

LISA I

**RAVIMI NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, RAVIMI TUGEVUSTE, MANUSTAMISVIISI
JA MÜÜGILOA HOIDJATE NIMEKIRI LIIKMESRIIKIDES, NORRAS JA ISLANDIL**

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Manustamisviis
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Austria	Celebrex	100mg	Kapslid	Suukaudne
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Austria	Celebrex	200mg	Kapslid	Suukaudne
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Austria	Solexa	100mg	Kapslid	Suukaudne
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Austria	Solexa	200mg	Kapslid	Suukaudne
Belgia	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgia	Celebrex	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Belgia	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgia	Celebrex	200 mg	Kapslid	Suukaudne

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Manustamisviis
Belgia	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgia	Solexa	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Belgia	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgia	Solexa	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Küpros	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Küpros	Celebrex	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Küpros	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Küpros	Celebrex	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Tšehhi	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH United Kingdom	Celebrex	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Tšehhi	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Ühendkuningriik	Celebrex	200 mg	Kapslid	Suukaudne

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Manustamisviis
Taani	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Taani	Celebra	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Taani	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Taani	Celebra	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Taani	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Taani	Solexa	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Taani	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Taani	Solexa	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Eesti	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Eesti	Celebrex	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Eesti	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Eesti	Celebrex	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Soome	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Soome	Celebra	100mg	Kapslid	Suukaudne
Soome	Pfizer Oy Tietokuja 4	Celebra	200mg	Kapslid	Suukaudne

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Manustamisviis
	00330 Helsinki Soome				
Soome	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Soome	Solexa	100mg	Kapslid	Suukaudne
Soome	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Soome	Solexa	200mg	Kapslid	Suukaudne
Prantsusmaa	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Prantsusmaa	Celebrex	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Prantsusmaa	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Prantsusmaa	Celebrex	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Prantsusmaa	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Prantsusmaa	Solexa	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Prantsusmaa	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Prantsusmaa	Solexa	200 mg	Kapslid	Suukaudne

Liikmesriik	Müügi loa hoidja	Nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Manustamisviis
Saksamaa	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Saksamaa	Celebra	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Saksamaa	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Saksamaa	Celebra	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Saksamaa	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Saksamaa	Celebrex	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Saksamaa	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Saksamaa	Celebrex	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Kreeka	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Kreeka	Celebrex	100mg	Kapslid	Suukaudne
Kreeka	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Kreeka	Celebrex	200mg	Kapslid	Suukaudne
Kreeka	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Kreeka	Aclarex	100mg	Kapslid	Suukaudne

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Manustamisviis
Kreeka	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Kreeka	Aclarex	200mg	Kapslid	Suukaudne
Ungari	Pfizer Kft. Alkotás utca 53. MOM Park "F" Épület H-1123 Budapest Ungari	Celebrex	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Taani	Celebra	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Taani	Celebra	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Iirimaa	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Iirimaa	Celebrex	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Iirimaa	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Iirimaa	Celebrex	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Iirimaa	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Iirimaa	Solexa	100 mg	Kapslid	Suukaudne

Liikmesriik	Müügi loa hoidja	Nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Manustamisviis
Iirimaa	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Iirimaa	Solexa	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Itaalia	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Itaalia	Artilog	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Itaalia	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Itaalia	Artilog	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Itaalia	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Itaalia	Artrid	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Itaalia	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Itaalia	Artrid	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Itaalia	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Itaalia	Solexa	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Itaalia	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Itaalia	Solexa	200 mg	Kapslid	Suukaudne

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Manustamisviis
Itaalia	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Itaalia	Celebrex	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Itaalia	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Itaalia	Celebrex	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Läti	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Inglismaa	Celebrex	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Läti	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Inglismaa	Celebrex	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Leedu	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Leedu	Celebrex	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Leedu	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Leedu	Celebrex	200 mg	Kapslid	Suukaudne

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Manustamisviis
Luksemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgia	Celebrex	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Luksemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgia	Celebrex	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Luksemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgia	Solexa	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Luksemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgia	Solexa	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Malta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Kreeka	Celebrex	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Malta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Kreeka	Celebrex	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Norra	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norra	Celebra	100 mg	Kapslid	Suukaudne

Liikmesriik	Müügiiloa hoidja	Nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Manustamisviis
Norra	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norra	Celebra	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Poola	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Ühendkuningriik	Celebrex	100mg	Kapslid	Suukaudne
Poola	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Ühendkuningriik	Celebrex	200mg	Kapslid	Suukaudne
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugal	Celebrex	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugal	Celebrex	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Portugal	Lab. Medinfar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugal	Solexa	100 mg	Kapslid	Suukaudne

Liikmesriik	Müügiloo hoidja	Nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Manustamisviis
Portugal	Lab. Medinfar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugal	Solexa	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Slovakkia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Ühendkuningriik	Celebrex	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Slovakkia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Ühendkuningriik	Celebrex	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Sloveenia	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luksemburg	Celebrex	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Sloveenia	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luksemburg	Celebrex	200 mg	Kapslid	Suukaudne

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Manustamisviis
Hispaania	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Hispaania	Celebrex	100mg	Kapslid	Suukaudne
Hispaania	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Hispaania	Artilog	100mg	Kapslid	Suukaudne
Hispaania	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Hispaania	Celebrex	200mg	Kapslid	Suukaudne
Hispaania	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Hispaania	Artilog	200mg	Kapslid	Suukaudne

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Manustamisviis
Rootsi	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Rootsi	Celebra	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Rootsi	Pharmacia AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Rootsi	Celebra	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Rootsi	Pharmacia AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Rootsi	Solexa	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Rootsi	Pharmacia AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Rootsi	Solexa	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Rootsi	Pharmacia AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Rootsi	Celora	100 mg	Kapslid	Suukaudne

Liikmesriik	Müügiloo hoidja	Nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Manustamisviis
Rootsi	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Rootsi	Celora	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Rootsi	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Rootsi	Aclarix	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Rootsi	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Rootsi	Aclarix	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Holland	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Holland	Celebrex	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Holland	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Holland	Celebrex	200 mg	Kapslid	Suukaudne

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Manustamisviis
Holland	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Holland	Solexa	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Holland	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Holland	Solexa	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Ühendkuningriik	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Ühendkuningriik	Celebrex	100 mg	Kapslid	Suukaudne
Ühendkuningriik	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Ühendkuningriik	Celebrex	200 mg	Kapslid	Suukaudne
Ühendkuningriik	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Ühendkuningriik	Solexa	100 mg	Kapslid	Suukaudne

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Manustamisviis
Ühendkuningriik	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Ühendkuningriik	Solexa	200 mg	Kapslid	Suukaudne

II LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI POOLT ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE MUUTMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED MÜÜGILOA MUUTMISEKS

2004. aasta septembris teatas rofekoksiibi (selektiivne Cox-2 inhibiitor) müügiloo hoidja Euroopa Raviametile (EMA-le), et uue kliinilise uuringu (APPROVe) andmetest rofekoksiibi kohta on ilmnenud trombootiliste kardiovaskulaarsete juhtude risk. Nende andmete tulemusena kõrvaldas müügiloo hoidja Vioxx'i (rofekoksiib) 30. septembril 2004 müügilt kogu maailmas ning tõstas küsimus teiste Cox-2 inhibiitorite kardiovaskulaarse ohutuse kohta.

Pärast arutelusid inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee 2004. aasta oktoobri plenaaristungil soovitas Euroopa Komisjon rakendada sellele rahvatervise probleemile kardiovaskulaarse ohutuse kõigi aspektide osas, sealhulgas trombootilised nähud ning südame- ja neeruhaiged, ühenduse esildiste sätet vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 31 koos muudatustega, mis puudutavad mittesentraalses korras müügiloo saanud ravimeid, mis sisaldavad tselekoksiibi, etorikoksiibi ja lumirakoksiibi, ning läbivaatamiskorda vastavalt nõukogu määruse (EMÜ) nr 2309/93 artiklile 18 koos muudatustega, mis puudutavad tsentraalses korras müügiloo saanud ravimeid, mis sisaldavad tselekoksiibi (Onsenal), parekoksiibi (Dynastat/Rayzon) ja valdekoksiibi (Bextra/Valdyn), mis algatati 2004. aasta novembris.

Inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee 2005. aasta veebruari koosolekul toimus arutelu kardiovaskulaarse ohutuse teemal. Inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee leidis, et kardiovaskulaarset ohutust silmas pidades on vajalik kehtestada kiireloomuline ohutuspiirang, lisades uued vastunäidustused ravimi omaduste kokkuvõttesse ja tõsta tugevamalt esile selles sisalduvaid hoiatusi ja teavet kõrvaltoimete osas. See kiireloomuline ohutuspiirang algatati 16. veebruaril 2005 ja vormistati lõplikult 17. veebruaril 2005.

7. aprillil 2005 palusid USA Toidu- ja Raviamet (FDA) ja EMA Pfizeril Bextra (valdekoksiib) turult vabatahtlikult kõrvaldada ning Pfizer nõustus peatama Bextra müügi ja turustamise kogu maailmas kuni seoses andmetega raskete nahareaktsioonide esinemisest algatunud ravimi kasulikkuse ja riski ebasoodsat suhet puudutavate arutelude lõppemiseni.

20. aprilli 2005 ärakuulamisel esitas Pfizer andmed raskete nahareaktsioonide kohta seoses valdekoksiibiga.

Pärast Euroopa Komisjoni taotlust laiendati ravimiklassi käimasoleva läbivaatuse ulatust lisaks kardiovaskulaarse ohutuse aspektidele ka raskete nahareaktsioonide hindamisele.

Ajavahemikul 2004. aasta novembrist 2005. aasta juunini andis müügiloo hoidja inimtervishoiu kasutatavate ravimite komiteele suuliselt selgitusi tselekoksiibi kardiovaskulaarse ja nahaohutuse aspektide kohta 18. jaanuaril, 15. veebruaril ja 25. mail 2005.

23. juunil 2005 jõudis inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee alljärgnevale järeldusele.

- Olles hinnanud:
 - kliinilise uuringu APPROVe tulemusena rofekoksiibi kohta esitatud uusi andmeid, mis näitavad trombootiliste kardiovaskulaarsete juhtude riski;
 - uuringu APC (adenoomi ennetamine tselekoksiibi abil) tulemusena tselekoksiibi kohta esitatud andmeid, mis näitasid annusega seotud raskete kardiovaskulaarsete juhtude riski suurenemist;
 - uuringute CABG (koronaararteri šuntimine) ja CABG II tulemusena valdekoksiibi ja parekoksiibi kohta esitatud andmeid, mis näitavad raskete kardiovaskulaarsete trombooside nähtude suuremat sagedust parekoksiibi/valdekoksiibiga ravitud patsientide rühmas võrreldes nendega, kellele manustati platseebot;
 - uuringu EDGE tulemusena etorikoksiibi kohta esitatud andmeid ja muude kliiniliste uuringute ühendatud analüüsitulemusi, mis viitavad suuremale tromboosi riskile kui naprokseeni puhul;

- uuringu Target tulemusena lumirakoksiibi kohta esitatud andmeid, mis viitavad tromboosinähtude (eriti südamelihase infarkti) sageduse kergele tõusule võrreldes naprokseeniga,

on ilmne, et kõik kättesaadavad andmed näitavad kogu Cox-2 inhibiitorite klassi puhul kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete riski suurenemist, ning komitee leidis, et ravimi kasutamise kestuse ja annuse ning kardiovaskulaarse reaktsiooni tekkimise tõenäosuse vahel on olemas seos.

- Pärast raskeid nahareaktsioone käsitlevate andmete hindamist seostatakse tselekoksiibi väga harva esinevate raskete nahareaktsioonidega, mida tõestavad kliinilised uuringud ja müügiloo väljastamise järgne järelevalve, kusjuures selle analüüsi tulemusena tuvastati mitmed riskitegurid, mis tselekoksiibi puhul niisuguseid raskeid nahareaktsioone põhjustavad.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee kinnitas muutused, mis olid tooteinfosse sisse viidud juba mais 2005 veebruarikuise ohutuspiirangu alusel vastu võetud II tüüpi muudatuse kaudu, ning taotles edasiste muutuste tegemist.

Kardiovaskulaarseid juhte puudutavad tooteinfo muudatused on lühidalt järgmised:

- lisada märge, et selektiivse Cox-2 inhibiitori väljakirjutamise otsuses tuleks lähtuda konkreetse patsiendi üldriskide hinnangust;
- lisada märge, et ravimi ordineerija peaks määrama väikseima efektiivse annuse võimalikult lühikeseks perioodiks ning vajadust valuvaigisti järele tuleks sagedasti ümber hinnata;
- lisada vastunäidustused *diagnoositud südame isheemiatõbi ja/või südame-veresoonkonna haigus ning perifeersete arterite haigus*;
- lisada lühiteave PreSAP (tselekoksiibi (SC-58635) efektiivsus ja ohutus kolorektaalsete sporaadiliste adenomatoidsete polüüpide ennetamisel) ja APC (sporaadiliste kolorektaalsete adenoomide ennetamine tselekoksiibi abil) uuringust saadud kardiovaskulaarandmete osas, esitades täpsema sõnastuse kardiovaskulaarsete riskirühmade kohta;
- lisada hoiatus südamehaiguse riskiteguritega, näiteks hüpertensiooni, hüperlipideemiat (kõrge kolesteroolitase), diabeeti põdevatele ja või suitsetavatele patsientidele;
- lisada hoiatus ravimi ordineerijatele, et nad kaaluksid ravi katkestamist, kui mõne mainitud elundisüsteemi talitus patsiendil ravi käigus halveneb;
- lisada hoiatus ravimi ordineerijatele kutsumaks neid üles suhtuma ettevaatusega mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite väljakirjutamisse kombinatsioonis ACE inhibiitoritega või angiotensiin-II retseptorite antagonistidega sisaldavate mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite väljakirjutamisse ettevaatusega.

Nahareaktsioone puudutavad tooteinfo muudatused on lühidalt järgmised:

- lisada hoiatus, et nahareaktsioonid algavad enamikul juhtudel esimesel ravikuul;
- lisada hoiatus patsientidele, kellel on varem esinenud ravimite suhtes allergiat;
- tõsta tugevamalt esile hoiatus, milles rõhutatakse, et tselekoksiibiga on nüüdseks esinenud fataalseid raskeid nahareaktsioone;
- lisada ravi katkestamiseks alust andvate nahareaktsioonide esimeste tundemärkide üksikasjalikum kirjeldus.

MÜÜGILOA MUUTMISE ALUSED

Arvestades, et inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee

- on arvamusel, et tselekoksiibi sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on kokkulepitud näidustuste puhul jätkuvalt soodne ning arvestades muutusi ravimi omaduste kokkuvõttes (lisatud inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee arvamuse lisana III) tuleks müügiload säilitada,
- otsustas, et kardiovaskulaarset ohutust ja raskeid nahareaktsioone tuleks pidevalt hoolikalt jälgida ja hinnata,
- soovitas käivitada pikaajalise uuringu vaatlemaks tselekoksiibi ohutust võrreldes mitteselektiivsete mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega,
- soovitas rakendada tselekoksiibi ohutuse edasiseks täiendavaks uurimiseks järelmeetmeid.

LISA III

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Märkus: Käesolev ravimi omaduste kokkuvõte (SPC) moodustas vastavalt artiklile 31 tselekoksiibi sisaldavaid ravimeid puudutava esildise kohta tehtud komisjoni otsuse lisa. See tekst kehtis sel ajal.

Peale komisjoni otsust ajakohastavad liikmesriikide pädevad ametivõimud vajadusel toote informatsiooni. Seega ei pruugi käesolev ravimi omaduste kokkuvõte (SPC) tingimata kajastada praegust teksti.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

{Ravimi väljamõeldud nimetus, vt Lisa I} 100 mg kapslid
{Ravimi väljamõeldud nimetus, vt Lisa I} 200 mg kapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kapslid sisaldavad 100 mg või 200 mg tselekoksiibi.
INN. Celecoxibum
Abiained vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kapslid.
Läbipaistmatud valged kahe sinise ribaga kapslid tähistusega 7767 ja 100 (Ravimi väljamõeldud nimetus 100 mg).
Läbipaistmatud valged kahe kuldse ribaga kapslid tähistusega 7767 ja 200 (Ravimi väljamõeldud nimetus 200 mg).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Osteoartroosi ja reumatoidartriidi sümptomaatiline ravi.

Selektiivse COX-2 inhibiitori väljakirjutamise üle otsustades tuleb hinnata patsiendi kõiki riskifaktoreid (vt lõigud 4.3, 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kuna tselekoksiibist tingitud kardiovaskulaarsed riskid võivad olla suuremad kõrgema annuse ja pikema ravi puhul, tuleb kasutada väikseimat toimivat päevaannust võimalikult lühikest aega. Patsiendi sümptomaatilise ravi vajadust ning ravivastust tuleb regulaarselt hinnata, eriti osteoartroosiga patsientidel (4.3, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Osteoartroos: tavaline soovitatav ööpäevane annus on 200 mg võetuna kas üks kord ööpäevas või jagatuna kaheks üksikannuseks. Patsientidel, kellel nimetatud annus ei taga vaevuste piisavat leevenemist, võib vajadusel kasutada ka annust 200 mg kaks korda ööpäevas. Kui kahe nädala jooksul ei ilmne ravist saadav kasu, tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi.

Reumatoidartriit: soovitatav ööpäevane algannus on 200 mg jagatuna kaheks üksikannuseks. Vajadusel võib annust hiljem suurendada annuseni 200 mg kaks korda ööpäevas. Kui kahe nädala pärast ei suurene ravist saadav kasu, tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi.

Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus mõlemal näidustusel on 400 mg.

{Ravimi väljamõeldud nimetus} kapsleid võib võtta kas koos toiduga või ilma.

Eakad patsiendid (>65 aastased): nagu nooremate täiskasvanute puhul, tuleb ravi alustada annusega 200 mg ööpäevas. Vajadusel võib ööpäevast annust hiljem suurendada annuseni 200 mg kaks korda ööpäevas. Erilise ettevaatusega tuleb ravida eakaid patsiente, kellel kehamass on alla 50 kg (vt lõike 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid: Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (seerumi albumiinisaldus 25...35 g/l) tuleb ravi alustada poole väiksema annusega, kui on normaalse maksafunktsiooniga patsientidele soovitatav annus. Ravikogemus sellistel patsientidel piirub maksatsirroosi põdevate haigetega (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid: Tselekoksiibi kasutamiskogemus kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel on üsna piiratud, mistõttu tuleb selliseid patsiente ravida ettevaatusega (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Kasutamine lastel: Tselekoksiibi kasutamine lastel ei ole näidustatud.

4.3 Vastunäidustused

Teadaolev ülitundlikkus tselekoksiibi või ravimi mis tahes abiaine(te) suhtes (vt lõik 6.1).

Teadaolev ülitundlikkus sulfoonamiidide suhtes.

Aktiivne peptiline haavand või seedetrakti verejooks.

Patsiendid, kellel on atsetüülsalitsüülhappe või MSPVA, sealhulgas COX-2 (tsüklooksügenaas-2) inhibiitorite võtmise järgselt esinenud astma, äge riniit, ninapolüübid, angioneurootiline turse, urtikaaria või muud allergilised reaktsioonid.

Rasedad ja fertiilses eas naised, välja arvatud juhul, kui kasutatakse mõnda tõhusat rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.5). Uuringud kahel loomaliigil on näidanud, et tselekoksiib võib põhjustada kaasasündinud väärarenguid (vt lõigud 4.6 ja 5.3). Võimalik risk inimesel ei ole teada, kuid seda ei saa välistada.

Rinnaga toitmine (vt lõik 4.6 ja 5.3).

Raske maksapuudulikkus (seerumi albumiinisaldus <25 g/l või Child-Pugh =10).

Patsiendid, kellel kreatiniini kliirens on hinnanguliselt <30 ml/min.

Põletikulised soolehaigused.

Südame paispuudulikkus (NYHA II-IV).

Südame isheemiatõbi, perifeersete arterite haigus ja/või tserebrovaskulaarne haigus.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tselekoksiibiga ravitud patsientidel on esinenud seedetrakti ülaosa perforatsioone, haavandeid või verejookse, millest mõned on olnud letaalse lõppega. Tselekoksiibi kasutamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on suurim risk MSPVA-tega seotud gastrointestinaalsete kõrvaltoimete tekkeks: eakad patsiendid; patsiendid, kes kasutavad samaaegselt mõnda teist MSPVA-d või atsetüülsalitsüülhapet; ning patsiendid, kellel esineb anamneesis varasem seedetrakti haigus, nagu seedetrakti haavand või seedetrakti verejooks.

Tselekoksiibi kasutamisel koos atsetüülsalitsüülhappega (ka väikestes annustes) suureneb veelgi gastrointestinaalsete kõrvaltoimete (seedetraktihaavand või muud seedetrakti tüsistused) tekkerisk. Pikaajalistes kliinilistes uuringutes ei ole leitud olulist erinevust gastrointestinaalses ohutuses, kui koos kasutatakse selektiivseid COX-2 inhibiitoreid ja atsetüülsalitsüülhapet või MSPVA-t ja atsetüülsalitsüülhapet (vt lõik 5.1).

Tõsiste kardiovaskulaarsete juhtude (peamiselt müokardiinfarkti) esinemissageduse suurenemist võrreldes platseeboga on leitud pikaajalises platseebokontrollitud uuringus isikutel, kellel olid

sporaadilised adenomatoossed polüübid, mida raviti tselekoksiibiga ööpäevases annuses 200 mg kaks korda ööpäevas ja 400 mg kaks korda ööpäevas (vt lõiku 5.1).

Et kardiovaskulaarne risk võib olla suurem tselekoksiibi suurema annuse ja ravi pikema kestuse puhul, peab ravi olema võimalikult lühiajaline ja kasutada tuleb väikseimat efektiivset ööpäevast annust. Sümptomaatilise ravi vajadust ja ravivastust tuleb regulaarselt hinnata, eriti osteoartrroosiga patsientidel (vt lõik 4.2, 4.3, , 4.8 ja 5.1).

Tselekoksiibravi määramist tuleb hoolikalt kaaluda neil patsientidel, kel esinevad kardiovaskulaarsete sündmuste olulised riskifaktorid (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, suhkurtõbi, suitsetamine) (vt lõik 5.1).

Selektiivsed COX-2 inhibiitorid ei asenda atsetüülalatsüülhapet kardiovaskulaarsete trombembooliliste haiguste profülaktikas, sest neil puudub toime trombotsüütide agregatsioonile. Seetõttu ei tohi antitrombootilist ravi katkestada (vt lõik 5.1).

Nii nagu teiste prostaglandiinide sünteesi pärssivate ravimite korral, on ka tselekoksiibi kasutataval patsientidel täheldatud vedelikupeetust ja turseid. Seetõttu tuleb südamepuudulikkuse, südame vasema vatsakese funktsioonihäire või hüpertensiooni korral ja mis tahes muu geneesiga tursetega patsientidel tselekoksiibi kasutamisel olla ettevaatlik, sest prostaglandiinide sünteesi pärssimine võib endaga kaasa tuua neerufunktsiooni halvenemise ja vedelikupeetuse. Ettevaatlik tuleb olla ka samaaegset diureetilist ravi saavatel või mõnel muul põhjusel hüповoleemiast ohustatud patsientidega.

Neeru- või maksafunktsiooni kahjustusest ja südamefunktsiooni häiretest on eelkõige ohustatud eakad patsiendid ja seetõttu tuleb neid ravi ajal hoolikalt jälgida.

Tselekoksiibiga läbi viidud kliinilistes uuringutes on leitud samasuguseid toimeid neerudele kui muude sarnaste MSPVA-te puhul.

Kui patsientidel ravi ajal mõneilal nimetatud organsüsteemi funktsioonid halvenevad, siis tuleb kasutusele võtta sobivad meetmed ja kaaluda tselekoksiibi ravi lõpetamist.

Tselekoksiib inhibeerib CYP2D6 ensüümi. Ehkki tselekoksiib ei ole nimetatud ensüümi eriti tugev inhibiitor, võib tselekoksiibi kasutamisel osutada vajalikuks teiste samaaegselt kasutatavate CYP2D6 poolt metaboliseeritavate ravimite annuse vähendamine (vt lõik 4.5).

Patsiente, kes teadaolevalt on CYP2C9 ensüümi poolt metaboliseeritavate ravimite aeglased metaboliseerijad, tuleb ravida ettevaatusega (vt lõik 5.2).

Tselekoksiibi kasutamisel on teatatud rasketest väga harva esinevatest nahareaktsioonidest (mõned neist on olnud fataalsed) nagu eksfoliatiivne dermatiit, Stevens-Johnsoni sündroom ja epidermise toksiline nekrolüüs (vt lõik 4.8). Patsientidel on nende reaktsioonide tekkerisk kõige suurem ravikuuri alguses. Enamusel juhtudest on reaktsioon alanud ravi esimesel kuul. Tselekoksiibiga ravitud patsientidel on täheldatud raskeid ülitundlikkusreaktsioone nagu anafülaksia ja angioödeem (vt lõik 4.8). Patsientidel, kellel on teadaolev ülitundlikkus sulfoonamiidide suhtes, võib olla suurem oht raskete ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks (vt lõik 4.3). Esimeste nahalööbe, limaskesta kahjustuste või ükskõik milliste teiste ülitundlikkusnähtude ilmnemisel tuleb tselekoksiibravi katkestada.

Tselekoksiib võib varjata palavikku ja muid põletikunähte.

Samaaegselt koos tselekoksiibiga varfariini kasutataval patsientidel on täheldatud tõsiseid verejookse. Seetõttu tuleb tselekoksiibi ja varfariini ning teiste suukaudsete antikoagulantide samaaegsesse kasutamisse suhtuda ettevaatusega (vt lõik 4.5).

(Ravimi väljamõeldud nimetus) 100 mg ja 200 mg kapslid sisaldavad laktoosi (vastavalt 149,7 mg ja 49,8 mg). Patsiendid, kellel on tegemist selliste harvaesinevate pärilike haigustega nagu galaktoosi talumatus, Lapp'i laktaasi defitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi antud ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Samaaegselt tselekoksiibi ja varfariini või muid antikoagulante kasutavatel patsientidel tuleb jälgida verehüübivuse näitajaid, seda eelkõige esimestel päevadel pärast ravi alustamist tselekoksiibiga või tselekoksiibiannuse muutmist, sest nimetatud patsientidel on suurem risk verejooksude tekkeks. Seetõttu tuleb suukaudseid antikoagulante saavatel patsientidel hoolikalt jälgida protrombiini aega (INR), seda eelkõige esimestel päevadel pärast ravi alustamist tselekoksiibiga või tselekoksiibiannuse muutmist (vt lõik 4.4). Protrombiiniaja pikenemisega seoses on täheldatud verejooksu (mõnel juhul letaalse lõppega), seda eelkõige eakatel samaaegselt tselekoksiibi ja varfariini kasutanud patsientidel.

MSPVA-d võivad nõrgendada diureetikumide ja hüpertensioonivastaste ravimite toimet. MSPVA-te puhul võib mõnedel neerufunktsiooni häirega patsientidel (nt vedelikupuudusega või eakad patsiendid) suurenedagi ägeda neerupuudulikkuse tekkerisk (neerupuudulikkus on tavaliselt pöörduv), kui AKE inhibiitoreid või angiotensiin II retseptori antagonistide kombineeritakse MSPVA-tega, sealhulgas tselekoksiibiga. Seetõttu tuleb selliseid kombinatsioone manustada ettevaatusega, eriti eakatele patsientidele. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud ja neerufunktsiooni tuleb jälgida kaasuva ravi alustamisel ning seejärel perioodiliselt.

MSPVA-te ja tsüklosporiini või takroliimuse samaaegsel kasutamisel on täheldatud tsüklosporiini ja takroliimuse nefrotoksilise toime tugevnemist. Kui tselekoksiibi kasutatakse samaaegselt koos mõnega eelpool nimetatud ravimeist, tuleb hoolikalt jälgida patsiendi neerufunktsiooni.

Tselekoksiibi võib kasutada samaaegselt koos atsetüülsalitsüülhappe väikeste annustega, samas ei asenda tselekoksiib atsetüülsalitsüülhapet tromboosi profülaktikas. Nagu ka teiste MSPVA-te puhul, täheldati tselekoksiibiga läbi viidud uuringutes samaaegselt tselekoksiibi ja väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet kasutanud patsientidel seedetrakti haavandite või muude seedetraktiga seotud tüsistuste tekkeriski suurenemist võrreldes ainult tselekoksiibi kasutanud patsientidega (vt lõik 5.1).

Farmakokineetilised koostoimed

Tselekoksiibi mõju teistele ravimitele

Tselekoksiib on ensüüm CYP2D6 inhibiitor. Ravi ajal tselekoksiibiga suurenes CYP2D6 substraadi dekstrometorfaani plasmakontsentratsioon 136% võrra. CYP2D6 substraatide plasmakontsentratsioon võib suurenedagi, kui neid kasutada samaaegselt koos tselekoksiibiga. CYP2D6 poolt metaboliseeritavateks ravimiteks on näiteks antidepressandid (tritsüklilised antidepressandid ja serotoniini tagasihaarde inhibiitorid), neuroleptikumid, antiarütmikumid jt. Ravi alustamisel tselekoksiibiga või tselekoksiibi kasutamise lõpetamisel võib osutada vajalikuks eelpool nimetatud ravimite annuse vastavalt kas vähendamine või suurendamine.

In vitro uuringutes on leitud, et tselekoksiib võib mõnevõrra inhibeerida ka CYP2C19 poolt katalüüsivat metabolismi. Antud *in vitro* leiu kliiniline tähendus ei ole selge. CYP2C19 poolt metaboliseeritavateks ravimiteks on näiteks diasepaam, tsitalopraam ja imipramiin.

Koostoimeuuringus ei leitud tselekoksiibil kliiniliselt olulist mõju suukaudsete rasestumisvastaste preparaatide (1 mg noretisterooni/35 µg etinüülöstradioli) farmakokineetikale.

Ei ole leitud, et tselekoksiibil oleks kliiniliselt oluline mõju tolbutamiidi (CYP2C9 substraat) või glibenklamiidi farmakokineetikale.

Reumatoidartriidihaigete puhul ei ole tselekoksiibil leitud statistiliselt olulist mõju reumatoidartriidi raviks manustatud metotreksaadi farmakokineetikale (plasma- ja renaalsele kliirensile). Siiski tuleb metotreksaadi ja tselekoksiibi samaaegsel kasutamisel arvestada metotreksaadist tuleneva toksilisusega ja patsienti hoolikalt jälgida.

Tervetel vabatahtlikel täheldati tselekoksiibi (annuses 200 mg kaks korda ööpäevas) ja liitiumi (annuses 450 mg kaks korda ööpäevas) samaaegsel manustamisel liitiumi keskmise maksimaalse

plasmakontsentratsiooni (C_{max}) 16%-list ja keskmise kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) 18%-list suurenemist. Seetõttu tuleb liitiumravi saavaid patsiente kaasuva tselekoksiibravi alustamisel või lõpetamisel hoolikalt jälgida.

Teiste ravimite mõju tselekoksiibile

Et tselekoksiibi metaboliseeritakse peamiselt ensüüm CYP2C9 poolt, siis tuleb tselekoksiibiannust poole võrra vähendada, kui seda kasutatakse samaaegselt koos flukonasooliga. Tselekoksiibi 200 mg üksikannuse ja tugeva CYP2C9 ensüümsüsteemi inhibiitori flukonasooli 200 mg üksikannuse samaaegsel manustamisel täheldati tselekoksiibi C_{max} -i 60%-list ja AUC 130%-list suurenemist. CYP2C9 indutseerivate ravimite (näiteks rifampitsiin, karbamasepiin ja barbituraadid) samaaegsel kasutamisel koos tselekoksiibiga võib tselekoksiibi plasmakontsentratsioon väheneda.

Ei ole leitud, et ketokonasool või antatsiidid mõjutaks tselekoksiibi farmakokineetikat.

4.6 Rasedus ja imetamine

Tselekoksiibi kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad kliinilised andmed. Loomkatsetes rottidel ja küülikutel on tselekoksiibi manustamisel täheldatud reproduktsioonitoksilisust, sealhulgas kaasasündinud väärarenguid (vt lõigud 4.3 ja 5.3). Võimalik risk inimesel ei ole teada, kuid seda ei saa välistada. Tselekoksiib – nagu ka teised prostaglandiinide sünteesi inhibeerivad ravimid – võib põhjustada emakainertsust ja loote arterioosjuha enneaegset sulgumist raseduse kolmandas trimestris. Tselekoksiib on raseduse või raseduse kahtluse korral vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Kui naine rasestub tselekoksiibravi ajal, tuleb tselekoksiibi kasutamine lõpetada.

Ei ole teada, kas tselekoksiib eritub inimese rinnapiima või mitte. Imetavatel rottidel on tselekoksiibi rinnapiimas leitud samas kontsentratsioonis kui vereplasmas. Tselekoksiibi kasutamise ajal ei tohi last imetada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiendid, kes tselekoksiibi kasutamise ajal kannatavad pearingluse, vertiigo või unisuse käes, peaksid hoiduma autojuhtimisest ja liikuvate masinatega töötamisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Kontrollitud kliinilistes uuringutes on tselekoksiibiga ravitud ligikaudu 7400 patsienti, neist umbes 2300 enam kui ühe aasta vältel. Allpool toodud kõrvaltoimeid on täheldatud kokku 12-nes platseebo- ja/või aktiivravikontrolliga kliinilises uuringus. Ära on toodud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus oli võrdne või suurem kui platseebogrupis. Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 7,1% tselekoksiibi ja 6,1% platseebot saanud patsientidest.

Turustamisjärgsest kogemusest > 70 miljonilt ravitud patsiendilt saadud teated täiendavate kõrvaltoimete kohta hõlmavad peavalu, iiveldust ja artralgiat. Reaktsioonid, mille esinemissagedus on väga harv, on toodud allpool kaldkirjas.

[Väga sage (>1/10), sage (>1/100... <1/10), aeg-ajalt (>1/1000... <1/100), harv (>1/10000... <1/1000) ja väga harv (<1/10000), sealhulgas üksikjuhud].

Infektsioonid ja infestatsioonid

Sage: sinusiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid.

Aeg-ajalt: kuseteede infektsioon.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: aneemia.

Harv: trombotsütopeenia.

Väga harv: pantsütopeenia.

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: tõsine allergiline reaktsioon, anafülaktiline šokk.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt: hüperkaleemia.

Psühhiaatrilised häired

Sage: unetus.

Aeg-ajalt: ärevus, depressioon, väsimus.

Väga harv: segasusseisund, hallutsinatsioonid.

Närvisüsteemi häired

Sage: pearinglus.

Aeg-ajalt: ähmane nägemine, liigne lihaspingsus, paresteesia.

Harv: ataksia, maitsetundlikkuse muutused.

Väga harv: epilepsia ägenemine, aseptiline meningiit, maitsetundetus, haistmisvõimetus.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: kohin kõrvus

Väga harv: kuulmise nõrgenemine.

Südame häired

Aeg-ajalt: müokardiinfarkt*, südamepuudulikkus, südamepekslemine

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: hüpertensioon, hüpertensiooni süvenemine.

Harv: isheemiline insult*

Väga harv: vaskuliit.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: farüingiit, riniit.

Aeg-ajalt: köha, õhupuudustunne.

Väga harv: bronhospasm.

Seedetrakti häired

Sage: kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia, kõhupuhitus.

Aeg-ajalt: kõhukinnisus, röhitsused, gastriit, stomatiit, oksendamise, seedetrakti põletiku ägenemine.

Harv: kaksteistsõrmiku-, mao-, söögitoru-, soole ja käärsoolehaavandid, düsfaagia, sooleperforatsioon, ösofagiit, veriöö.

Väga harv: seedetrakti verejooks, äge pankreatiit, koliit/koliidi ägenemine.

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: maksafunktsiooni häired.

Väga harv: hepatiit, ikterus, maksapuudulikkus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: lööve.

Aeg-ajalt: nõgeslööve.

Harv: alopeetsia, fotosensitiivsus.

Väga harv: angioödeem, eksfoliativne dermatiit, multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, epidermaalne nekroliis.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: jalakrambid.

Väga harv: müosiit.

Neerude ja kuseteede häired

Väga harv: äge neerupuudulikkus, interstitsiaalne nefriit.

Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärme häired

Väga harv: TTa menstruatsioonihäire.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: perifeersed tursed/vedelikupeetus.

Uuringud

Aeg-ajalt: SGOT ja SGPT aktiivsuse suurenemine seerumis, seerumi kreatiniini ja jääklämmastiku sisalduse suurenemine.

*Osteoartriidi ja reumatoidartriidiga patsientidel läbi viidud kahekümnest platseeboga kontrollitud kaks nädalat kuni üks aasta kestnud uuringutest saadud andmete ühisel analüüsimisel oli müokardiinfarkti esinemissagedus tselekoksiibiga annustes 200 või 400 mg ööpäevas ravitud patsientidel võrreldes platseeboga 0,7 juhtu 1000 patsiendi kohta (harv) ja insuldi esinemissagedus ei erinenud platseebost.

Kahest läbi viidud uuringust kolorektaalpolüüpidega patsientidel, keda raviti tselekoksiibiga annuses 400 mg ööpäevas (vt lõik 5.1), oli ühe uuringu andmete põhjal oli müokardiinfarkti esinemissagedus kolme aasta jooksul võrreldes platseeborühmaga 7 juhtu 1000 patsiendi kohta (aeg-ajalt). Samas uuringus diagnoositi kindlalt isheemilise insuldi esinemissageduseks 0,5 juhtu 1000 patsiendi kohta (harv) kolme aasta jooksul ööpäevase annusega 400 mg (ei hõlma hemorraagia või teadmata etioloogiaga juhte). Kõikide insultide puhul ei olnud juhtude esinemissagedus tselekoksiibiga ravitud patsientidel suurenenud võrreldes platseeboga.

4.9 Üleannustamine

Tselekoksiibi üleannustamise juhte ei ole kirjeldatud. Tervetele vabatahtlikele on üheksa ööpäeva vältel manustatud tselekoksiibi üksikannusena kuni 1200 mg üks kord ööpäevas ja korduva annusena kuni 1200 mg kaks korda ööpäevas, ilma et oleks täheldatud kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid. Tselekoksiibi üleannustamise kahtlusel tuleb rakendada vastavaid toetavaid ravivõtteid nagu näiteks maoloputust, kliinilist jälgimist ja vajadusel sümptomaatilist ravi. Kõrge seonduvuse tõttu plasmavalkudega ei ole dialüüs tselekoksiibi eemaldamisel verest eriti efektiivne.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: koksiibid

ATC kood: M01AH01

Kliinilises praktikas kasutatavas annusevahemikus (200...400 mg ööpäevas) on tselekoksiib suukaudne tsüklooksügenaas-2 (COX-2) selektiivne inhibiitor. Nimetatud annusevahemikus ei ole tervetel vabatahtlikel täheldatud statistiliselt olulist tsüklooksügenaas-1 (COX-1) inhibeerimist (hinnatuna tromboksaan B₂ [TxB₂] moodustumise *ex vivo* inhibeerimise alusel).

Ensüüm tsüklooksügenaas vastutab prostaglandiinide moodustumise eest. On teada kaks tsüklooksügenaasi isovormi: COX-1 ja COX-2. COX-2 on tsüklooksügenaasi isovorm, mida – nagu uuringud on näidanud – indutseerivad põletikulised stiimulid ja mida peetakse eelkõige vastutavaks valu, põletiku ja palaviku prostanoidsete mediaatorite sünteesi eest. COX-2 on arvatavasti seotud ka ovulatsiooni, viljastatud munaraku implantatsiooni ja arterioosjuha sulgumisega, neerufunktsiooni regulatsiooniga ja mitmete kesknärvisüsteemi funktsioonidega (palaviku induksioon, valutundlikkus ja kognitiivsed funktsioonid). Samuti võib COX-2 omada tähtsust ka haavandi paranemises. COX-2 on

tuvastatud inimesel maohaavandeid ümbritsevas koes, kuid selle seotus haavandi paranemisega ei ole tõestatud.

Mõnede COX-1-te inhibeerivate MSPVA-te ja selektiivsete COX-2 inhibiitorite erinev toime trombotsüütide funktsioonile võib omada kliinilist tähtsust trombembooliliste reaktsioonide tekkeriskiga patsientidel. Selektiivsed COX-2 inhibiitorid vähendavad süsteemse (ja seetõttu võimalik, et ka endoteliaalse) prostatsükliini moodustumist ilma et nad mõjutaksid trombotsüütide tromboksaani.

Tselekoksiib on diartüül-asendatud pürasool, mis on keemiliselt sarnane teistele mitteartüülamiinsulfoonamiididele (nagu näiteks tiasiidid, furosemiid), kuid erineb artüülamiinsulfoonamiididest (nagu näiteks sulfametoksisool ja teised sulfoonamiidantibiootikumid).

Tselekoksiibi suurte annuste manustamisel on täheldatud annusest sõltuvat toimet TxB_2 moodustumisele. Samas ei leitud tervetel vabatahtlikel tselekoksiibiannusega 600 mg kaks korda ööpäevas (ületab 3 korda maksimaalse soovitatava ööpäevase annuse) läbi viidud väikesemahulises korduva manustamisega uuringus platseeboga võrreldes mitte mingit toimet trombotsüütide agregatsioonile ja veritsusajale.

Mitmed kliinilised uuringud on kinnitanud tselekoksiibi efektiivsust ja ohutust osteoartriidi ja reumatoidartriidi ravis. Platseebo- ja aktiivravikontrolliga kliinilistes uuringutes kestusega kuni 12 nädalat on tselekoksiibi efektiivsust põlve- ja puusaliigese osteoartriidiga kaasneva valu ja põletiku ravis hinnatud ligikaudu 4200 patsiendil. Samuti on seda platseebo- ja aktiivravikontrolliga kliinilistes uuringutes kestvusega kuni 24 nädalat hinnatud ligikaudu 2100 patsiendil reumatoidartriidist tuleneva valu ja põletiku ravis. Tselekoksiib annuses 200...400 mg ööpäevas leevendas valu kuni 24 tunniks. Ligikaudu 4500 patsiendil, kes esialgselt ei põdenud haavandtõbe, on tselekoksiibiannusega 50...400 mg 2 korda ööpäevas läbi viidud 5 randomiseeritud topeltpimedat platseebokontrolliga uuringut, mis hõlmasid plaanilist seedetrakti ülaosa endoskoopiat. 12-nädalastes endoskoopilistes uuringutes, milles tselekoksiibi (annuses 100...800 mg ööpäevas) võrreldi naprokseeniga (annuses 1000 mg ööpäevas) ja ibuprofeeni (annuses 2400 mg ööpäevas) täheldati tselekoksiibigrupis oluliselt väiksemat gastroduodenaalsete haavandite tekkeriski. Samas ei täheldatud taolist erinevust tselekoksiibi ja diklofenaki (annuses 150 mg ööpäevas) vahel. Kahes 12-nädalases uuringus ei leitud endoskoopiliste gastroduodenaalsete haavandite esinemissageduse osas erinevusi platseebo- ja tselekoksiibiannuste 200 mg ja 400 mg kaks korda ööpäevas vahel.

Pikaaegses prospektiivses ohutuse uuringus (kestusega 6...15 kuud, nn CLASS-uuring) said 5800 osteoartritoosiga ja 2200 reumatoidartriidiga patsienti tselekoksiibi annuses 400 mg kaks korda ööpäevas (vastavalt 4 korda ja 2 korda suurem annus kui on soovitatav osteoartritoosi ja reumatoidartriidi raviks), ibuprofeeni annuses 800 mg kolm korda ööpäevas või diklofenaki annuses 75 mg kaks korda ööpäevas (mõlema puhul on tegemist tavalise terapeutilise annusega). 22% uuringusse lülitatud patsientidest kasutas samaaegselt väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet (=325 mg/ööpäevas), seeda eelkõige tromboosi profülaktikaks. Uuringu esmase tulemusnäitaja osas, milleks olid tüsistunud haavandid (uuringus defineeritud kui seedetrakti verejooks, perforatsioon või obstruktsioon), ei täheldatud olulist erinevust tselekoksiibi ja ibuprofeeni ning tselekoksiibi ja diklofenaki vahel. Ka tselekoksiibi ja MSPVA-te kombineeritud grupi vahel ei täheldatud tüsistunud haavandite osas statistiliselt olulist erinevust (suhteline risk kogu uuringu vältel 0,77; 95%-line usaldusvahemik 0,46...1,46). Kombineeritud tulemuskriteerimi, milleks olid tüsistunud ja sümptomaatilised haavandid, esinemissagedus oli tselekoksiibigrupis oluliselt väiksem kui MSPVA-te kombineeritud grupis (suhteline risk 0,66; 95%-line usaldusvahemik 0,45...0,97), taolist erinevust ei täheldatud tselekoksiibi ja diklofenaki vahel. Patsientidel, kes kasutasid samaaegselt koos tselekoksiibiga väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet, täheldati tüsistunud haavandeid 4 korda sagedamini kui ainult tselekoksiibi saanud patsientidel. Kliiniliselt olulist hemoglobiinisisalduse langust (>2 g/l), mis leidis kinnitust korduval määramisel, täheldati tselekoksiibigrupis oluliselt harvemini kui MSPVA-te grupis (suhteline risk 0,29; 95%-line usaldusvahemik 0,17...0,48). Hemoglobiinisisalduse languse väiksemat esinemissagedust täheldati nii patsientidel, kes kasutasid samaaegselt koos tselekoksiibiga atsetüülsalitsüülhapet, kui ka patsientidel, kes atsetüülsalitsüülhapet ei kasutanud.

Käimasolevad kliinilised uuringud. Kätesaadav on esialgne ohutusala teave kolme pikaajalise uuringu kohta, mis hõlmasid sporaadiliste adenomatoosete polüüpidega patsiente või Alzheimeri tõve tekkeriskiga patsiente, keda raviti tselekoksiibiga. Ühes kolmest uuringust (sporaadiliste kolorektaaladenoomide vältimine tselekoksiibiga, APC) esines annusest sõltuv kardiovaskulaarsete juhtude esinemissageduse suurenemine (peamiselt müokardiinfarkt, MI) tselekoksiibiannustega 200 mg kaks korda ööpäevas ja 400 mg kaks korda ööpäevas võrreldes platseeboga. Suurenenud risk ilmnes pärast umbes üheaastast ravi. Suhteline risk kõikide kombineeritud eesmärkide (kardiovaskulaarne surm, MI või insult) puhul oli võrreldes platseeboga tselekoksiibi suuremate annustega 3,4 (95% usaldusvahemik 1,4...8,5) ja väiksemate annustega 2,5 (95% usaldusvahemik 1,0...6,4). Absoluutne risk kõikide kombineeritud eesmärkide puhul oli tselekoksiibi suuremate annustega 3,0% ja väiksemate annustega 2,2% ja platseeboga 0,9%. Teisest kahest pikaajalisest uuringust saadud esialgsed andmed ei näidanud oluliselt suurenenud kardiovaskulaarset riski, kui tselekoksiibi manustati annuses 200 mg kaks korda ööpäevas ja 400 mg iga päev võrreldes platseeboga. Seda teavet uuendatakse siis, kui avaldatakse lõplikud tulemused.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tselekoksiib imendub hästi ja saavutab maksimaalse plasmakontsentratsiooni 2...3 tundi pärast manustamist. Manustamine koos kõrge rasvasisaldusega toiduga pikendab imendumisaega umbes 1 tunni võrra.

Tselekoksiib elimineerub peamiselt metaboliseerumise kaudu. Alla 1% annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Tselekoksiibi ekspositsioon võib indiviiditi erineda kuni 10 korda. Tselekoksiibi farmakokineetika on terapeutilises annusevahemikus annusest ja ajast sõltumatu. Seonduvus plasmavalkudega on terapeutiliste plasmakontsentratsioonide korral ligikaudu 97% ning tselekoksiib ei seondu eelistatult erütrotsüütidega. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on 8...12 tundi. Tasakaalukontsentratsiooni staadiumi plasmakontsentratsioon saavutatakse 5 ravipäeva jooksul. Farmakoloogiliselt aktiivne on tselekoksiib ise, peamistel veres ringlevatel metaboliitidel ei ole leitud aktiivsust COX-1 ja COX-2 suhtes.

Tselekoksiib metaboliseerub maksas hüdroksüleerimise, oksüdeerimise ja osalt glükuroniseerumise kaudu. I faasi metabolismi katalüüsib peamiselt CYP2C9. Nimetatud ensüümiga on seotud geneetiline polümorfism: alla 1% inimestest on aeglased metaboliseerijad, sest ensüümi aktiivsus on neil langenud. Tselekoksiibi plasmakontsentratsioon on neil patsientidel tõenäoliselt oluliselt tõusnud. Patsientidele, kellel ensüüm CYP2C9 aktiivsus on langenud, tuleb tselekoksiibi manustada ettevaatusega.

Eakate afroameerika ka kaukaasia rassi kuuluvate patsientide vahel ei ole tselekoksiibi farmakokineetiliste parameetrite osas leitud kliiniliselt olulisi erinevusi .

Eakatel naistel (>65-aastased) on tselekoksiibi plasmakontsentratsioon ligikaudu 100% võrra suurenenud.

Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga indiviididega oli kerge maksapuudulikkusega patsientidel tselekoksiibi C_{max} suurenenud keskmiselt 53% ja AUC keskmiselt 26%. Antud näitajad mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel olid vastavalt 41% ja 146%. Tselekoksiibi metaboliseerimisvõime kerge ja mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel korreleerus kõige paremini nende seerumi albumiinisaldusega. Mõõduka maksapuudulikkuse korral (seerumi albumiinisaldus 25...35 g/l) tuleb ravi tselekoksiibiga alustada poole väiksema annusega kui soovitatakse normaalse maksafunktsiooniga patsientidele. Raske maksapuudulikkusega patsientidel (seerumi albumiinisaldus <25 g/l) ei ole tselekoksiibi farmakokineetikat uuritud ja tselekoksiibi kasutamine on nende puhul vastunäidustatud.

Tselekoksiibi kasutamise kohta neerupuudulikkuse korral on vähe andmeid. Ehkki tselekoksiibi farmakokineetikat neerupuudulikkusega patsientidel ei ole uuritud, ei ole põhjust eeldada, et see oleks oluliselt erinev normaalse neerufunktsiooniga patsientide omast. Tselekoksiibi kasutamisel kerge ja

mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel tuleb olla ettevaatlik. Raske neerupuudulikkuse korral ei tohi tselekoksiibi kasutada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Konventsionaalsetes embrüofetaalse toksilisuse uuringutes täheldati annusest sõltuvalt diafragmaalsongasid (rottide loodetel) ja südame-veresoonkonna väärarenguid (küülikute loodetel) vaba tselekoksiibi süsteemse ekspositsiooni korral, mis ületas rottidel 5 korda ja küülikutel 3 korda plasmakontsentratsiooni, mida täheldatakse inimesel maksimaalse soovitatava ööpäevase annuse (400 mg) manustamise järgselt. Diafragmaalsongasid täheldati ka peri- ja postnataalse toksilisuse uuringuis rottidel, kui tselekoksiibi manustati organogeneesi perioodil. Nimetatud uuringus oli väikseim süsteemne ekspositsioon, mille korral veel vähemalt ühel katseloomal antud anomaaliat täheldati, ligikaudu kolm korda kõrgem kui täheldatakse inimesel maksimaalse soovitatava ööpäevase annuse korral.

Katseloomadel põhjustas tselekoksiibi manustamine varases embrüonaalse arengu perioodis loodete preimplantatsioonilist ja postimplantatsioonilist hukkumist. Nimetatud toimed on oodatavad prostaglandiinide sünteesi inhibeerimise järgselt.

Tselekoksiib eritus roti rinnapiima. Peri- ja postnataalses uuringus rottidel kutsus tselekoksiibi manustamine esile toksilisi nähte imetatavatel järglastel.

Konventsionaalsetes korduva manustamise toksilisuse, genotoksilisuse või kantserogeensuse uuringutest tselekoksiibiga ei ole ilmnunud muid potentsiaalseid ohte inimesele kui need, mida on kirjeldatud antud toote omaduste kokkuvõtte muudes alalõikudes. Kaheaastases toksilisuse uuringus täheldati tselekoksiibi suurte annuste kasutamisel isastel rottidel mitteadrenaalse tromboosi sagenemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

100 mg kapslid sisaldavad abiainetena laktoosmonohüdraati, naatriumlaaurüülsulfaati, povidoon K30, kroskarmelloosnaatriumi ja magneesiumstearaati. Kapsli kest sisaldab želatiini ja titaandioksiidi (E171); tint sisaldab indigotiini (E132).

200 mg kapslid sisaldavad abiainetena laktoosmonohüdraati, naatriumlaaurüülsulfaati, povidoon K30, kroskarmelloosnaatriumi ja magneesiumstearaati. Kapsli kest sisaldab želatiini ja titaandioksiidi (E171); tint sisaldab raudoksiidi (E172).

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev või läbipaistmatu PVC blisterpakend või külmalumiiniumfooliumist blisterpakend. Pakendis 2, 6, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 300 või 500 kapslit.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Erinõuded puuduvad

7. MÜÜGILOA HOIDJA

{Nimi ja aadress} *[Riigi nimi edastatava teksti keeles milles on tekst, telefoni number, faksi number, e-posti aadressid või veebiaadressid]*

8. MÜÜGILOA NUMBRID

[Selle täidab müügiloa hoidja, kui müügiuba on väljastatud.]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[Selle täidab müügiloa hoidja, kui müügiuba on väljastatud või uuendatud.]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

LISA IV
MÜÜGILOA TINGIMUSED

Müügiloa hoidja järelmeetmed

Vastavalt inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee palvele nõustus müügiloa hoidja esitama alljärgnevaid järelmeetmeid:

Valdkond	Kirjeldus
Kliiniline meede 1	Müügiloa hoidja kohustub läbi viima üldise kardiovaskulaarse uuringu, et kinnitada tselekoksiibi pikaajalist kardiovaskulaarset ohutust. Peale selle kohustub müügiloa hoidja jätkama arutelu EMEA inimtervishoius kasutatavate ravimite komiteega uuringu kavandamise suhtes.
Kliiniline meede 2	Müügiloa hoidja esitab kõigi raskete nahareaktsioonide kohta laekunud teadete analüüsi johtuvalt andmebaasi RegiSCAR analüüsist ning arutab analüüsi esitamise järel tulemusi ettekandjaga.
Kliiniline meede 3	Lõplikuks uuringuks esitab müügiloa hoidja võimaluse korral aruanded järgmiste pikaajaliste APC/Pre-SAP/ADAPT uuringute kohta täies ulatuses. Kui uuringud ei ole müügiloa hoidjale täies ulatuses kättesaadavad, nõustub ta esitama uuringute asemel publikatsioone/käsikirju.
Kliiniline meede 4	Müügiloa hoidja jätkab aruandlust kõigi kõrvaltoimete esinemissageduste kohta, tuginedes platseboga kontrollitud uuringutest tulenevatele kõrvaltoimete profiilile, eelkõige pikaajalistele uuringutele, ning ka muudele ravimi turule toomise järgsetele kogemustele. Ta teeb vastavalt ravimiohutuse järelevalve aruandlusvormile ning protseduuridele (PSUR, vastastikuse tunnustamise menetluse II tüübi muudatus) muudatused ravimi omaduste kokkuvõttesse.
Kliiniline meede 5	Müügiloa hoidja esitab kõik käimasolevad epidemioloogilised uuringud kooskõlas uuendustega turuletoomise järgsetesse toimingutesse (nt PSURide raames Celebra kohta). Ta jätkab uute kliiniliste ja epidemioloogiliste andmete kättesaadavaks tegemist neid avaldades ja võimalusel teaduslikel kongressidel ette kandes. Valminud lõplikud uuringu aruanded antakse ka Ravimiametite käsutusse.