

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΙΣ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ,
ΤΙΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ, ΤΗ ΝΟΡΒΗΓΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΙΣΛΑΝΔΙΑ**

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικό-τητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Αυστρία	Pharmacia Αυστρία Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien ΑΥΣΤΡΙΑ	Celebrex 100 mg Hartkapseln	100 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Pharmacia Αυστρία Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien ΑΥΣΤΡΙΑ	Celebrex 200 mg Hartkapseln	200 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Pharmacia Αυστρία Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien ΑΥΣΤΡΙΑ	Solexa 100 mg Hartkapseln	100 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Pharmacia Αυστρία Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien ΑΥΣΤΡΙΑ	Solexa 200 mg Hartkapseln	200 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Pharmacia Twin Squares Culliganllaan, 1 c B-1831 DIEGEM Βέλγιο	Celebrex	100 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Pharmacia Twin Squares Culliganllaan, 1 c B-1831 DIEGEM Βέλγιο	Celebrex	200 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Βέλγιο	Solexa	100 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs	Solexa	200 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικό-τητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	Βέλγιο				
Δανία	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Δανία	Celebra	100 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Δανία	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Δανία	Celebra	200 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Δανία	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Δανία	Solexa	100 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Δανία	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Δανία	Solexa	200 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Pharmacia Oy P.O Box 45 02601 ESPOO ΦΙΝΛΑΝΔΙΑ	Celebra	100 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Pharmacia Oy P.O Box 45 02601 ESPOO ΦΙΝΛΑΝΔΙΑ	Celebra	200 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Pharmacia Oy P.O Box 45 02601 ESPOO ΦΙΝΛΑΝΔΙΑ	Solexa	100 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Pharmacia Oy	Solexa	200 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικό-τητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	P.O Box 45 02601 ESPOO ΦΙΝΛΑΝΔΙΑ				χρήση
Γαλλία	PHARMACIA SAS 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT ΓΑΛΛΙΑ	Celebrex	100 mg	Καψάκιο	Από στόματος χρήση
Γαλλία	PHARMACIA SAS 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT Γαλλία	Celebrex	200 mg	Καψάκιο	Από στόματος χρήση
Γαλλία	CARDEL 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT Γαλλία	Solexa	100 mg	Καψάκιο	Από στόματος χρήση
Γαλλία	CARDEL 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT Γαλλία	Solexa	200 mg	Καψάκιο	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen ΓΕΡΜΑΝΙΑ	Celebra 100 mg Hartkapseln	100	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen ΓΕΡΜΑΝΙΑ	Celebra 200 mg Hartkapseln	200	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen ΓΕΡΜΑΝΙΑ	Celebrex 100 mg Hartkapseln	100	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικό-τητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Γερμανία	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen ΓΕΡΜΑΝΙΑ	Celebrex 200 mg Hartkapseln	200	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Pfizer Hellas AE 5 Alketou St 116 33 Athens ΕΛΛΑΔΑ	Aclarex	100 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Pfizer Hellas AE 5 Alketou St 116 33 Athens ΕΛΛΑΔΑ	Aclarex	200 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Pharmacia hellas 2 Kalavriton 145 62 Nea kifisia Athens ΕΛΛΑΔΑ	Celebrex	100 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Pharmacia hellas 2 Kalavriton 145 62 Nea kifisia Athens ΕΛΛΑΔΑ	Celebrex	200 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ	Celebrex	100 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικό-τητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ιρλανδία	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ	Celebrex	200 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road, High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ	Solexa	100 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ	Solexa	200 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano ΙΤΑΛΙΑ	Artilog	100 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano ΙΤΑΛΙΑ	Artilog	200 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Sefarma S.r.l. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano	Artrid	200 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικό-τητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	ΙΤΑΛΙΑ				
Ιταλία	Sefarma S.r.l. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano ΙΤΑΛΙΑ	Artrid	100 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano ΙΤΑΛΙΑ	Celebrex	100 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano ΙΤΑΛΙΑ	Celebrex	200 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Pfizer Italiana S.p.A. Via Valbondione, 113 I-00188 Roma ΙΤΑΛΙΑ	Solexa	100 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Pfizer Italiana S.p.A. Via Valbondione, 113 I-00188 Roma ΙΤΑΛΙΑ	Solexa	200 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Luxembourg	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs ΒΕΛΓΙΟ	Celebrex	100 mg	Καψάκιο	Από στόματος χρήση
Luxembourg	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs ΒΕΛΓΙΟ	Celebrex	200 mg	Καψάκιο	Από στόματος χρήση
Luxembourg	Pharmacia S.A.	Solexa	100 mg	Καψάκιο	Από στόματος

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικό-τητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	Rijksweg 12 B-2870 Puurs ΒΕΛΓΙΟ				χρήση
Luxembourg	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs ΒΕΛΓΙΟ	Solexa	200 mg	Καψάκιο	Από στόματος χρήση
Κάτω Χώρες	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Κάτω Χώρες	Celebrex 100 mg	100 mg	Καψάκιο	Από στόματος χρήση
Κάτω Χώρες	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Κάτω Χώρες	Celebrex 200 mg	200 mg	Καψάκιο	Από στόματος χρήση
Κάτω Χώρες	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Κάτω Χώρες	Solexa	100 mg	Καψάκιο	Από στόματος χρήση
Κάτω Χώρες	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Κάτω Χώρες	Solexa	200 mg	Καψάκιο	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Pharmacia Norge AS Lilleakerveien. 2 B N-0283 Oslo ΝΟΡΒΗΓΙΑ	Celebra	100 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Pharmacia Norge AS Lilleakerveien. 2 B N-0283 Oslo ΝΟΡΒΗΓΙΑ	Celebra	200 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικό-τητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Πορτογαλία	Laboratórios Pfizer, Lda. Estrada Nacional 10, Km 16, Porto Zemouto 2830-411 Coia Πορτογαλία	Celebrex 100 mg	100 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Laboratórios Pfizer, Lda. Estrada Nacional 10, Km 16, Porto Zemouto 2830-411 Coia Πορτογαλία	Celebrex 200 mg	200 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1 1º - Venda Nova 2700-547 Amadora ΠΟΡΤΟΓΑΛΙΑ	Solexa 100 mg	100 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1 1º - Venda Nova 2700-547 Amadora ΠΟΡΤΟΓΑΛΙΑ	Solexa 200 mg	200 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid ΙΣΠΑΝΙΑ	Artilog 100 mg	100 mg	Καψάκιο	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid ΙΣΠΑΝΙΑ	Artilog 200 mg	200 mg	Καψάκιο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικό-τητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ισπανία	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid ΙΣΠΑΝΙΑ	Celebrex 100 mg	100 mg	Καψάκιο	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid ΙΣΠΑΝΙΑ	Celebrex 200 mg	200 mg	Καψάκιο	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm ΣΟΥΗΔΙΑ	Aclarix	100 mg	Καψάκιο	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm ΣΟΥΗΔΙΑ	Aclarix	200 mg	Καψάκιο	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm ΣΟΥΗΔΙΑ	Celebra	100 mg	Καψάκιο	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm ΣΟΥΗΔΙΑ	Celebra	200 mg	Καψάκιο	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm ΣΟΥΗΔΙΑ	Celora	100 mg	Καψάκιο	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm ΣΟΥΗΔΙΑ	Celora	200 mg	Καψάκιο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Σουηδία	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm ΣΟΥΗΔΙΑ	Solexa	100 mg	Καψάκιο	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm ΣΟΥΗΔΙΑ	Solexa	200 mg	Καψάκιο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH – UK Ηνωμένο Βασίλειο	Celebrex	100 mg	Καψάκιο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH - UK Ηνωμένο Βασίλειο	Celebrex	200 mg	Καψάκιο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH - UK Ηνωμένο Βασίλειο	Solexa	100 mg	Καψάκιο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH - UK Ηνωμένο Βασίλειο	Solexa	200 mg	Καψάκιο	Από στόματος χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ(ΤΩΝ)
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ(ΕΩΝ) ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΠΟΥ
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΣΕΛΕΚΟΞΙΜΠΗ, ΕΤΟΡΙΚΟΞΙΜΠΗ, ΠΑΡΕΚΟΞΙΜΠΗ, ΡΟΦΕΚΟΞΙΜΠΗ ΚΑΙ ΒΑΛΔΕΚΟΞΙΜΠΗ

- ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αναστολείς της COX-2, σελεκοξίμπη, ετορικοξίμπη, ροφεκοξίμπη, παρεκοξίμπη και βαλδεκοξίμπη, αποτελούν μία σχετικά νέα ομάδα ουσιών που η κοινή τους φαρμακολογική δράση είναι η εκλεκτική αναστολή της κυκλοοξυγενάσης-2. Οι αναστολείς της COX-2 έχουν εισαχθεί στην ιατρική πρακτική για τη θεραπεία ασθενών με χρόνιες φλεγμονώδεις εκφυλιστικές νόσους όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η οστεοαρθρίτιδα.

Αρχικά, εγκρίθηκε η χρήση της ροφεκοξίμπης και της σελεκοξίμπης στην ΕΕ για τις ενδείξεις αυτές και στη συνέχεια, η χρήση της ροφεκοξίμπης για τη θεραπεία οξέος άλγους και άλγους οφειλόμενου σε πρωτοπαθή δυσμηνόρροια. Η ετορικοξίμπη εγκρίθηκε αργότερα για τη θεραπεία ρευματικών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης της ουρικής αρθρίτιδας, σε ορισμένα κράτη μέλη της ΕΕ. Η βαλδεκοξίμπη εγκρίθηκε για ενδείξεις ρευματικών παθήσεων και πρωτοπαθούς δυσμηνόρροιας μετά την έναρξη της παραπεμπτικής διαδικασίας. Η παρεκοξίμπη, προφάρμακο της βαλδεκοξίμπης, εγκρίθηκε για τη βραχείας διάρκειας θεραπεία του μετεγχειρητικού άλγους με ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση. Η σελεκοξίμπη εγκρίθηκε τον Οκτώβριο 2003 για ένδειξη «ορφανού» φαρμάκου (οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση).

Οι αναστολείς της COX-2 έχουν διερευνηθεί σε εκτενείς κλινικές μελέτες και σήμερα διατίθεται μεγάλος όγκος δεδομένων – τοξικολογικών, φαρμακολογικών, κλινικών και επιδημιολογικών. Όταν εγκρίθηκαν οι αναστολείς, δεν υπήρχαν επαρκή δεδομένα που να παρουσιάζουν οφέλη στη μακροχρόνια θεραπεία ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και οστεοαρθρίτιδα σε σύγκριση με τα συνήθη ΜΣΑΦ. Επίσης, οι γνώσεις σχετικά με την ανεκτικότητα υπό φυσιολογική χρήση των αναστολέων της COX-2 ήταν περιορισμένες, π.χ. πέρα από το πλαίσιο των κλινικών μελετών, όπως και με όλες σχεδόν τις νέες χημικές ουσίες που εισάγονται στην ευρεία ιατρική πρακτική. Έχουν διενεργηθεί και δημοσιευτεί εκτενείς κλινικές δοκιμές (VIGOR: ροφεκοξίμπη έναντι ναπροξένης, CLASS: σελεκοξίμπη έναντι δικλοφενάκης ή ιμπουπροφένης) με χρήση υψηλής δοσολογίας για το σκοπό αυτόν, με κύριο στόχο την εξέταση της γαστρεντερικής ανοχής.

Τον Ιούλιο 2002, η Γαλλία ζήτησε από την CPMP να γνωμοδοτήσει σύμφωνα με το άρθρο 31 της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ όπως αυτή τροποποιήθηκε, σχετικά με τη διατήρηση, τροποποίηση, αναστολή ή απόσυρση των αδειών κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αναστολείς της COX-2 (σελεκοξίμπη, ετορικοξίμπη, ροφεκοξίμπη, βαλδεκοξίμπη και παρεκοξίμπη) επανεκτιμώντας τη σχέση οφέλους-κινδύνου της κατηγορίας των προϊόντων.

Η CPMP, κατά τη διάρκεια συνεδρίασης που πραγματοποιήθηκε από 23 έως 25 Ιουλίου 2002 αποφάσισε την έναρξη της παραπεμπτικής διαδικασίας σύμφωνα με το άρθρο 31 της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ όπως αυτή τροποποιήθηκε, για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σελεκοξίμπη, ετορικοξίμπη, παρεκοξίμπη, ροφεκοξίμπη και βαλδεκοξίμπη. Τα ερωτήματα που υποβλήθηκαν σχετίζονταν με την ασφάλεια για το γαστρεντερικό και καρδιαγγειακό σύστημα. Τον Οκτώβριο 2002, η CPMP διατύπωσε πρόσθετα ερωτήματα σχετικά με σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλαξία και αγγειοοίδημα) και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, του πολύμορφου ερυθήματος και της αποφολιδωτικής δερματίτιδας σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή με αναστολείς της COX-2.

- ΘΕΜΑΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Αποδείχτηκε η αποτελεσματικότητα της σελεκοξίμπης στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή της οστεοαρθρίτιδας. Διαπιστώθηκε υπεροχή της αποτελεσματικότητας ως προς το εικονικό φάρμακο και παρόμοια επίπεδα αποτελεσματικότητας με τα μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ (δικλοφενάκη, ναπροξένη,

ιμπουπροφένη) σε συγκριτικά κλινικά περιβάλλοντα, ισοδύναμη δοσολογία και διάρκεια θεραπευτικής αγωγής.

- ΘΕΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Γαστρεντερική τοξικότητα

Τα διαθέσιμα δεδομένα υπέδειξαν ότι δεν έχει αποδειχτεί σημαντικό και σταθερό όφελος για το γαστρεντερικό σύστημα με χρήση των αναστολέων της COX-2 σε σύγκριση με τα συμβατικά ΜΣΑΦ. Τα κλινικά δεδομένα που διατέθηκαν συγκεκριμένα για τη σελεκοξίμπη απέδειξαν σταθερό όφελος για το γαστρεντερικό σύστημα σε σύγκριση με τη ναπροξένη. Η ασφάλεια του γαστρεντερικού συστήματος όσον αφορά συνδυαζόμενα έλκη ήταν παρόμοια με αυτήν της ιμπουπροφένης και της δικλοφενάκης.

Η CPMP αποφάσισε να προσθέσει τη γενική δήλωση στο τμήμα 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση” και στο τμήμα 5.1 “Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες” της ΠΧΠ για όλους τους αναστολείς της COX-2 για ασθενείς που παρουσιάζουν κίνδυνο γαστρεντερικών επιπλοκών λόγω της χρήσης ΜΣΑΦ.

Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το προφίλ της γαστρεντερικής τοξικότητας των αναστολέων COX-2 σε συνδυασμό με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ είναι κατώτερο σε σχέση με τα συμβατικά ΜΣΑΦ όταν χορηγούνται με ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι θα μπορούσε να είναι ανώτερο. Σύμφωνα με τα τρέχοντα δεδομένα για τη σελεκοξίμπη, οι πληροφορίες προϊόντος πρέπει να ενημερωθούν, ώστε να περιλαμβάνουν την πιθανή αύξηση της γαστρεντερικής τοξικότητας σε σύγκριση με τους αναστολείς της COX-2 ή το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μόνο.

Σε συνέχεια των συζητήσεων και της εξέτασης της αξιολόγησης των δεδομένων που παρουσιάστηκαν για άλλους αναστολείς της COX-2, η CPMP αποφάσισε να ενημερώσει το τμήμα 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση” στην περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση όλων των αναστολέων της COX-2 με μια γενική δήλωση σχετικά με το συνδυασμό των αναστολέων της COX-2 και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Καρδιαγγειακή τοξικότητα

Τα διαθέσιμα προκλινικά δεδομένα προκάλεσαν ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια του καρδιαγγειακού συστήματος (CV), και ιδιαίτερα σχετικά με το έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΜΙ), ωστόσο, συχνά ελήφθησαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η διαφορά στην αντιαιμοπεταλιακή δραστηριότητα μεταξύ ορισμένων ΜΣΑΦ που αναστέλλουν την COX-1 και των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2 μπορεί να είναι κλινικά σημαντική σε ασθενείς με κίνδυνο θρομβοεμβολικών αντιδράσεων.

Μπορεί να υποστηριχτεί ότι υπάρχει μια τάση για υψηλότερο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου που σχετίζεται με τη χρήση σελεκοξίμπης σε σύγκριση με τη ναπροξένη και τη δικλοφενάκη. Σε αντίθεση με τα ΜΣΑΦ που αναστέλλουν την COX-1, οι αναστολείς COX-2, συμπεριλαμβανομένης της σελεκοξίμπης, δεν εμφανίζουν αντιαιμοπεταλιακή δράση σε θεραπευτική δοσολογία. Όσον αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, μπορεί να υποστηριχτεί ότι υπάρχει ένα μικρό μειονέκτημα στην ασφάλεια των αναστολέων της COX-2 σε σύγκριση με τα συμβατικά ΜΣΑΦ. Συνεπώς, πρέπει να ενημερωθεί η ΠΧΠ σε ό,τι αφορά όλους τους αναστολείς της COX-2, συμπεριλαμβανομένης της σελεκοξίμπης, με την προσθήκη στο τμήμα 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση” μιας προειδοποιητικής δήλωσης για τους ασθενείς με ιατρικό ιστορικό καρδιαγγειακών παθήσεων ή για ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ASA χαμηλής δόσης για προφύλαξη έναντι καρδιαγγειακών θρομβοεμβολικών νόσων.

Υπερευαισθησία και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Κατά τη σύγκριση της σελεκοξίμπης με τα ΜΣΑΦ και ειδικά με τη δικλοφενάκη, η συχνότητα εμφάνισης δερματικών αντιδράσεων, ιδιαιτέρως εξανθημάτων, ήταν σημαντικά υψηλότερος στη Δοκιμή MAA, CLASS και SUCCESS. Τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών οδηγούν στο πόρισμα ότι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπευτική αγωγή με σελεκοξίμπη παρουσιάζουν υψηλότερο

κίνδυνο εμφάνισης εξανθημάτων από ασθενείς που ακολουθούν θεραπευτική αγωγή με δικλοφενάκη και πιθανότατα υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης κνίδωσης από ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπευτική αγωγή με άλλα ΜΣΑΦ.

Δεν υπήρξαν αρκετά συχνές αυθόρμητες αναφορές για αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλαξία/αγγειοοίδημα) με τη χρήση σελεκοξίμπης. Λόγω έλλειψης σχετικών στοιχείων δεν μπορεί να γίνει καμία περαιτέρω δήλωση σχετικά με πιθανούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αγγειοοιδήματος/ αναφυλαξίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπευτική αγωγή με σελεκοξίμπη.

Επίσης, έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις σοβαρών ανεπιθύμητων δερματικών αντιδράσεων, π.χ. σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, για τη σελεκοξίμπη. Οι απόλυτοι αριθμοί και οι εκτιμήσεις για τη συχνότητα υποδηλώνουν ότι οι ανεπιθύμητες αυτές αντιδράσεις εμφανίζονται πολύ σπάνια και η συχνότητά τους δεν φαίνεται να διαφέρει από αυτήν των συμβατικών ΜΣΑΦ.

Προκειμένου να διασφαλιστεί η τήρηση αυτών των εν δυνάμει θανατηφόρων παρενεργειών στην κλινική πρακτική, η CPMP αποφάσισε ότι πρέπει να συμπεριληφθεί/τροποποιηθεί μια γενική δήλωση στο τμήμα 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση” της ΠΧΠ σχετικά με την υπερευαισθησία και τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις όλων των αναστολέων της COX-2.

ΕΝΑΡΜΟΝΙΣΜΕΝΗ ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ ΓΙΑ ΤΙΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΓΙΑ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ COX-2

Σε συνέχεια της αξιολόγησης των δεδομένων που παρουσιάστηκαν για τη σελεκοξίμπη, την ετορικοξίμπη, τη ροφεκοξίμπη, τη βαλδεκοξίμπη και την παρεκοξίμπη, η CPMP ενέκρινε μια εναρμονισμένη διατύπωση, η οποία θα συμπεριληφθεί στην ΠΧΠ όλων των αναστολέων της COX-2 που αναφέρονται στο παραπεμπτικό ή αφορούν στην επιστημονική αξιολόγηση. Η διατύπωση για τη σελεκοξίμπη είναι ως εξής:

Τμήμα 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση”

Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών σε υψηλότερες δόσεις celecoxib, άλλων αναστολέων COX-2 και ΜΣΑΦ, οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται celecoxib θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά την αύξηση της δοσολογίας και εάν δεν υπάρχει αύξηση της αποτελεσματικότητας, θα πρέπει να εξετάζονται άλλες θεραπευτικές επιλογές (βλέπε.4.2).

Επιπλοκές του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος (διατηρήσεις, έλκη, ή αιμορραγίες (PUBs)), ορισμένες από τις οποίες είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, έχουν συμβεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με celecoxib . Συνιστάται προσοχή στη θεραπεία ασθενών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών επιπλοκών με τα ΜΣΑΦ, όπως οι ηλικιωμένοι ασθενείς που παίρνουν ταυτόχρονα άλλα ΜΣΑΦ ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ή οι ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής νόσου, όπως έλκος και γαστρορραγία.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών για τη celecoxib, τους άλλους αναστολείς COX-2 και τα ΜΣΑΦ, όταν συγχρησιμοποιούνται με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ακόμα και σε χαμηλές δόσεις).

Οι εκλεκτικοί αναστολείς COX-2 δεν είναι υποκατάστατα του ακετυλοσαλικυλικού οξέος για προφύλαξη από καρδιαγγειακή θρομβοεμβολική νόσο, εξαιτίας της έλλειψης επίδρασης στη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Επειδή η celecoxib δεν αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, οι αντιαιμοπεταλιακές θεραπείες (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ) δεν θα πρέπει να διακοπουν και αν ενδείκνυνται θα πρέπει να συστήνονται σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο ή έχουν ιστορικό καρδιαγγειακών ή άλλων θρομβωτικών επεισοδίων (προηγούμενο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, στηθάγχης, ισχαιμικής καρδιοπάθειας, αρτηριοσκληρωτικής καρδιοπάθειας, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (CVA), εγκεφαλική ισχαιμία, εγχείρηση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα ή εγχείρηση περιφερικών αγγείων).

Οι ασθενείς με ιστορικό ισχαιμικής καρδιοπάθειας, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή,

εξαιτίας του φαρμακοδυναμικού προφίλ των εκλεκτικών αναστολέων COX-2 όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα και να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με celecoxib, αν υπάρχει κλινική απόδειξη επιδείνωσης της κατάστασης των ειδικών κλινικών συμπτωμάτων σε αυτούς τους ασθενείς.

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, που περιλαμβάνουν αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Steven-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση των ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένης της celecoxib, κατά της διάρκεια της παρακολούθησης του προϊόντος μετά την κυκλοφορία του στην αγορά (βλέπε 4.8). Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλαξία και αγγειοοίδημα) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν celecoxib (βλέπε 4.8). Ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας σε σουλφοναμίδες, ίσως διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλέπε 4.3). Η χορήγηση της celecoxib πρέπει να διακόπτεται με την πρώτη ένδειξη υπερευαισθησίας.

Τμήμα 5.1 «Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες»

Η celecoxib αποτελεί έναν από του στόματος χορηγούμενο εκλεκτικό αναστολέα της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2), χορηγούμενο στις κλινικές δόσεις (200-400 mg ημερησίως).

Η κυκλοοξυγενάση είναι υπεύθυνη για τη σύνθεση των προσταγλανδινών. Δύο ισομορφές, η COX-1 και η COX-2, έχουν προσδιορισθεί. Η COX-2 αποτελεί την ισομορφή του ενζύμου, για την οποία έχει αποδειχθεί ότι παράγεται επαγωγικά κατόπιν προφλεγμονωδών ερεθισμάτων και θεωρείται κυρίως υπεύθυνη για τη σύνθεση των προστανοειδών που διαμεσολαβούν στην πρόκληση άλγους, φλεγμονής και πυρετού. Η COX-2 εμπλέκεται επίσης στην ωορρηξία, την εμφύτευση, , στη σύγκλειση του αρτηριακού πόρου, στη ρύθμιση της νεφρικής λειτουργίας καθώς και στη ρύθμιση των λειτουργιών του κεντρικού νευρικού συστήματος (επαγωγή πυρετού, αίσθημα πόνου και γνωστική λειτουργία). Επίσης είναι πιθανόν να παίζει κάποιο ρόλο στη θεραπεία του έλκους. Η COX-2 έχει ανιχνευτεί στον ιστό που περιβάλλει τα γαστρικά έλκη στον άνθρωπο, ωστόσο δεν έχει εξακριβωθεί η σχέση της με την επούλωση του έλκους.

Η διαφορά στην αντιαιμοπεταλιακή δράση μεταξύ ορισμένων ΜΣΑΦ που αναστέλλουν την COX-1 και των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2, μπορεί να είναι κλινικής σημασίας σε ασθενείς με κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Οι αναστολείς COX-2 μειώνουν το σχηματισμό της συστηματικής (και επομένως πιθανά ενδοθηλιακής) προστακυκλίνης, χωρίς να επηρεάζουν τη θρομβοξάνη των αιμοπεταλίων. Η κλινική σημασία αυτών των παρατηρήσεων δεν έχει επιβεβαιωθεί.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η επιτροπή εξέτασε το παραπεμπτικό που υπεβλήθη σύμφωνα με το άρθρο 31 της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως αυτή τροποποιήθηκε, για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σελεκοξίμη, ετορικοξίμη, παρεκοξίμη, ροφεκοξίμη και βαλδεκοξίμη
- Η επιτροπή έκρινε ότι δεν πρέπει να προστεθούν νέες αντενδείξεις σε καμία από τις σχετικές περιλήψεις των χαρακτηριστικών των προϊόντων
- Η επιτροπή συμπέρανε ότι πρέπει να προστεθεί προειδοποίηση σχετικά με την ασφάλεια του γαστρεντερικού συστήματος κατά τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σελεκοξίμη, ετορικοξίμη, παρεκοξίμη, ροφεκοξίμη και βαλδεκοξίμη, κυρίως όσον αφορά το συνδυασμό με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ
- Η επιτροπή συμπέρανε ότι πρέπει να προστεθεί προειδοποίηση για την ασφάλεια του γαστρεντερικού συστήματος κατά τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σελεκοξίμη, ετορικοξίμη, παρεκοξίμη, ροφεκοξίμη και βαλδεκοξίμη, κυρίως όσον αφορά τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου
- Η επιτροπή συμπέρανε ότι πρέπει να προστεθεί/τροποποιηθεί η προειδοποίηση για τις παρατηρηθείσες ή εν δυνάμει σοβαρές δερματικές επιδράσεις και τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σελεκοξίμη, ετορικοξίμη, παρεκοξίμη, ροφεκοξίμη και βαλδεκοξίμη
- Η επιτροπή, με βάση τα στοιχεία που υποβλήθηκαν, έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σελεκοξίμη, ετορικοξίμη, παρεκοξίμη, ροφεκοξίμη και βαλδεκοξίμη παραμένει θετική.

Με βάση τα στοιχεία που υποβλήθηκαν, η CPMP εισηγήθηκε τη διατήρηση των αιτήσεων/αδειών κυκλοφορίας για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σελεκοξίμη, τα οποία αναφέρονται στο Παράρτημα Ι για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της οστεοαρθρίτιδας (ΟΑ) και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ), όπως τροποποιήθηκαν σύμφωνα με την αναθεωρημένη ΠΧΠ που παρατίθεται στο Παράρτημα ΙΙΙ.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΣΗΜΕΙΩΣΗ:

ΤΟ ΠΑΡΟΝ SPC (ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ) ΑΠΟΤΕΛΟΥΣΕ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΤΗΣ ΑΠΟΦΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΠΑΡΑΠΕΜΠΤΙΚΟ ΓΙΑ ΔΙΑΙΤΗΣΙΑ. ΤΑ ΚΕΙΜΕΝΑ ΗΤΑΝ ΤΟΤΕ ΕΓΚΥΡΑ.

ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΠΟΦΑΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ, ΟΙ ΑΡΜΟΔΙΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΟΥ ΚΡΑΤΟΥΣ ΜΕΛΟΥΣ ΘΑ ΕΝΗΜΕΡΩΣΟΥΝ ΤΙΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΟΠΩΣ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ. ΩΣ ΕΚ ΤΟΥΤΟΥ, ΤΟ ΠΑΡΟΝ SPC ΠΙΘΑΝΑ ΝΑ ΜΗΝ ΑΝΤΑΝΑΚΛΑ ΤΟ ΤΡΕΧΟΝ ΚΕΙΜΕΝΟ.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

{Εμπορική ή άλλη ονομασία, βλέπε Παράρτημα Ι} *Καψάκιο, σκληρό 100 mg*
{Εμπορική ή άλλη ονομασία, βλέπε Παράρτημα Ι} *Καψάκιο, 100 mg*
{Εμπορική ή άλλη ονομασία, βλέπε Παράρτημα Ι} *Καψάκιο, σκληρό 200 mg*
{Εμπορική ή άλλη ονομασία, βλέπε Παράρτημα Ι} *Καψάκιο, 200 mg*

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 100 mg ή 200 mg celecoxib.
Για τα έκδοχα βλέπε το λήμμα 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό.
Αδιαφανή, λευκά καψάκια με δύο κυανές λωρίδες με τις ενδείξεις 7767 και 100.
Αδιαφανή, λευκά καψάκια με δύο χρυσές λωρίδες με τις ενδείξεις 7767 και 200.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Συμπτωματική ανακούφιση στη θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας ή της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Οστεοαρθρίτιδα: Η συνήθης συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 200mg, λαμβανόμενη άπαξ ημερησίως ή διηρημένη σε δύο δόσεις. Σε ορισμένους ασθενείς, με ανεπαρκή ανακούφιση από τα συμπτώματα μια δόση των 200 mg δύο φορές ημερησίως μπορεί να αυξήσει την αποτελεσματικότητα.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα: Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 200-400mg, λαμβανόμενη διηρημένη σε δύο δόσεις.

Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση και για τις δύο ενδείξεις είναι 400 mg.

Το {Εμπορική ή άλλη ονομασία} μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Ηλικιωμένοι ασθενείς:

Στους ηλικιωμένους (> 65 ετών) και ειδικά σε όσους ζυγίζουν λιγότερο από 50 kg θα πρέπει να χρησιμοποιείται αρχικά η χαμηλότερη δόση (200mg ημερησίως). Εάν είναι απαραίτητο, η δόση αυτή μπορεί αργότερα να αυξηθεί σε 400mg ημερησίως (βλέπε 4.4 και 5.2).

Ηπατική ανεπάρκεια: Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη μέτριας βαρύτητας ηπατική ανεπάρκεια και λευκωματίνη ορού ίση με 25-35 g/l, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει με το ήμισυ της συνιστώμενης δόσης. Η εμπειρία στους ασθενείς αυτούς περιορίζεται σε κίρρωτικούς ασθενείς (βλέπε τα 4.3, 4.4 και 5.2).

Νεφρική ανεπάρκεια: Η εμπειρία με celecoxib σε ασθενείς με ήπιας ή μέτριας βαρύτητας νεφρική ανεπάρκεια είναι περιορισμένη, συνεπώς οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή (βλέπε τα 4.3, 4.4 και 5.2).

Παιδιά: Η celecoxib δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά.

4.3 Αντενδείξεις

Ιστορικό υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε έκδοχο (βλέπε 6.1)

Γνωστή υπερευαισθησία στις σουλφοναμίδες.

Ενεργό πεπτικό έλκος ή γαστρεντερική (GI) αιμορραγία.

Ασθενείς που παρουσίασαν άσθμα, οξεία ρινίτιδα, ρινικούς πολύποδες, αγγειονευρωτικό οίδημα, κνίδωση ή άλλες αντιδράσεις αλλεργικού τύπου μετά τη λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων COX-2 (κυκλοοξυγενάσης-2) .

Αντενδείκνυται στη κύηση και σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός και αν χρησιμοποιούν κάποια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης (βλέπε 4.5). Η celecoxib έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί δυσπλασίες σε δύο είδη πειραματόζωων στα οποία μελετήθηκε (βλέπε 4.6 και 5.3). Το ενδεχόμενο να αποτελεί κίνδυνο για τον άνθρωπο κατά την κύηση δεν είναι γνωστό αλλά δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Γαλουχία (βλέπε 4.6 και 5.3).

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (λευκωματίνη ορού <25 g/l ή δείκτης Child-Pugh ≥ 10).

Ασθενείς με υπολογισθείσα καθαρή κρεατινίνη <30ml/min.

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

Σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA III-IV)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών σε υψηλότερες δόσεις celecoxib, άλλων αναστολέων COX-2 και ΜΣΑΦ, οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται celecoxib θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά την αύξηση της δοσολογίας και εάν δεν υπάρχει αύξηση της αποτελεσματικότητας, θα πρέπει να εξετάζονται άλλες θεραπευτικές επιλογές (βλέπε.4.2).

Επιπλοκές του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος (διατρήσεις, έλκη, ή αιμορραγίες (PUBs)), ορισμένες από τις οποίες είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, έχουν συμβεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με celecoxib . Συνιστάται προσοχή στη θεραπεία ασθενών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών επιπλοκών με τα ΜΣΑΦ, όπως οι ηλικιωμένοι ασθενείς που παίρνουν ταυτόχρονα άλλα ΜΣΑΦ ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ή οι ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής νόσου, όπως έλκος και γαστρορραγία.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών για τη celecoxib, τους άλλους αναστολείς COX-2 και τα ΜΣΑΦ, όταν συγχρησιμοποιούνται με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ακόμα και σε χαμηλές δόσεις).

Οι εκλεκτικοί αναστολείς COX-2 δεν είναι υποκατάστατα του ακετυλοσαλικυλικού οξέος για προφύλαξη από καρδιαγγειακή θρομβοεμβολική νόσο, εξαιτίας της έλλειψης επίδρασης στη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Επειδή η celecoxib δεν αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, οι αντιαιμοπεταλιακές θεραπείες (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ) δεν θα πρέπει να διακοπούν και αν ενδείκνυνται θα πρέπει να συστήνονται σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο ή έχουν ιστορικό καρδιαγγειακών ή άλλων θρομβωτικών επεισοδίων (προηγούμενο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, στηθάγχης, ισχαιμικής καρδιοπάθειας, αρτηριοσκληρωτικής καρδιοπάθειας, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (CVA), εγκεφαλική ισχαιμία, εγχείρηση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα ή εγχείρηση περιφερικών αγγείων).

Οι ασθενείς με ιστορικό ισχαιμικής καρδιοπάθειας, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή, εξαιτίας του φαρμακοδυναμικού προφίλ των εκλεκτικών αναστολέων COX-2 όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα και να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με celecoxib, αν υπάρχει κλινική απόδειξη επιδείνωσης της κατάστασης των ειδικών κλινικών συμπτωμάτων σε αυτούς τους ασθενείς.

Όπως και με άλλα φάρμακα, που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών, έχει παρατηρηθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα σε ασθενείς που ελάμβαναν celecoxib. Συνεπώς, η celecoxib θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας,

δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας ή υπέρτασης και σε ασθενείς με προϋπάρχον οίδημα οποιασδήποτε αιτιολογίας, καθώς η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και την κατακράτηση υγρών. Προσοχή απαιτείται επίσης σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά ή που αλλιώς βρίσκονται σε κίνδυνο υποογκαιμίας.

Επιβάρυνση της νεφρικής ή της ηπατικής λειτουργίας και ιδιαιτέρως καρδιακή δυσλειτουργία είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί σε ηλικιωμένους, στους οποίους θα πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και να βρίσκονται υπό κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση. Δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η επίδραση της celecoxib στη νεφρική λειτουργία είναι παρόμοια με την επίδραση που παρατηρήθηκε με τα συγκριτικά ΜΣΑΦ.

Η celecoxib αναστέλλει το CYP2D6. Αν και δεν αποτελεί ισχυρό αναστολέα του ενζύμου αυτού, μείωση της δόσης μπορεί να απαιτηθεί για τα φάρμακα των οποίων η τιτλοποίηση της δόσης τους εξαρτάται και που μεταβολίζονται από το CYP2D6 (βλέπε το 4.5). Οι ασθενείς με γνωστό ανεπαρκή μεταβολισμό μέσω του ενζύμου CYP2D6 θα πρέπει να λαμβάνουν τη θεραπεία με προσοχή (βλέπε 5.2.).

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, που περιλαμβάνουν αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Steven-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση των ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένης της celecoxib, κατά της διάρκειας της παρακολούθησης του προϊόντος μετά την κυκλοφορία του στην αγορά (βλέπε 4.8). Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλαξία και αγγειοοίδημα) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν celecoxib (βλέπε 4.8). Ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας σε σουλφοναμίδες, ίσως διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλέπε 4.3). Η χορήγηση της celecoxib πρέπει να διακόπτεται με την πρώτη ένδειξη υπερευαισθησίας.

Η celecoxib μπορεί να καλύψει τον πυρετό και άλλα συμπτώματα της φλεγμονής. Σε ασθενείς στους οποίους συγχωρηγήθηκε βαρφαρίνη σημειώθηκαν σοβαρά περιστατικά αιμορραγίας. Προσοχή απαιτείται στις περιπτώσεις συνδυασμού celecoxib με βαρφαρίνη και άλλα αντιπηκτικά (βλέπε 4.5).

Τα καψάκια {Εμπορική ή άλλη ονομασία} 100 και 200 mg περιέχουν λακτόζη (149,7 mg και 49,8 mg αντιστοίχως). Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά νοσήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας της Lapp λακτάσης ή δυσασπορόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Η αντιπηκτική δράση θα πρέπει να παρακολουθείται ειδικά τις πρώτες μέρες μετά από έναρξη χορήγησης ή αλλαγή της δόσης της celecoxib σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη ή παρόμοια αντιπηκτικά, επειδή έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών. Συνεπώς, οι ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την αύξηση του χρόνου προθρομβίνης INR, κυρίως τις πρώτες μέρες όταν ξεκινά η θεραπεία ή τροποποιείται η δόση celecoxib (βλέπε 4.4). Έχουν αναφερθεί αιμορραγικά συμβάντα συσχετιζόμενα με την αύξηση του χρόνου προθρομβίνης, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς που λαμβάνουν celecoxib ταυτόχρονα με βαρφαρίνη, μερικά από τα οποία είχαν ως έκβαση το θάνατο.

Τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν τη δράση των διουρητικών και των αντιυπερτασικών φαρμάκων. Όπως και με τα ΜΣΑΦ, ο κίνδυνος για οξεία νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να αυξηθεί, όταν αναστολείς του MEA συνδυάζονται με τη celecoxib.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η συγχωρήγηση ΜΣΑΦ με κυκλοσπορίνη ή tacrolimus αυξάνει την νεφροτοξική επίδραση της κυκλοσπορίνης και του tacrolimus. Όταν η celecoxib συγχωρηγείται με κάποιο από τα φάρμακα αυτά πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία.

Η celecoxib μπορεί να χρησιμοποιηθεί με μικρές δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος αλλά δεν μπορεί να αντικαταστήσει τη χρήση αυτού για λόγους καρδιαγγειακής προφύλαξης. Σύμφωνα με τις μελέτες που υποβλήθηκαν, όπως και με τα άλλα ΜΣΑΦ, έχει αποδειχθεί αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικού έλκους ή άλλων γαστρεντερικών επιπλοκών με την ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος συγκριτικά με τη χρήση της celecoxib ως μονοθεραπεία (βλέπε 5.1).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Επιδράσεις της celecoxib σε άλλα φάρμακα

Η celecoxib αποτελεί αναστολέα του CYP2D6. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με celecoxib οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα του υποστρώματος του CYP2D6, δεξτρομεθορφάνη, αυξήθηκαν κατά 136%. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμάκων που αποτελούν υποστρώματα του ενζύμου αυτού είναι δυνατόν να αυξηθούν κατά την σύγχρονη χορήγησή τους με τη celecoxib. Παραδείγματα φαρμάκων που μεταβολίζονται από το CYP2D6 αποτελούν τα αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά και SSRIs), τα νευροληπτικά, τα αντιαρρυθμικά φάρμακα κλπ. Η δόση των εξαιρουμένων τιτλοποιούμενων υποστρωμάτων του CYP2D6 μπορεί να χρειάζεται μείωση, όταν αρχίζει ταυτόχρονη θεραπεία με τη celecoxib ή αύξηση όταν διακόπτεται η θεραπεία με τη celecoxib.

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η celecoxib μπορεί ενδεχομένως να αναστείλει την καταλυτική δράση του CYP2C19. Η κλινική σημασία του ευρήματος αυτού, που προέρχεται από εργαστηριακά δεδομένα - *in vitro*- δεν είναι γνωστή. Παραδείγματα φαρμάκων που μεταβολίζονται από το CYP2C19 αποτελούν η διαζεπάμη, η σιταλοπράμη και η ιμιπραμίνη.

Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης, η celecoxib δεν είχε κλινικής σημασίας επιδράσεις στη φαρμακοκινητική των από του στόματος αντισυλληπτικών (1 mg νορβιστερόνη /35 microg αιθυνοβισπραδιόλη).

Η celecoxib δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της τολβουταμίδης (υπόστρωμα του CYP2C9) ή της γλιβενκλαμίδης, σε κλινικά σημαντικό βαθμό.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα η celecoxib δεν είχε στατιστικώς σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική (αποβολή από το πλάσμα ή τους νεφρούς) της μεθοτρεξάτης (σε ρευματολογικές δόσεις). Ωστόσο, κατά τον συνδυασμό των φαρμάκων αυτών θα πρέπει να δίδεται επαρκής προσοχή για τυχόν εμφάνιση τοξικότητας που σχετίζεται με τη μεθοτρεξάτη.

Σε υγιείς εθελοντές η συγχορήγηση της celecoxib 200mg, δύο φορές ημερησίως, μαζί με 450mg λιθίου, δύο φορές ημερησίως, είχε ως αποτέλεσμα μία μέση ποσοστιαία αύξηση της C_{max} και της AUC του λιθίου ίση με 16% και 18% αντίστοιχα. Κατά συνέπεια, ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με λίθιο θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με τη celecoxib.

Επιδράσεις άλλων φαρμάκων στη celecoxib

Δεδομένου ότι η celecoxib μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9, θα πρέπει να χρησιμοποιείται το ήμισυ της συνιστώμενης δόσης σε ασθενείς που λαμβάνουν φλουκοναζόλη. Η σύγχρονη χορήγηση 200mg celecoxib ως απλή δόση και 200mg φλουκοναζόλης άπαξ ημερησίως, που αποτελεί έναν ισχυρό αναστολέα του CYP2C9, είχε ως αποτέλεσμα μία μέση ποσοστιαία αύξηση της C_{max} και της AUC της celecoxib ίση με 60% και 130% αντίστοιχα. Η σύγχρονη χρήση επαγωγέων του CYP2C9, όπως της ριφαμπικίνης, της καρβαμαζεπίνης και των βαρβιτουρικών, μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της celecoxib στο πλάσμα.

Η κετοκοναζόλη ή τα αντιόξινα δεν έχει παρατηρηθεί να επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική της celecoxib.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία από την έκθεση κύησης στη celecoxib. Μελέτες σε πειραματόζωα (αρουραίους και κουνέλια) έδειξαν τοξικότητα επί της αναπαραγωγής, συμπεριλαμβανομένων δυσπλασιών (βλέπε τα 4.3 και 5.3). Ο κίνδυνος για τον άνθρωπο κατά την κύηση δεν είναι γνωστός, αλλά δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Η celecoxib, όπως και άλλα φάρμακα που αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών, μπορεί να προκαλέσει αδράνεια της μήτρας και πρόωρη σύγκλειση του αρτηριακού πόρου κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης. Η celecoxib αντενδείκνυται στην κύηση και σε γυναίκες που μπορούν να τεκνοποιήσουν (βλέπε το 4.3 και 4.4). Εάν κάποια γυναίκα μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να διακόψει τη λήψη της celecoxib.

Δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με την απέκκριση της celecoxib στο ανθρώπινο γάλα. Η celecoxib απεκκρίνεται στο γάλα αρουραίων κατά την περίοδο γαλουχίας των νεαρών ζώων σε συγκεντρώσεις παραπλήσιες με αυτές του πλάσματος. Γυναίκες που λαμβάνουν celecoxib δεν πρέπει να θηλάζουν.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς στους οποίους έχει προκληθεί ζάλη, ίλιγγος και υπνηλία, ενώ βρίσκονταν υπό θεραπεία με celecoxib, πρέπει να αποφεύγουν να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίπου 7400 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με celecoxib σε ελεγχόμενες μελέτες και από αυτούς 2300 περίπου έλαβαν το φάρμακο για διάστημα ενός έτους ή και μεγαλύτερο. Τα ακόλουθα περιστατικά αναφέρθηκαν σε ασθενείς που ελάμβαναν celecoxib κατά τη διάρκεια 12 ελεγχόμενων με εικονικό ή/και δραστικό φάρμακο μελετών. Οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν την ίδια ή και μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης σε σχέση προς το εικονικό φάρμακο, ενώ η συχνότητα διακοπής του φαρμάκου λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 7,1% στους ασθενείς που ελάμβαναν celecoxib και 6,1% στους ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Περιλαμβάνονται επίσης αναφορές πολύ σπάνιων και μεμονωμένων συμβάντων,, προερχόμενες από την αποκτηθείσα εμπειρία επί περισσότερων των 5,3 εκατομμυρίων ασθενών που έλαβαν το φάρμακο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

[Πολύ συχνές : ($\geq 1/10$), Συχνές : ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Όχι συχνές : ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Σπάνιες : $\geq (1/10.000$, $< 1/1000)$, Πολύ σπάνιες : ($< 1/10.000$) και μεμονωμένες περιπτώσεις].

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:

Συχνές: παραρρινοκολπίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Όχι συχνές : Ουρολοίμωξη

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος :

Όχι Συχνές: Αναιμία
Σπάνιες: Λευκοπενία, Θρομβοπενία

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Όχι Συχνές: Υπερκαλιαιμία

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Συχνές: Αϋπνία
Όχι συχνές : Άγχος, κατάθλιψη, κόπωση.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Συχνές: Ζάλη
Όχι συχνές : θάμβος της όρασης , υπέρτονία, παραισθησία,
Σπάνιες: Αταξία, αλλαγή της γεύσης

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:

Όχι συχνές: Εμβοές

Καρδιακές διαταραχές:

Όχι συχνές: Αίσθημα παλμών

Αγγειακές διαταραχές:

Όχι συχνές: Υπέρταση

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος του θώρακα και του μεσοθωρακίου:

Συχνές: Φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα

Όχι συχνές : Βήχας, δύσπνοια

Γαστρεντερικές διαταραχές:

Συχνές: κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία, μετεωρισμός

Όχι συχνές : Δυσκοιλιότητα, ερυγή, γαστρίτιδα, στοματίτιδα, εμετός

Σπάνιες: δωδεκαδακτυλικό, γαστρικό και οισοφαγικό έλκος, δυσφαγία, εντερική διάτρηση, οισοφαγίτιδα, μέλαινα.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Όχι συχνές : Παθολογική ηπατική λειτουργία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Συχνές: Εξάνθημα.

Όχι συχνές : Κνίδωση

Σπάνιες: Αλωπεκία, φωτοευαισθησία

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού :

Όχι συχνές: κράμπες κάτω άκρων

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Συχνές: Περιφερικό οίδημα/ Κατακράτηση υγρών

Παρακλινικές εξετάσεις

Όχι συχνές : αύξηση τρανσαμινασών (SGOT και SGPT), αύξηση κρεατινίνης, αύξηση BUN

Από την αποκτηθείσα εμπειρία, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, υπήρξαν οι ακόλουθες αναφορές: κεφαλαλγία, ναυτία και αρθραλγία, καθώς επίσης οι ακόλουθες πολύ σπάνιες (<1/10.000) συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων αναφορών:

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος : πανκυτταροπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, αναφυλακτικό shock

Ψυχιατρικές διαταραχές: Σύγχυση, ψευδαισθήσεις

Διαταραχές του νευρικού συστήματος: επιδεινωθείσα επιληψία

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου: μειωμένη ακοή

Καρδιακές διαταραχές: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου

Αγγειακές διαταραχές: Αγγειίτιδα

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος του θώρακα και του μεσοθωρακίου: Βρογχόσπασμος

Γαστρεντερικές διαταραχές: γαστρεντερική αιμορραγία, οξεία παγκρετίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων: ηπατίτιδα, ίκτερος.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Αγγειοοίδημα, μεμονωμένες αναφορές αποφολίδωσης του δέρματος, που περιλαμβάνουν το σύνδρομο Stevens-Johnson, την επιδερμική νεκρόλυση, το πολύμορφο ερύθημα.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού: Μυοσίτιδα

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών: οξεία νεφρική ανεπάρκεια, διάμεση νεφρίτιδα

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία για περιπτώσεις υπερδοσολογίας. Εφ' άπαξ δόσεις έως και 1200 mg και

πολλαπλές δόσεις έως και 1200 mg δύο φορές ημερησίως έχουν χορηγηθεί σε υγιείς εθελοντές για διάστημα 9 ημερών, χωρίς να παρατηρηθούν κλινικώς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση πιθανής υπερδοσολογίας, πρέπει να εφαρμοσθεί η κατάλληλη ιατρική υποστηρικτική αγωγή π.χ. αποβολή του περιεχομένου του στομάχου, κλινική παρακολούθηση και εάν κριθεί απαραίτητο εφαρμογή συμπτωματικής αγωγής. Η αιμοκάθαρση πιθανώς δεν αποτελεί αποτελεσματική μέθοδο απομάκρυνσης του φαρμάκου λόγω της υψηλής δέσμευσής του με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Κωδικός ATC: M01AH01

Η celecoxib αποτελεί έναν από του στόματος χορηγούμενο εκλεκτικό αναστολέα της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2), χορηγούμενο στις κλινικές δόσεις (200-400 mg ημερησίως). Δεν έχει παρατηρηθεί στατιστικά σημαντική αναστολή της δράσης της COX-1 (που καθορίζεται από την αναστολή του σχηματισμού- *ex vivo*- της θρομβοξανής B₂ [TxB₂]) σε αυτές τις δόσεις σε υγιείς εθελοντές. Η κυκλοοξυγενάση είναι υπεύθυνη για τη σύνθεση των προσταγλανδινών. Δύο ισομορφές, η COX-1 και η COX-2, έχουν προσδιορισθεί. Η COX-2 αποτελεί την ισομορφή του ενζύμου, για την οποία έχει αποδειχθεί ότι παράγεται επαγωγικά κατόπιν προφλεγμονωδών ερεθισμάτων και θεωρείται κυρίως υπεύθυνη για τη σύνθεση των προστανοειδών που διαμεσολαβούν στην πρόκληση άλγους, φλεγμονής και πυρετού. Η COX-2 εμπλέκεται επίσης στην ωορρηξία, την εμφύτευση, , στη σύγκλειση του αρτηριακού πόρου, στη ρύθμιση της νεφρικής λειτουργίας καθώς και στη ρύθμιση των λειτουργιών του κεντρικού νευρικού συστήματος (επαγωγή πυρετού, αίσθημα πόνου και γνωστική λειτουργία). Επίσης είναι πιθανόν να παίζει κάποιο ρόλο στη θεραπεία του έλκους. Η COX-2 έχει ανιχνευτεί στον ιστό που περιβάλλει τα γαστρικά έλκη στον άνθρωπο, ωστόσο δεν έχει εξακριβωθεί η σχέση της με την επούλωση του έλκους.

Η διαφορά στην αντιαιμοπεταλιακή δράση μεταξύ ορισμένων ΜΣΑΦ που αναστέλλουν την COX-1 και των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2, μπορεί να είναι κλινικής σημασίας σε ασθενείς με κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Οι αναστολείς COX-2 μειώνουν το σχηματισμό της συστηματικής (και επομένως πιθανά ενδοθηλιακής) προστακυκλίνης, χωρίς να επηρεάζουν τη θρομβοξάνη των αιμοπεταλίων. Η κλινική σημασία αυτών των παρατηρήσεων δεν έχει επιβεβαιωθεί.

Η celecoxib αποτελεί μία φέρουσα διαρυλο-υποκαταστάτες πυραζόλη, χημικώς παρόμοια με άλλες μη-αρυλαμινο σουλφοναμίδες (πχ θειαζίδες, φουροσεμίδη), αλλά διαφέρει από τις αρυλαμινο σουλφοναμίδες (πχ σουλφαμεθοξαζόλη και άλλα αντιβιοτικά της ομάδας των σουλφοναμίδων).

Μία δοσοεξαρτώμενη επίδραση στο σχηματισμό TxB₂ έχει παρατηρηθεί μετά από υψηλές δόσεις celecoxib. Ωστόσο, σε μικρές μελέτες πολλαπλών δόσεων με 600 mg δύο φορές ημερησίως (τριπλάσια της μέγιστης συνιστώμενης δόσης) σε υγιή άτομα, η celecoxib δεν είχε επίδραση στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και στο χρόνο ροής σε σύγκριση προς το εικονικό φάρμακο

Έχουν διενεργηθεί αρκετές κλινικές μελέτες, οι οποίες επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου στην οστεοαρθρίτιδα και στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η celecoxib έχει αξιολογηθεί στην αντιμετώπιση της φλεγμονής και του πόνου στην οστεοαρθρίτιδα του γόνατος και του ισχίου, σε 4200 ασθενείς περίπου, κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων με δραστικό και εικονικό φάρμακο δοκιμών διάρκειας μέχρι 12 εβδομάδων. Αξιολογήθηκε επίσης στην αντιμετώπιση της φλεγμονής και του πόνου στη ρευματοειδή αρθρίτιδα σε 2100 ασθενείς περίπου, κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων με δραστικό και εικονικό φάρμακο δοκιμών διάρκειας μέχρι 24 εβδομάδων. Η celecoxib σε ημερήσιες δόσεις των 200-400 mg παρείχε ανακούφιση από τον πόνο μέσα σε 24 ώρες από τη χορήγησή του. Σε 5 διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, διενεργήθηκαν προγραμματισμένες ενδοσκοπήσεις του ανωτέρου γαστρεντερικού συστήματος επί 4.500

ασθενών περίπου που δεν παρουσίαζαν αρχική εξέλκωση. Οι δόσεις της celecoxib κυμαίνονταν από 50mg έως 400mg, χορηγούμενες δύο φορές την ημέρα.

Σε ενδοσκοπικές μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων (100-800 mg ημερησίως) η celecoxib συσχετίστηκε με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο για γαστροδωδεκαδακτυλικά έλκη σε σύγκριση με τη ναπροξένη (1000 mg/ημερησίως) και την ιβουπροφαίνη (2400 mg/ημερησίως). Τα δεδομένα ήταν αντιφατικά σε σύγκριση με τη δικλοφαινάκη (150 mg/ημέρα). Σε δύο από τις μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων το ποσοστό των ασθενών με αποδεδειγμένα ενδοσκοπικά γαστροδωδεκαδακτυλικά έλκη, δεν ήταν σημαντικά διαφορετικό μεταξύ του εικονικού φαρμάκου και της celecoxib 200 και 400 mg 2 φορές ημερησίως.

Σε μια προοπτική μελέτη ασφάλειας μακράς διάρκειας (διάρκεια 6-15 μήνες, μελέτη CLASS), 5.800 ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα και 2.200 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έλαβαν 400 mg celecoxib, 2 φορές ημερησίως (4-πλάσια και 2-πλάσια της συνιστώμενης δόσης στην οστεοαρθρίτιδα και ρευματοειδή αρθρίτιδα αντίστοιχα), 800mg ιβουπροφαίνης τρεις φορές ημερησίως, ή 75 mg δικλοφαινάκης δύο φορές ημερησίως (και οι δύο σε θεραπευτικές δόσεις). Στο 22% των εγγεγραμμένων ασθενών συγχωρηγήθηκε χαμηλή δόση ακετοσαλικυλικού οξέος (≤ 325 mg ημερησίως), κυρίως για καρδιαγγειακή προφύλαξη. Για το πρώτο τελικό σημείο δηλαδή τα επιπλεγμένα έλκη (οριζόμενα ως γαστρεντερική αιμορραγία, διάτρηση ή απόφραξη) η celecoxib δεν διέφερε σημαντικά ούτε από την ιβουπροφαίνη ούτε από τη δικλοφαινάκη. Επίσης για τη συνδυασμένη ομάδα των ΜΣΑΦ δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά, όσον αφορά τα επιπλεγμένα έλκη (σχετικός κίνδυνος 0,77, 95 % CI 0,41-1,46, βασισμένο στη διάρκεια ολόκληρης της μελέτης). Για το συνδυασμένο τελικό σημείο δηλαδή τα επιπλεγμένα και συμπτωματικά έλκη, η συχνότητα εμφάνισης ήταν σημαντικά μειωμένη στην ομάδα της celecoxib σε σύγκριση με την ομάδα των ΜΣΑΦ, με σχετικό κίνδυνο 0,66, 95 % CI 0,45- 0,97 όχι όμως μεταξύ celecoxib και δικλοφαινάκης. Αυτοί οι ασθενείς στους οποίους συγχωρηγήθηκε celecoxib και χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος εμφάνισαν επιπλεγμένα έλκη με συχνότητα 4 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με όσους έλαβαν μόνο celecoxib. Η συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικών μειώσεων στην αιμοσφαιρίνη (>2 g/dL), η οποία επιβεβαιώθηκε με επαναλαμβανόμενες εξετάσεις, ήταν σημαντικά μειωμένη σε ασθενείς που τους χορηγήθηκε celecoxib σε σύγκριση με τα ΜΣΑΦ, σχετικός κίνδυνος 0,29, 95 % CI 0,17- 0,48. Η σημαντικά μειωμένη συχνότητα εμφάνισης αυτού του γεγονότος με τη celecoxib διατηρήθηκε με ή χωρίς τη χρήση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η celecoxib απορροφάται καλώς, επιτυγχάνοντας μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μετά από περίπου 2-3 ώρες. Η λήψη των δόσεων μαζί με τροφή (γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπη) καθυστερεί την απορρόφηση περίπου κατά την 1 ώρα.

Η celecoxib αποβάλλεται κυρίως με μεταβολισμό. Λιγότερο από το 1% της δόσης απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα. Η διαφοροποίηση έκθεσης στη celecoxib μεταξύ των ατόμων είναι περίπου στο 10πλάσιο. Η celecoxib παρουσιάζει φαρμακοκινητική ανεξάρτητη από τη δόση και το χρόνο, εντός των ορίων των θεραπευτικών δόσεων. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 97% στις θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα και το φάρμακο δεν συνδέεται εκλεκτικά με ερυθροκύτταρα. Η ημιπερίοδος αποβολής είναι 8-12 ώρες. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μέσα στις 5 πρώτες ημέρες της θεραπείας. Η φαρμακολογική δράση οφείλεται στο γονικό φάρμακο. Οι κύριοι μεταβολίτες που ανευρίσκονται στην κυκλοφορία δεν έχουν ανιχνεύσιμη ως προς την COX-1 ή COX-2 ανασταλτική δράση.

Η celecoxib μεταβολίζεται στο ήπαρ με υδροξυλίωση, οξείδωση και μερική γλυκουρονίωση. Ο μεταβολισμός της φάσης I καταλύεται κυρίως από το CYP2C9. Υπάρχει γενετικός πολυμορφισμός του ενζύμου αυτού. Λιγότερο από το 1% του πληθυσμού παρουσιάζει φτωχό μεταβολισμό και έχει ένα ένζυμο με μειωμένη δραστηριότητα. Στους ασθενείς αυτούς οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της celecoxib είναι πιθανόν έκδηλα αυξημένες. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν φτωχό μεταβολισμό (μειωμένη δραστηριότητα του CYP2C9) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

Δεν έχουν βρεθεί κλινικά σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της celecoxib μεταξύ αфро-αμερικανών και καυκάσιων.

Οι συγκεντρώσεις της celecoxib στο πλάσμα είναι περίπου 100% αυξημένες σε ηλικιωμένες γυναίκες (>65 ετών).

Ασθενείς με ήπιας βαρύτητας ηπατική ανεπάρκεια παρουσίασαν μία μέση ποσοστιαία αύξηση της C_{max} και της AUC της celecoxib ίση με 53% και 26% αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Οι αντίστοιχες τιμές σε άτομα με μέτριας βαρύτητας ηπατική ανεπάρκεια ήταν 41% και 146% αντίστοιχα. Η ικανότητα μεταβολισμού του φαρμάκου από ασθενείς με ήπιας έως μέτριας βαρύτητας ηπατική ανεπάρκεια συσχετίζονταν καλύτερα με τις τιμές της λευκωματίνης του ορού τους. Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει με το ήμισυ της συνιστώμενης δόσης σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας ηπατική ανεπάρκεια (λευκωματίνη ορού 25-35 g/l). Δεν έχει μελετηθεί ο μεταβολισμός του φαρμάκου σε ασθενείς με βαριάς μορφής ηπατική ανεπάρκεια (λευκωματίνη ορού <25 g/l), κατά συνέπεια η celecoxib αντενδείκνυται σε αυτή την ομάδα των ασθενών.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη celecoxib σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η φαρμακοκινητική της celecoxib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, αλλά είναι απίθανο να παρουσιάζει αξιόλογη μεταβολή στους ασθενείς αυτούς. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια. Η χρήση του φαρμάκου αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριάς μορφής νεφρική ανεπάρκεια.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Συνήθεις μελέτες εμβρυοτοξικότητας αποκάλυψαν την εμφάνιση δόσοεξαρτώμενων συμβαμάτων διαφραγματοκήλης σε έμβρυα αρουραίων και δυσπλασίες του καρδιαγγειακού συστήματος σε έμβρυα κουνελιών μετά από συστηματικές εκθέσεις στο ελεύθερο κλάσμα του φαρμάκου στο πλάσμα, σε δόσεις περίπου 5 φορές υψηλότερες (αρουραίοι) ή 3 φορές υψηλότερες (κουνέλια) από εκείνες που επιτυγχάνονται μετά τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση επί του ανθρώπου (400 mg). Διαφραγματοκήλη παρατηρήθηκε επίσης σε μία μελέτη τοξικότητας κατά τη διάρκεια της περιγεννητικής περιόδου σε αρουραίους, που περιελάμβανε και έκθεση στο φάρμακο κατά την περίοδο της οργανογένεσης. Στην τελευταία αυτή μελέτη, τα όρια της χαμηλότερης συστηματικής έκθεσης προς το φάρμακο, κατά την οποία παρουσιάστηκε η παραπάνω ανωμαλία σε ένα μόνο πειραματόζωο, αντιστοιχούν σε επίπεδα 3 φορές μεγαλύτερα της μέγιστης συνιστώμενης ημερήσιας δόσης επί του ανθρώπου.

Στα πειραματόζωα, η έκθεση στη celecoxib κατά την αρχική περίοδο ανάπτυξης του εμβρύου, είχε ως αποτέλεσμα την απώλεια αυτού κατά την προ και την μετά την εμφύτευση περίοδο. Οι επιδράσεις αυτές είναι αναμενόμενες μετά την αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών.

Η celecoxib απεκκρίνεται στο γάλα αρουραίων. Σε μία περιγεννητική μελέτη σε αρουραίους παρατηρήθηκε τοξικότητα επί των νεαρών ζώων.

Με βάση συμβατικές μελέτες, γενοτοξικότητας ή καρκινογένεσης, προκύπτει ότι δεν υπάρχει κανένας ειδικός κίνδυνος για τον άνθρωπο εκτός όσων αναφέρθηκαν σε άλλα λήμματα της Π.Χ.Π. Σε μια μελέτη τοξικότητας διάρκειας 2 ετών, παρατηρήθηκε αύξηση της μη επινεφριδικής θρόμβωσης σε αρσενικούς αρουραίους σε υψηλές δόσεις.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Τα καψάκια των 100 mg περιέχουν lactose monohydrate, sodium lauryl sulphate, povidone K30, croscarmellose sodium, και magnesium stearate. Το περίβλημα των καψακίων περιέχει gelatin, titanium dioxide E171. Το μελάνι περιέχει indigotine E132

Τα καψάκια των 200 mg περιέχουν lactose monohydrate, sodium lauryl sulphate, povidone K30, croscarmellose sodium, και magnesium stearate. Το περίβλημα των καψακίων περιέχει gelatin, titanium dioxide E171. Το μελάνι περιέχει iron oxide E172.

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανή ή γαλακτόχροα PVC/Aclar blisters ή blisters αλουμινίου/PVC (ψυχρής διαμόρφωσης). Συσκευασία των 2, 6, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 10x10, 10x30, 10x50, 1x50 δοσολογικές μονάδες, 1x100 δοσολογικές μονάδες.

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Προς συμπλήρωση από τις εθνικές αρχές

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Προς συμπλήρωση από τις εθνικές αρχές

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ