

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	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Αυστρία	Celebrex	100mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Αυστρία	Celebrex	200mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Αυστρία	Solexa	100mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Αυστρία	Solexa	200mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Βέλγιο	Celebrex	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Βέλγιο	Celebrex	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Βέλγιο	Solexa	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12	Solexa	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση

	B-2870 Puurs Βέλγιο				
Κύπρος	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Κύπρος	Celebrex	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Κύπρος	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Κύπρος	Celebrex	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Δημοκρατία της Τσεχίας	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Ηνωμένο Βασίλειο	Celebrex	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Δημοκρατία της Τσεχίας	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Ηνωμένο Βασίλειο	Celebrex	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Δανία	Pfizer Aps Lautrupvang 8 2750 Ballerup Δανία	Celebra	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Δανία	Pfizer Aps Lautrupvang 8 2750 Ballerup Δανία	Celebra	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Δανία	Pfizer Aps	Solexa	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση

	Lautrupvang 8 2750 Ballerup Δανία				
Δανία	Pfizer Aps Lautrupvang 8 2750 Ballerup Δανία	Solexa	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Εσθονία	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Εσθονία	Celebrex	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Εσθονία	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Εσθονία	Celebrex	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Φινλανδία	Celebra	100mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Φινλανδία	Celebra	200mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Φινλανδία	Solexa	100mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Pfizer Oy	Solexa	200mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση

	Tietokuja 4 00330 Helsinki Φιλανδία				
Γαλλία	Pfizer Holding Γαλλία 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Γαλλία	Celebrex	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Pfizer Holding Γαλλία 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Γαλλία	Celebrex	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Γαλλία	Solexa	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Γαλλία	Solexa	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Γερμανία	Celebra	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Γερμανία	Celebra	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Γερμανία	Celebrex	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση

Γερμανία	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Γερμανία	Celebrex	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Ελλάδα	Celebrex	100mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Ελλάδα	Celebrex	200mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Ελλάδα	Aclarex	100mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Ελλάδα	Aclarex	200mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Ουγγαρία	Pfizer Kft. Alkotás utca 53. MOM Park "F" Épület H-1123 Budapest Ουγγαρία	Celebrex	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Ισλανδία	Pfizer Aps Lautrupvang 8 2750 Ballerup	Celebra	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση

	Δανία				
Ισλανδία	Pfizer Aps Lautrupvang 8 2750 Ballerup Δανία	Celebra	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Pharmacia Ιρλανδία Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Ιρλανδία	Celebrex	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Pharmacia Ιρλανδία Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Ιρλανδία	Celebrex	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Pharmacia Ιρλανδία Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Ιρλανδία	Solexa	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Pharmacia Ιρλανδία Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Ιρλανδία	Solexa	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Ιταλία	Artilog	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Ιταλία	Artilog	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση

Ιταλία	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Ιταλία	Artrid	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Ιταλία	Artrid	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Ιταλία	Solexa	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Ιταλία	Solexa	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Ιταλία	Celebrex	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Ιταλία	Celebrex	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Λετονία	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Ηνωμένο Βασίλειο	Celebrex	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση

Λετονία	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Ηνωμένο Βασίλειο	Celebrex	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Λιθουανία	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Λιθουανία A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Λιθουανία	Celebrex	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Λιθουανία	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Λιθουανία A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Λιθουανία	Celebrex	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Βέλγιο	Celebrex	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Βέλγιο	Celebrex	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Βέλγιο	Solexa	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Pharmacia NV/SA	Solexa	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση

	Rijksweg 12 2870 Puurs Βέλγιο				
Μάλτα	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Ελλάδα	Celebrex	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Μάλτα	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Ελλάδα	Celebrex	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Pfizer AS Lilleakerveien 2 B 1324 Lysaker Νορβηγία	Celebra	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Pfizer AS Lilleakerveien 2 B 1324 Lysaker Νορβηγία	Celebra	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Πολωνία	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Ηνωμένο Βασίλειο	Celebrex	100mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Πολωνία	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Ηνωμένο Βασίλειο	Celebrex	200mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Laboratórios Pfizer, Lda.	Celebrex	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση

	Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Πορτογαλία				
Πορτογαλία	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Πορτογαλία	Celebrex	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Lab. Medinfar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Πορτογαλία	Solexa	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Lab. Medinfar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Πορτογαλία	Solexa	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Δημοκρατία της Σλοβακίας	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Ηνωμένο Βασίλειο	Celebrex	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Δημοκρατία της Σλοβακίας	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Ηνωμένο Βασίλειο	Celebrex	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση

Σλοβενία	PFIZER H.C.P Corporation Podružnica Ljubljana Letališka cesta 3c SI-1000 Ljubljana Σλοβενία	Celebrex	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Pharmacia Ισπανία S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Ισπανία	Celebrex	200mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Pharmacia Ισπανία S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Ισπανία	Artilog	200mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Σουηδία	Celebra	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Σουηδία	Celebra	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Σουηδία	Solexa	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση

Σουηδία	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Σουηδία	Solexa	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Σουηδία	Celora	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Σουηδία	Celora	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Σουηδία	Aclarix	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Σουηδία	Aclarix	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Ολλανδία	Celebrex	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Ολλανδία	Celebrex	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση

Ολλανδία	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Ολλανδία	Solexa	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Ολλανδία	Solexa	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Ηνωμένο Βασίλειο	Celebrex	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Ηνωμένο Βασίλειο	Celebrex	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Ηνωμένο Βασίλειο	Solexa	100 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Ηνωμένο Βασίλειο	Solexa	200 mg	Καψάκια	Από στόματος χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

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

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Τον Σεπτέμβριο του 2004, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) της ροφεκοξίμης (ενός εκλεκτικού αναστολέα του ενζύμου κυκλο-οξυγενάση 2 (Cox-2)) ενημέρωσε τον ΕΜΕΑ ότι τα στοιχεία νέας κλινικής μελέτης (APPROVe) για τη ροφεκοξίμη κατέδειξαν κίνδυνο θρομβωτικών καρδιαγγειακών επεισοδίων. Τα στοιχεία αυτά είχαν ως αποτέλεσμα να αποσύρει ο ΚΑΚ το Vioxx (ροφεκοξίμη) από την παγκόσμια κυκλοφορία στις 30 Σεπτεμβρίου 2004, ενώ τέθηκαν ερωτήματα ως προς την καρδιαγγειακή ασφάλεια άλλων αναστολέων της Cox-2.

Έπειτα από τις συζητήσεις κατά τη συνεδρίαση της ολομέλειας της CHMP τον Οκτώβριο του 2004, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή προέβη σε σύσταση, σύμφωνα με την οποία το εν λόγω πρόβλημα δημόσιας υγείας που αφορά σε όλες τις πτυχές της καρδιαγγειακής ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένων των θρομβωτικών επεισοδίων και των καρδιακών και νεφρικών επεισοδίων, πρέπει να αποτελέσει αντικείμενο κοινοτικής διαδικασίας διαιτησίας σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, σε ό,τι αφορά τα προϊόντα που δεν έχουν εγκριθεί στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας και τα οποία περιέχουν σελεκοξίμη, ετορικοξίμη και λουμιρακοξίμη, αντικείμενο διαδικασίας αξιολόγησης σύμφωνα με το άρθρο 18 του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 του Συμβουλίου, όπως τροποποιήθηκε, σε ό,τι αφορά εγκεκριμένα στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας προϊόντα που περιέχουν σελεκοξίμη (Onsenal), παρεκοξίμη (Dynastat/Rayzon) και βαλδεκοξίμη (Bextra/Valdyn), οι οποίες ξεκίνησαν τον Νοέμβριο του 2004.

Κατά τη συνεδρίαση της CHMP τον Φεβρουάριο του 2005, πραγματοποιήθηκαν συζητήσεις σχετικά με την καρδιαγγειακή ασφάλεια. Η CHMP συμφώνησε ότι χρειαζόταν περιορισμός ασφαλείας κατεπείγοντος χαρακτήρα για την καρδιαγγειακή ασφάλεια, με στόχο την εισαγωγή νέων αντενδείξεων και την ενίσχυση των προειδοποιήσεων και των πληροφοριών σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες στην ΠΧΠ. Αυτός ο περιορισμός ασφαλείας κατεπείγοντος χαρακτήρα ξεκίνησε στις 16 Φεβρουαρίου 2005 και ολοκληρώθηκε στις 17 Φεβρουαρίου 2005.

Στις 7 Απριλίου του 2005, η Υπηρεσία Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) και ο ΕΜΕΑ ζήτησαν από την Pfizer να αποσύρει οικειοθελώς από την κυκλοφορία το Bextra (βαλδεκοξίμη) και η Pfizer συμφώνησε να αναστείλει τις πωλήσεις και την κυκλοφορία του Bextra παγκοσμίως, εν αναμονή περαιτέρω συζητήσεων σε ό,τι αφορά τη δυσμενή αναλογία κινδύνου έναντι του οφέλους, λόγω των στοιχείων σχετικά με σοβαρές δερματικές αντιδράσεις.

Στις 20 Απριλίου 2005, κατά τη διάρκεια ακρόασης, η Pfizer παρουσίασε στοιχεία σχετικά με σοβαρές δερματικές αντιδράσεις για τη βαλδεκοξίμη.

Έπειτα από αίτημα της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, το πεδίο της συνεχιζόμενης αξιολόγησης της φαρμακευτικής κατηγορίας διευρύνθηκε, προκειμένου να συμπεριληφθεί η αξιολόγηση των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων, πέραν των πτυχών της καρδιαγγειακής ασφάλειας.

Στο διάστημα μεταξύ Νοεμβρίου 2004 και Ιουνίου 2005, ο ΚΑΚ έδωσε προφορικές εξηγήσεις στην CHMP για τις πτυχές της καρδιαγγειακής και δερματικής ασφάλειας για τη σελεκοξίμη, στις 18 Ιανουαρίου, στις 15 Φεβρουαρίου και στις 25 Μαΐου 2005.

Στις 23 Ιουνίου 2005, η CHMP κατέληξε στα ακόλουθα συμπεράσματα:

- Έπειτα από την αξιολόγηση:
 - των νέων στοιχείων που παρασχέθηκαν για τη ροφεκοξίμη από την κλινική μελέτη APPROVe, η οποία αποκάλυψε κίνδυνο θρομβωτικών καρδιαγγειακών επεισοδίων,
 - των στοιχείων σχετικά με τη σελεκοξίμη που παρουσιάστηκαν στο πλαίσιο της μελέτης APC, από τα οποία προέκυψε ότι υπάρχει αυξημένος δόσοεξαρτώμενος κίνδυνος σοβαρών καρδιαγγειακών επεισοδίων,

- των στοιχείων για τη βαλδεκοξίμπη και την παρεκοξίμπη που παρουσιάστηκαν στο πλαίσιο των μελετών χειρουργικής επέμβασης CABG (αορτοστεφανιαία παράκαμψη με μόσχευμα) και CABG II, τα οποία κατέδειξαν υψηλότερο ποσοστό σοβαρών καρδιαγγειακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων στο σκέλος θεραπευτικής αγωγής με παρεκοξίμπη/βαλδεκοξίμπη σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο,
- των στοιχείων για την ετορικοξίμπη στο πλαίσιο της μελέτης EDGE και σε συγκεντρωτικές αναλύσεις άλλων κλινικών μελετών, από τα οποία προκύπτει συσχετισμός με υψηλότερο κίνδυνο θρομβώσεων σε σύγκριση με την ναπροξένη,
- των στοιχείων για τη λουμιρακοξίμπη στο πλαίσιο της μελέτης Target, από τα οποία προκύπτει μικρή αύξηση των θρομβωτικών επεισοδίων (ιδίως έμφραγμα του μυοκαρδίου) έναντι της ναπροξένης,

το σύνολο των διαθέσιμων στοιχείων καταδεικνύει αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών για την κατηγορία των αναστολέων Cox-2 και συμφωνήθηκε ότι υπάρχει συσχετισμός ανάμεσα στη διάρκεια και τη λαμβανόμενη δόση και στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής αντίδρασης.

▪ Έπειτα από την αξιολόγηση των στοιχείων σχετικά με τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, η σελεκοξίμπη συνδέεται με πολύ σπάνια εμφάνιση σοβαρών δερματικών αντιδράσεων, όπως αποδεικνύεται από κλινικές μελέτες και από την παρακολούθηση μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, η ανάλυση των οποίων αποκάλυψε διάφορους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αυτών των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων με τη σελεκοξίμπη.

Η CHMP επιβεβαίωσε τις αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος, οι οποίες εισήχθηκαν ήδη μέσω τροποποίησης τύπου II που εγκρίθηκε τον Μάιο του 2005 μετά τον περιορισμό ασφαλείας κατεπείγοντος χαρακτήρα του Φεβρουαρίου, και ζήτησε περαιτέρω αλλαγές.

Οι αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος σε σχέση με το καρδιαγγειακό σύστημα μπορούν να συνοψισθούν ως εξής:

- προσθήκη δήλωσης ότι η απόφαση για τη συνταγογράφηση ενός εκλεκτικού αναστολέα της COX-2 πρέπει να βασίζεται σε αξιολόγηση των συνολικών κινδύνων για κάθε μεμονωμένο ασθενή,
- στην παράγραφο που αναφέρεται στη δοσολογία, συνιστάται η χρήση της ελάχιστης αποτελεσματικής δόσης, για όσο το δυνατόν μικρότερη διάρκεια, καθώς και η συχνή επαναξιολόγηση της ανάγκης για ανακούφιση από τον πόνο,
- προσθήκη των αντενδείξεων *Διαγνωσμένη ισχαιμική καρδιοπάθεια και/ή αγγειακή εγκεφαλική νόσος και περιφερική αρτηριοπάθεια*,
- προσθήκη συνοπτικού ενημερωτικού σημειώματος σχετικά με τα καρδιαγγειακά ευρήματα στο πλαίσιο της μελέτης PreSAP (Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της σελεκοξίμπης (SC-58635) στην πρόληψη των σποραδικών αδενωματοδών πολυπόδων του παχέος εντέρου) και της μελέτης APC (Πρόληψη των σποραδικών αδενωμάτων του παχέος εντέρου με σελεκοξίμπη), ώστε να περιληφθεί πιο αυστηρή διατύπωση σχετικά με τις ομάδες που διατρέχουν καρδιαγγειακό κίνδυνο,
- προσθήκη προειδοποίησης για ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιοπάθεια, όπως υπέρταση, υπερλιπιδαιμία (υψηλά επίπεδα χοληστερόλης), διαβήτης και κάπνισμα,
- προσθήκη προειδοποίησης για τους συνταγογράφους ώστε να εξετάζουν το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας, εάν κατά τη διάρκεια της αγωγής οι ασθενείς παρουσιάζουν επιδείνωση στη λειτουργία του προαναφερθέντος συστήματος οργάνων,
- προσθήκη προειδοποίησης για τους συνταγογράφους ώστε να είναι προσεκτικοί όταν συνταγογραφούν ΜΣΑΦ, περιλαμβανομένης της σελεκοξίμπης, σε συνδυασμό με αναστολείς MEA ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.

Οι αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος σε σχέση με την μελέτη SCAR μπορούν να συνοψισθούν ως εξής:

- προσθήκη προειδοποίησης, ώστε να αναφέρεται ότι η έναρξη των δερματικών αντιδράσεων εμφανίζεται στην πλειονότητα των περιστατικών εντός του πρώτου μήνα αγωγής,
- προσθήκη προειδοποίησης για ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας σε οποιοδήποτε φάρμακο,
- αυστηρότερη προειδοποίηση προκειμένου να τονιστεί ότι με τη σελεκοξίμπη έχουν ήδη παρουσιαστεί θανατηφόρες σοβαρές δερματικές αντιδράσεις,
- προσθήκη λεπτομερέστερης περιγραφής των πρώτων ενδείξεων δερματικών αντιδράσεων που οδηγούν σε διακοπή της αγωγής.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κατόπιν τούτου, η CHMP:

- κρίνει ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σελεκοξίμπη για τις συμφωνηθείσες ενδείξεις εξακολουθεί να είναι θετική και πρέπει να διατηρηθούν οι άδειες κυκλοφορίας σύμφωνα με την αναθεωρημένη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (επισυνάπτεται στο παράρτημα III της γνωμοδότησης της CHMP),
- καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η καρδιαγγειακή ασφάλεια και οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή και να αξιολογούνται συνεχώς,
- συνιστά την πραγματοποίηση μακροχρόνιας μελέτης με στόχο τη διερεύνηση της ασφάλειας της σελεκοξίμπης σε σχέση με τα μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ,
- συνιστά τη λήψη μέτρων παρακολούθησης με στόχο την περαιτέρω διερεύνηση της ασφάλειας της σελεκοξίμπης.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Σημείωση: Το παρόν SPC (Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος) αποτελούσε παράρτημα της Απόφασης της Επιτροπής σχετικά με το παραπεμπτικό σύμφωνα με το Άρθρο 31 που αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σελεκοξίμη. Τα κείμενα ήταν τότε έγκυρα.

Μετά την Απόφαση της Επιτροπής, οι Αρμόδιες Αρχές του Κράτους Μέλους θα ενημερώσουν τις πληροφορίες του προϊόντος όπως απαιτείται. Ως εκ τούτου, το παρόν SPC πιθανά να μην αντανακλά το τρέχον κείμενο.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό.

Αδιαφανή, λευκά καψάκια με δύο κυανές λωρίδες με τις ενδείξεις 7767 και 100. {Εμπορική ή άλλη ονομασία 100 mg}.

Αδιαφανή, λευκά καψάκια με δύο χρυσές λωρίδες με τις ενδείξεις 7767 και 200. {Εμπορική ή άλλη ονομασία 200 mg}.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Συμπτωματική ανακούφιση στη θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας ή της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Η απόφαση για τη συνταγογράφηση ενός εκλεκτικού αναστολέα COX-2 πρέπει να στηρίζεται στην εκτίμηση του συνολικού κινδύνου για κάθε ασθενή ξεχωριστά (βλέπε 4.3 και 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Επειδή οι κίνδυνοι για το καρδιαγγειακό σύστημα με τη celecoxib μπορεί να αυξηθούν με τη δόση και τη διάρκεια της έκθεσης, πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική ημερήσια δόση για τη μικρότερη δυνατή διάρκεια θεραπείας. Η ανάγκη του ασθενούς για συμπτωματική ανακούφιση και η απόκριση στη θεραπεία, πρέπει να επανεκτιμάται περιοδικά, ιδιαίτερα σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (4.3, 4.4, 4.8 και 5.1).

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. Εφόσον δεν υπάρχει πρόσθετο θεραπευτικό όφελος μετά από 2 εβδομάδες, πρέπει να εξεταστούν άλλες θεραπευτικές επιλογές.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα: Η αρχική συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 200mg, που λαμβάνεται διηρημένη σε δύο δόσεις. Η δόση, εάν είναι απαραίτητο, μπορεί αργότερα να αυξηθεί σε 200 mg δύο φορές ημερησίως. Εφόσον δεν υπάρχει πρόσθετο θεραπευτικό όφελος μετά από 2 εβδομάδες, πρέπει να εξεταστούν άλλες θεραπευτικές επιλογές.

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 (> 65 ετών): Όπως και στους νεότερους ενήλικες, πρέπει να χορηγείται αρχικά η δόση των 200 mg ημερησίως. Η δόση, εάν κριθεί απαραίτητο, μπορεί αργότερα να

αυξηθεί σε 200 mg δύο φορές ημερησίως. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται σε ηλικιωμένους ασθενείς με σωματικό βάρος λιγότερο από 50 kg (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 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 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 (κυκλοοξυγονάσης-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 κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min.

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA II-IV)

Διαγνωσμένη ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριοπάθεια και/ή αγγειακή εγκεφαλική νόσος.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επιπλοκές από το ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα (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 κατά τη 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 περαιτέρω αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών για τη celecoxib (έλκος γαστρεντερικού ή άλλες επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα), όταν η celecoxib συγχωρηγείται με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ακόμα και σε χαμηλές δόσεις). Σε μακροχρόνιες κλινικές δοκιμές δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην ασφάλεια του γαστρεντερικού συστήματος μεταξύ του συνδυασμού εκλεκτικών αναστολέων COX-2 + ακετυλοσαλικυλικού οξέος και του συνδυασμού ΜΣΑΦ + ακετυλοσαλικυλικού οξέος (βλέπε 5.1).

Αυξημένος αριθμός σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων, κυρίως έμφραγμα μυοκαρδίου, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, έχει βρεθεί σε μία μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με Σποραδική Αδενωματώδη Πολυποδίαση, οι οποίοι

έλαβαν αγωγή με celecoxib σε δόσεις 200 mg δύο φορές την ημέρα και 400 mg δύο φορές την ημέρα (βλέπε 5.1).

Επειδή οι κίνδυνοι από το καρδιαγγειακό σύστημα με τη celecoxib μπορεί να αυξηθούν με τη δόση και τη διάρκεια της έκθεσης, πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική ημερήσια δόση για τη μικρότερη δυνατή διάρκεια θεραπείας. Η ανάγκη του ασθενούς για συμπτωματική ανακούφιση και η απόκριση στη θεραπεία, πρέπει να επανεκτιμάται περιοδικά, ιδιαίτερα σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (4.3, 4.2, 4.8 και 5.1).

Οι ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κίνδυνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (π.χ. υπέρταση, υπερχοληστερόλαια, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα) πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με celecoxib μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση (βλέπε 5.1). Οι εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, λόγω της έλλειψης αντιαιμοπεταλιακής δράσης, δεν υποκαθιστούν το ακετυλοσαλικυλικό οξύ για προφύλαξη από καρδιαγγειακή θρομβοεμβολική νόσο. Επομένως, η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν πρέπει να διακόπτεται (βλέπε 5.1).

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 ιδιαίτερος καρδιακή δυσλειτουργία είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί σε ηλικιωμένους, οι οποίοι πρέπει 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.

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας οι ασθενείς παρουσιάσουν επιδείνωση της λειτουργίας οποιουδήποτε οργανικού συστήματος που αναφέρθηκε παραπάνω, πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα και να εξετασθεί η διακοπή της θεραπείας με celecoxib.

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 εξαρτάται από το CYP2D6 (βλέπε το 4.5). Οι ασθενείς με γνωστό ανεπαρκή μεταβολισμό μέσω του ενζύμου CYP2C9 θα πρέπει να λαμβάνουν τη θεραπεία με προσοχή (βλέπε 5.2).

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, μερικές από τις οποίες είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, που περιλαμβάνουν αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Steven-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε σχέση με τη χρήση της celecoxib (βλέπε 4.8). Φαίνεται ότι οι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση τέτοιων αντιδράσεων στην αρχή της θεραπείας. Η έναρξη της αντίδρασης λαμβάνει χώρα, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, μέσα στον πρώτο μήνα θεραπείας. Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλαξία και αγγειοοίδημα) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν celecoxib (βλέπε 4.8). Ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας σε σουλφοναμίδες ή σε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο, ίσως διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν σοβαρές δερματικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλέπε 4.3). Η χορήγηση της celecoxib πρέπει να διακόπτεται με την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, βλάβης του βλεννογόνου ή οποιουδήποτε άλλου σημείου 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 δυσανορρόφησης 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 άλλα 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 ημέρες όταν ξεκινά η θεραπεία ή τροποποιείται η δόση της 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 μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) μπορεί να μειώσουν τη δράση των διουρητικών και των αντιυπερτασικών φαρμάκων. Όταν οι αναστολείς ΜΕΑ(μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης) ή οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II συγχωρηγούνται με ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της celecoxib, ο κίνδυνος οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη, μπορεί να αυξηθεί σε κάποιους ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένοι ή ηλικιωμένοι ασθενείς). Επομένως ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και να δίνεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά από την έναρξη της συγχωρήγησης και ακολούθως σε τακτά χρονικά διαστήματα.

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 εξατομικευμένων 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 νοραιθιστερόνη /35 microg αιθινυλοιστραδιόλη).

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 συγχρήγηση 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 εφάπαξ 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 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 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.

Επιπρόσθετες αντιδράσεις οι οποίες αναφέρθηκαν από την αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά σε >70 εκατομμύρια ασθενείς περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, ναυτία και αρθραλγία καθώς και τις αντιδράσεις που παρατίθενται κατωτέρω με πλάγιους χαρακτήρες ως πολύ σπάνιες.

[Πολύ συχνές : ($\geq 1/10$), Συχνές : ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Ασυνήθεις: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Σπάνιες : ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Πολύ σπάνιες : ($< 1/10.000$) συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων αναφορών].

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:

Συχνές: παραρρινοκολπίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Ασυνήθεις: Ουρολοίμωξη

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος :

Ασυνήθεις: Αναιμία
Σπάνιες: Λευκοπενία, Θρομβοπενία
Πολύ σπάνιες: πανκυτταροπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Πολύ σπάνιες: σοβαρή αλλεργική αντίδραση, αναφυλακτικό shock

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Ασυνήθεις: Υπερκαλιαιμία

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Συχνές: Αϋπνία
Ασυνήθεις: Άγχος, κατάθλιψη, κόπωση
Πολύ σπάνιες: σύγχυση, ψευδαισθήσεις

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Συχνές: Ζάλη
Ασυνήθεις: θάμβος της όρασης , υπετονία, παραισθησία.
Σπάνιες: Αταξία, αλλαγή της γεύσης
Πολύ σπάνιες: επιδεινωθείσα επιληψία, άσηπτη μηνιγγίτιδα, αγευσία, ανοσμία

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:

Ασυνήθειες: Εμβοές

Πολύ σπάνιες: μειωμένη ακοή

Καρδιακές διαταραχές:

Ασυνήθειες: Έμφραγμα του μυοκαρδίου*, καρδιακή ανεπάρκεια, αίσθημα παλμών

Αγγειακές διαταραχές:

Ασυνήθειες: Υπέρταση, επιδεινωθείσα υπέρταση

Σπάνιες: ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο*

Πολύ σπάνιες: αγγειίτιδα

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος του θώρακα και του μεσοθωρακίου:

Συχνές: Φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα

Ασυνήθειες: Βήχας, δύσπνοια

Πολύ σπάνιες: βρογχόσπασμος

Γαστρεντερικές διαταραχές:

Συχνές: κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία, μετεωρισμός

Ασυνήθειες: Δυσκοιλιότητα, ερυγή, γαστρίτιδα, στοματίτιδα, έμετος, επιδείνωση φλεγμονής του γαστρεντερικού συστήματος

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

Πολύ σπάνιες: γαστρεντερική αιμορραγία, οξεία παγκρεατίτιδα, κολίτιδα/ επιδείνωση κολίτιδας

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Ασυνήθειες: Παθολογική ηπατική λειτουργία

Πολύ σπάνιες: ηπατίτιδα, ίκτερος, ηπατική ανεπάρκεια.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Συχνές: Εξάνθημα.

Ασυνήθειες: Κνίδωση

Σπάνιες: Αλωπεκία, φωτοευαισθησία

Πολύ σπάνιες: αγγειοοίδημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού :

Ασυνήθειες: κράμπες κάτω άκρων

Πολύ σπάνιες: μυοσίτιδα

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:

Πολύ σπάνιες: οξεία νεφρική ανεπάρκεια, διάμεση νεφρίτιδα

Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος και μαστών:

Πολύ σπάνιες: διαταραχές έμμηνου ρύσης ΜΑΚ

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Συχνές: Περιφερικό οίδημα/ Κατακράτηση υγρών

Παρακλινικές εξετάσεις

Ασυνήθειες: αύξηση τρανσαμινασών (SGOT και SGPT), αύξηση κρεατινίνης, αύξηση BUN

1)

Σε μία συνδυασμένη ανάλυση 20 ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών με διάρκεια

πάνω από δύο εβδομάδες έως 1 έτος σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα ή ρευματοειδή αρθρίτιδα, το επιπλέον σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ποσοστό εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς που ελάμβαναν 200 ή 400 mg celecoxib ημερησίως ήταν 0,7 περιστατικά ανά 1000 ασθενείς (σπάνια) και δεν υπήρχε μεγαλύτερη εμφάνιση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Με βάση προκαταρκτικά δεδομένα από δύο μελέτες σε ασθενείς με ορθοκολικούς πολύποδες οι οποίοι ελάμβαναν 400 mg celecoxib ημερησίως (βλ λήμμα 5.1) το επιπλέον ποσοστό εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου στα 3 χρόνια σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ήταν 7 περιστατικά ανά 1000 ασθενείς (ασύνηθες). Στις ίδιες μελέτες, το επιπλέον ποσοστό του επακριβώς καθοριζόμενου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου για 400 mg ημερήσιας δόσης (μη συμπεριλαμβανομένων περιστατικών τα οποία ήταν αιμορραγικά ή αγνώστου αιτιολογίας) ήταν 0,5 περιστατικά στα 1000 για 3 έτη (σπάνια). Σε όλες τις περιπτώσεις εγκεφαλικών επεισοδίων δεν υπήρχε αυξημένο ποσοστό εμφάνισης για τη celecoxib σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

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 κυκλοοξυγονάσης-2 (COX-2), 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 θρομβοξανθής B₂ [TxB₂]) σε αυτές τις δόσεις σε υγιείς εθελοντές.

Η κυκλοοξογονάση 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, και την εμφύτευση του γονιμοποιηθέντος ωαρίου, 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 εκλεκτικοί αναστολείς COX-2

μειώνουν το σχηματισμό της συστηματικής (και επομένως πιθανά ενδοθηλιακής) προστακυκλίνης, χωρίς να επηρεάζουν τη θρομβοξάνη των αιμοπεταλίων.

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

Δοσοεξαρτώμενη επίδραση στο σχηματισμό TxB_2 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 της. 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 η celecoxib (100-800 mg ημερησίως) 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 ακετυλοσαλικυλικού οξέος (≤ 325 mg ημερησίως), κυρίως για καρδιαγγειακή προφύλαξη. Για το πρωτεύων 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 στατιστικώς 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 ($>2\text{g/dL}$), 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.

Συνεχιζόμενες κλινικές δοκιμές: Προκαταρκτικές πληροφορίες ασφάλειας από 3 μακροχρόνιες μελέτες που περιλάμβαναν ασθενείς με Σποραδική Αδενωματούδη Πολυποδίαση ή ασθενείς που είχαν προδιάθεση εμφάνισης νόσου Alzheimer και ελάμβαναν celecoxib είναι διαθέσιμες. Σε μία από τις τρεις μελέτες, την APC (Prevention of Sporadic Colorectal Adenomas with Celecoxib), υπήρξε δόσοεξαρτώμενη αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (κυρίως έμφραγμα του μυοκαρδίου, MI) σε δόσεις των 200 mg και 400 mg δύο φορές την ημέρα συγκριτικά με εικονικό φάρμακο. Ο αυξημένος κίνδυνος έγινε ορατός μετά από περίπου 1 έτος θεραπείας. Ο σχετικός κίνδυνος (RR) για το σύνθετο τελικό σημείο (θάνατος από το καρδιαγγειακό, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) ήταν 3,4 (95% CI 1,4 – 8,5) για την υψηλότερη δόση και 2,5 (95% CI 1,0-6,4) για τη χαμηλότερη δόση celecoxib συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Ο απόλυτος κίνδυνος για το σύνθετο τελικό σημείο ήταν 3,0 % για την υψηλότερη δόση της celecoxib, 2,2 % για τη χαμηλότερη δόση της celecoxib και 0,9 % για το εικονικό φάρμακο. Τα προκαταρκτικά δεδομένα από δύο άλλες μακροχρόνιες μελέτες δεν έδειξαν σημαντικά αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο με celecoxib 200 mg δύο φορές ημερησίως και 400 mg άπαξ ημερησίως συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Οι πληροφορίες αυτές θα αναθεωρηθούν όταν θα είναι διαθέσιμα τα τελικά δεδομένα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η celecoxib απορροφάται καλώς, επιτυγχάνοντας κορυφαίες 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 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 ζωής της 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 μητρικό 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 γλυκουρονιδίωση. 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 με γνωστό ανεπαρκή μεταβολισμό μέσω του ενζύμου CYP2C9 θα πρέπει να λαμβάνουν τη θεραπεία 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 απεκάλυψαν την εμφάνιση δοσοεξαρτώμενων 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, γονοτοξικότητας 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 blisters ή blisters αλουμινίου ψυχρής διαμόρφωσης. Συσκευασία των 2, 5, 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

{Ονομασία και διεύθυνση} [Όνομα χώρας στη γλώσσα του κειμένου, αριθμός τηλεφώνου, αριθμοί φαξ, διευθύνσεις ηλεκτρονικού ταχυδρομείου ή ιστοσελίδων]

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Προς συμπλήρωση από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας με τη χορήγηση της Άδειας Κυκλοφορίας]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Προς συμπλήρωση από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας με τη χορήγηση ή την ανανέωση της Άδειας Κυκλοφορίας]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV
ΟΡΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Μέτρα παρακολούθησης που πρέπει να υποβάλει ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

Κατόπιν αιτήματος της CHMP, ο ΚΑΚ συμφώνησε να υποβάλει τα μέτρα παρακολούθησης που παρατίθενται κατωτέρω:

Τομέας	Περιγραφή
Κλινική πτυχή 1	Ο ΚΑΚ δεσμεύεται να διενεργήσει καθολική καρδιαγγειακή μελέτη για την επιβεβαίωση της μακροχρόνιας καρδιαγγειακής ασφάλειας της σελεκοξίμης. Επί πλέον, ο ΚΑΚ δεσμεύεται να συνεχίσει το διάλογο με τον EMEA/CHMP όσον αφορά στον σχεδιασμό της μελέτης
Κλινική πτυχή 2	Υποβολή αναλύσεων αυθόρμητων αναφορών για όλες τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις από την ανάλυση της βάσης δεδομένων RegiSCAR και περαιτέρω συζήτηση των αποτελεσμάτων με τον εισηγητή μετά την υποβολή τους.
Κλινική πτυχή 3	Παροχή τελικών εκθέσεων των μελετών σε πλήρη μορφή, όταν αυτές θα είναι διαθέσιμες, για τις επόμενες μακροχρόνιες δοκιμές APC/Pre-SAP/ADAPT,. Εάν ο ΚΑΚ δεν έχει στη διάθεσή του τις πλήρεις εκθέσεις των μελετών, συμφωνεί να παρέχει δημοσιεύσεις/χειρόγραφα αντί των εκθέσεων των μελετών.
Κλινική πτυχή 4	Ο ΚΑΚ θα συνεχίσει να αναφέρει τη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, στο σύνολό τους, με βάση το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών που προκύπτει από τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, ιδίως τις μακροχρόνιες μελέτες, καθώς και από την εμπειρία που συγκεντρώνεται μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Επίσης θα προβεί σε αλλαγές της ΠΧΠ σύμφωνα με τα πρότυπα των διαδικασιών και της υποβολής εκθέσεων φαρμακοεπαγρύπνησης (ΕΠΠΑ, τροποποίηση τύπου II στο πλαίσιο της Διαδικασίας Αμοιβαίας Αναγνώρισης).
Κλινική πτυχή 5	Ο ΚΑΚ θα παρέχει όλες τις συνεχιζόμενες επιδημιολογικές μελέτες σύμφωνα με τις ενημερώσεις για τις συνεχιζόμενες δραστηριότητες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά (για παράδειγμα, στο πλαίσιο των ΕΠΠΑ για το Celebra). Θα συνεχίσει να γνωστοποιεί όλα τα νέα κλινικά και επιδημιολογικά δεδομένα μέσω δημοσιεύσεων, και όπου είναι δυνατό, σε επιστημονικά συνέδρια. Οι τελικές εκθέσεις των μελετών θα κοινοποιούνται στους αρμοδίους φορείς, μόλις είναι διαθέσιμες.