecoxib 200 mg två gånger dagligen i studien APC. Kumulativ frekvens för denna kombinerade endpoint över 3 år var 3,0 % (20/671 försökspersoner) respektive 2,5 % (17/685 försökspersoner), jämfört med 0,9 % (6/679 försökspersoner) för placebo. Ökningen för båda grupperna med celecoxib-doser jämfört med placebo var till största delen orsakad av ökad incidens av hjärtinfarkt.

I studien PreSAP var den relativa risken jämfört med placebo för samma kombinerade endpoint (fastställd) 1,2 (95 % KI 0,6–2,4) med celecoxib 400 mg en gång dagligen jämfört med placebo. Kumulativ frekvens för denna kombinerade endpoint över 3 år var 2,3 % (21/933 försökspersoner) respektive 1,9 % (12/628 försökspersoner). Incidensen för hjärtinfarkt (fastställd) var 1,0 % (9/933 patienter) med celecoxib 400 mg en gång dagligen och 0,6 % (4/628 försökspersoner) med placebo.

Data från en tredje långtidsstudie, ADAPT (the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), visade ingen signifikant ökad kardiovaskulär risk med celecoxib 200 mg två gånger dagligen jämfört med placebo. Relativ risk jämfört med placebo för en liknande kombinerad endpoint (kardiovaskulär död, myokardinfarkt, stroke) var 1,14 (95 % KI 0,61–2,15) med celecoxib 200 mg två gånger dagligen. Incidensen för hjärtinfarkt var 1,1 % (8/717 patienter) med celecoxib 200 mg två gånger dagligen och 1,2 % (13/1 070 patienter) med placebo.

### Prospective randomized evaluation of celecoxib integrated safety vs. ibuprofen or naproxen (PRECISION)

PRECISION-studien var en dubbelblind studie med avseende på kardiovaskulär säkerhet hos patienter med artros (OA) eller reumatoid artrit (RA) som hade hög risk för kardiovaskulär sjukdom, där man jämförde celecoxib (200–400 mg dagligen) med naproxen (750–1 000 mg dagligen) och ibuprofen (1 800–2 400 mg dagligen). Det primära effektmåttet, Antiplatelet Trialists Collaboration (APTC), var en sammansättning av kardiovaskulär död (även hemorragisk död), icke-fatal hjärtinfarkt eller ickefatal stroke som verifierades vid en oberoende bedömning. Studien planerades med 80 % styrka för att utvärdera non-inferiority. Samtliga patienter ordinerades öppen behandling med esomeprazol (20–40 mg) för att skydda magsäcken. Patienter som tog acetylsalicylsyra i låga doser fick fortsätta med behandlingen. Vid baseline tog nästan hälften av patienterna acetylsalicylsyra. Sekundära och tertiära effektmått inkluderade kardiovaskulära, gastrointestinala och renala utfall. Genomsnittsdosen som gavs var 209±37 mg/dag för celecoxib, 2045±246 för ibuprofen och 852±103 för naproxen. För det primära effektmåttet uppfyllde celecoxib, jämfört med naproxen eller ibuprofen, samtliga förspecificerade krav för non-inferiority, se tabell 2.

Andra sekundära och tertiära effektmått som verifierades oberoende var kardiovaskulära, gastrointestinala och renala utfall. Dessutom utfördes en 4-månaders delstudie av de tre läkemedlens effekt på blodtrycket med ambulatorisk mätning.

**Tabell 2. Primär analys av det verifierade sammansatta effektmåttet APTC**

| <b>Intent-To-Treat-analys (ITT, till och med månad 30)</b> |                                                     |                                                     |                                                    |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                                            | <b>Celecoxib 100-200 mg<br/>två gånger dagligen</b> | <b>Ibuprofen 600-800 mg<br/>tre gånger dagligen</b> | <b>Naproxen 375-500 mg<br/>två gånger dagligen</b> |
| N                                                          | 8 072                                               | 8 040                                               | 7 969                                              |
| Deltagare med<br>händelser                                 | 188 (2,3 %)                                         | 218 (2,7 %)                                         | 201 (2,5 %)                                        |

| Parvis jämförelse                                                                  | <b>Celecoxib vs.<br/>Naproxen</b>                   | <b>Celecoxib vs.<br/>Ibuprofen</b>                  | <b>Ibuprofen vs.<br/>Naproxen</b>                  |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| HR (95 % KI)                                                                       | 0,93 (0,76; 1,13)                                   | 0,86 (0,70; 1,04)                                   | 1,08 (0,89; 1,31)                                  |
| <b>Modified Intent-To-Treat-analys (mITT, på behandling till och med månad 43)</b> |                                                     |                                                     |                                                    |
|                                                                                    | <b>Celecoxib 100-200 mg<br/>två gånger dagligen</b> | <b>Ibuprofen 600-800 mg<br/>tre gånger dagligen</b> | <b>Naproxen 375-500 mg<br/>två gånger dagligen</b> |
| N                                                                                  | 8 030                                               | 7 990                                               | 7 933                                              |
| Deltagare med<br>händelser                                                         | 134 (1,7 %)                                         | 155 (1,9 %)                                         | 144 (1,8 %)                                        |
| Parvis jämförelse                                                                  | <b>Celecoxib vs,<br/>Naproxen</b>                   | <b>Celecoxib vs,<br/>Ibuprofen</b>                  | <b>Ibuprofen vs,<br/>Naproxen</b>                  |
| HR (95 % KI)                                                                       | 0,90 (0,72; 1,14)                                   | 0,81 (0,64; 1,02)                                   | 1,12 (0,889; 1,40)                                 |

HR – hazardkvot

Överlag var resultaten numerärt lika för sekundära och tertiära endpoints i celecoxib-gruppen och de jämförande grupperna. Sammantaget fanns inga oväntade säkerhetsfynd.

Sammanfattningsvis visar PRECISION-studien att celecoxib i lägsta godkända dosen 100 mg 2 gånger dagligen är non-inferior med avseende på kardiovaskulära biverkningar, jämfört med ibuprofen i dosintervallet 600 mg-800 mg 3 gånger dagligen eller naproxen i dosintervallet 375 mg-500 mg 2 gånger dagligen. De kardiovaskulära riskerna för NSAID-klassen, inklusive coxiber, är dosberoende och därmed kan resultaten för celecoxib 200 mg dagligen på sammansatt kardiovaskulär endpoint inte extrapoleras till doseringsregimerna för de högre doserna av celecoxib.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Celecoxib absorberas väl och maximal plasmakoncentration uppnås efter ungefär 2–3 timmar. Intag i samband med måltid (fettrik kost) fördröjer absorptionen av celecoxib med ungefär 1 timme vilket leder till en  $T_{max}$  vid 4 timmar och ökar biotillgängligheten med cirka 20 %.

Hos friska vuxna frivilliga var den totala systemiska exponeringen (AUC) för celecoxib densamma när celecoxib administrerades som intakt kapsel respektive kapselinnehåll strött på äppelmos. Inga signifikanta förändringar av  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  eller  $T_{1/2}$  sågs efter administrering av kapselinnehåll på äppelmos.

### Distribution

Plasmaproteinbindning är ca 97 % vid terapeutiska plasmakoncentrationer och läkemedlet binds företrädesvis inte till erytrocyter.

### Metabolism

Metabolismen av celecoxib medieras primärt via cytokrom P450 2C9. I human plasma har tre metaboliter identifierats (inaktiva som COX-1 eller COX-2 hämmare): en primär alkohol, motsvarande karboxylsyra samt dess glukuronidkonjugat.

Aktiviteten hos cytokrom P450 2C9 är sänkt hos individer med genetiska polymorfismer som leder till reducerad enzymaktivitet, t.ex. personer som är homozygota för CYP2C9\*3-polymorfism.

I en farmakokinetisk studie av celecoxib 200 mg administrerat en gång dagligen till friska frivilliga, genotypade som antingen CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3, eller CYP2C9\*3/\*3, var medianvärdet för  $C_{max}$  och  $AUC_{0-24}$  för celecoxib på dag 7 ca 4-faldigt respektive 7-faldigt hos försökspersoner genotypade som CYP2C9\*3/\*3 jämfört med andra genotyper. Efter en engångsdos ökade  $AUC_{0-24}$  ca 3-faldigt jämfört med hos normala metaboliserare i tre separata studier med engångsdoser där totalt 5 försökspersoner genotypade som CYP2C9\*3/\*3 deltog. Frekvensen av den homozygota \*3/\*3-genotypen är uppskattningsvis 0,3–1,0 % bland olika etniska grupper.

Celecoxib ska användas med försiktighet till patienter som är eller misstänks vara långsamma CYP2C9-metaboliserare baserat på anamnes/tidigare erfarenhet av andra CYP2C9 substrat (se avsnitt 4.2).

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiska parametrar för celecoxib har observerats mellan äldre afro-amerikaner och kaukasier.

Plasmakoncentrationen av celecoxib är ungefär 100 % högre hos äldre kvinnor (> 65 år).

Jämfört med personer med normal leverfunktion hade patienter med lätt nedsatt leverfunktion en genomsnittlig ökning av  $C_{max}$  på 53 % och AUC på 26 % av celecoxib. Motsvarande värden hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion var 41 % respektive 146 %. Den metabola kapaciteten hos patienter med lätt till måttlig nedsättning var bäst korrelerad till deras albuminkoncentration. Behandlingen ska inledas med halva den rekommenderade dosen till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion med serumalbumin 25-35 g/l. Patienter med svårt nedsatt leverfunktion (serumalbumin < 25 g/l) har ej studerats och celecoxib är kontraindicerat i denna patientgrupp.

Erfarenheten av celecoxib vid nedsatt njurfunktion är begränsad. Celecoxibs farmakokinetik har ej studerats på patienter med nedsatt njurfunktion, men är sannolikt inte påtagligt förändrad hos dessa patienter. Således rekommenderas försiktighet vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion. Svår njurfunktionsnedsättning är kontraindicerat.

#### Eliminering

Celecoxib elimineras huvudsakligen via metabolism. Mindre än 1 % av dosen utsöndras oförändrad via urin. Den interindividuella variabiliteten i exponeringen för celecoxib är ungefär 10-faldig. Celecoxib uppvisar dos- och tidsberoende farmakokinetik inom det terapeutiska dosområdet. Halveringstiden är 8–12 timmar. Plasmakoncentration vid steady state uppnås inom 5 dagars behandling.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, mutagenicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa utöver de som omnämns i avsnitt 4.4, 4.6 och 5.1 i produktresumén.

Vid orala doser på  $\geq 150$  mg/kg/dag (omkring 2-faldig human exponering vid 200 mg två gånger dagligen enligt uppmätt  $AUC_{0-24}$ ) orsakade celecoxib en ökad incidens av kammarseptumdefekter, en sällsynt händelse, och fosterförändringar som sammanväxta revben, sammanväxta sternebra och missbildade sternebra när kaniner behandlades under hela organogenesen. En dosberoende ökning av diafragmabräck observerades när råttor fick celecoxib vid orala doser på  $\geq 30$  mg/kg/dag (omkring 6-faldig human exponering baserat på  $AUC_{0-24}$  vid 200 mg två gånger dagligen) under hela organogenesen. Dessa effekter är förväntade vid prostaglandinsynteshämning. Hos råttor medförde exponering för celecoxib under tidig embryoutveckling pre- och postimplantationsförluster och minskad embryo-/fosteröverlevnad.

Celecoxib utsöndras i mjölk hos råttor. I en peri-post-natal studie på råttor observerades toxicitet hos avkomman.

I en 2-årig toxicitetsstudie sågs vid höga doser en ökning av icke-adrenal trombos hos hanråttor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselns innehåll

Laktosmonohydrat  
Hydroxipropylcellulosa, lågsubstituerad  
Krospovidon typ A  
Povidon K29/32  
Natriumlaurilsulfat  
Magnesiumstearat

#### Kapselns hölje

Gelatin  
Titandioxid E171  
Svart järnoxid E172 (endast 200 mg kapslar)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC/Al-blisters.

Förpackningar med 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Medical Valley Invest AB  
Brädgårdsvägen 28  
236 32 Höllviken  
Sverige

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

100 mg: 57955  
200 mg: 57956

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 2019-05-16  
Datum för förnyat godkännande: 2024-03-20

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2023-12-14