

**PIELIKUMS I**

**ZALU NOSAUKUMU, FORMU, STIPRUMU, LIETOŠANAS VEIDA, DALIBVALSTU,  
NORVEGIJAS UN ISLANDES REGISTRACIJAS APLIECIBAS IPAŠNIEKU SARAĶSTS**

<b><u>Dalibvalsts</u></b>	<b><u>Reģistrācijas apliecības ipašnieks</u></b>	<b><u>Izgudrotais nosaukums</u></b>	<b><u>Stiprums</u></b>	<b><u>Zāļu forma</u></b>	<b><u>Ievadišanas veids</u></b>
Austrija	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Austrija	Celebrex	100mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Austrija	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Austrija	Celebrex	200mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Austrija	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Austrija	Solexa	100mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Austrija	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Austrija	Solexa	200mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgium	Celebrex	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgija	Celebrex	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgija	Solexa	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalibvalsts</u>	<u>Registrācijas apliecības ipašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadišanas veids</u>
Beļģija	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Beļģija	Solexa	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Kipra	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Kipra	Celebrex	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Kipra	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Kipra	Celebrex	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Cehijas republika	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Lielbritānija	Celebrex	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Cehijas republika	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Lielbritānija	Celebrex	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Dānija	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dānija	Celebra	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Dānija	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Denmark	Celebra	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalibvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības ipašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadišanas veids</u>
Danija	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Daniya	Solexa	100 mg	Kapsulas	Iekšīgai lietošanai
Daniya	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Daniya	Solexa	200 mg	Kapsulas	Iekšīgai lietošanai
Igaunija	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Igaunija	Celebrex	100 mg	Kapsulas	Iekšīgai lietošanai
Igaunija	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Igaunija	Celebrex	200 mg	Kapsulas	Iekšīgai lietošanai
Somija	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Somija	Celebra	100mg	Kapsulas	Iekšīgai lietošanai
Somija	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Somija	Celebra	200mg	Kapsulas	Iekšīgai lietošanai
Somija	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Somija	Solexa	100mg	Kapsulas	Iekšīgai lietošanai
Somija	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Somija	Solexa	200mg	Kapsulas	Iekšīgai lietošanai

<u>Dalibvalsts</u>	<u>Registrācijas apliecības ipašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadišanas veids</u>
Francija	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Francija	Celebrex	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Francija	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Francija	Celebrex	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Francija	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Francija	Solexa	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Francija	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Francija	Solexa	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Vācija	Celebra	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Vācija	Celebra	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Vācija	Celebrex	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalibvalsts</u>	<u>Registrācijas apliecības ipašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadišanas veids</u>
Vācija	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Vācija	Celebrex	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Griekija	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Griekija	Celebrex	100mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Griekija	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Griekija	Celebrex	200mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Griekija	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Griekija	Aclarex	100mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Griekija	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Griekija	Aclarex	200mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Ungārija	Pfizer Kft. Alkotás utca 53. MOM Park "F" Épület H-1123 Budapest Ungārija	Celebrex	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Islande	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dānija	Celebra	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Islande	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dānija	Celebra	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalibvalsts</u>	<u>Registrācijas apliecības ipašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadišanas veids</u>
Irija	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irija	Celebrex	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Irija	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irija	Celebrex	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Irija	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irija	Solexa	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Irija	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irija	Solexa	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1 -2 20152 Milano Itālija	Artilog	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1 -2 20152 Milano Itālija	Artilog	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1 -2 20152 Milano Itālija	Artrid	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalibvalsts</u>	<u>Registrācijas apliecības ipašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadišanas veids</u>
Itālija	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1 -2 20152 Milano Itālija	Artrid	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Itālija	Solexa	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Itālija	Solexa	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1 -2 20152 Milano Itālija	Celebrex	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1 -2 20152 Milano Itālija	Celebrex	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Latvija	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Anglija	Celebrex	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Latvija	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Anglija	Celebrex	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai



<u>Dalivalsts</u>	<u>Registrācijas apliecības ipašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadišanas veids</u>
Lietuva	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Lietuva	Celebrex	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Lietuva	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Lietuva	Celebrex	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Luxembourg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgium	Celebrex	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgija	Celebrex	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Luxembourg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgium	Solexa	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgija	Solexa	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Malta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Griekija	Celebrex	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalibvalsts</u>	<u>Registrācijas apliecības ipašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadišanas veids</u>
Malta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Griekija	Celebrex	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Norvegija	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norvegija	Celebra	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Norvegija	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norvegija	Celebra	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Polija	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Lielbritānija	Celebre x	100mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Polija	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Lielbritānija	Celebrex	200mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugāle	Celebrex	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugāle	Celebrex	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalibvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības ipašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadišanas veids</u>
Portugale	Lab. Medifar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugale	Solexa	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Portugale	Lab. Medifar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugale	Solexa	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalibvalsts</u>	<u>Registrācijas apliecības ipašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadišanas veids</u>
Slovākijas republika	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Lielbritānija	Celebrex	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Slovākijas republika	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Lielbritānija	Celebrex	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Slovenija	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luksemburga	Celebrex	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Slovenija	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luksemburga	Celebrex	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Spanija	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Spanija	Celebrex	100mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Spanija	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Spanija	Artilog	100mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Spanija	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja	Celebrex	200mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalibvalsts</u>	<u>Registrācijas apliecības ipašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadišanas veids</u>
	28108 Alcobendas, Madrid Spanija				
Spanija	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Spanija	Artilog	200mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	PfizerAB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Zviedrija	Celebra	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Zviedrija	Celebra	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Zviedrija	Solexa	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Zviedrija	Solexa	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Zviedrija	Celora	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalibvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības ipašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadišanas veids</u>
Zviedrija	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Zviedrija	Celora	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Zviedrija	Aclarix	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Zviedrija	Aclarix	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel The Netherlands Nīderlande	Celebrex	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nīderlande	Celebrex	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nīderlande	Solexa	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nīderlande	Solexa	200 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalibvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības ipašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadišanas veids</u>
Lielbritānija	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Lielbritānija	Celebrex	100 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Lielbritānija	Celebrex	200 mg	Capsules	Oral
Lielbritānija	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Lielbritānija	Solexa	100 mg	Capsules	Oral
Lielbritānija	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Lielbritānija	Solexa	200 mg	Capsules	Oral

## **II PIELIKUMS**

**ZINATNISKIE SLEDZIENI UN PAMATOJUMS ZALU APRAKSTA IZMAINAM, KO  
IESNIEGUSI EIROPAS ZALU AGENTURA (*EMEA*)**



## ZINATNISKIE SLEDZIENI PAR GROZIJUMIEM REGISTRACIJAS APLIECIBA

2004. gada septembrī rofecoxib (selektīva COX-2 inhibitora) registrācijas apliecības ipašnieks informēja EMEA, ka jaunie rofecoxib klīniskā pētījuma (APPROVe) dati ir atklājuši trombus veidojošu kardiovaskulāro iedarbību. Šo datu ietekme apliecības ipašnieks 2004. gada 30. septembrī izņēma Vioxx (rofecoxib) no tirgus visā pasaulē un ierosināja jautājumu par citu COX-2 inhibitoru kardiovaskulāro drošību.

Pēc diskusijām Cilvekiem paredzēto zāļu komitejas (CHMP), 2004. gada oktobra sanāksmē, Eiropas Komisija ieteica šo sabiedrības veselības problēmu pārskatīt no visiem kardiovaskulāra nekaitīguma aspektiem, ieskaitot trombu veidošanas gadījumus un sirds un nieru parādības, saskaņā ar Kopienas pārskatīšanas noteikumiem, kas izklāstīti direktīvas 2001/83/EK 31. pantā ar papildinājumiem attiecībā uz necentralizētiem reģistrētiem zāļiem, kas satur celecoxib, etoricoxib un lumiracoxib un veikt pārskatīšanas procedūru saskaņā ar Padomes Regulas (EEK) Nr. 2309/93 18. panta noteikumiem ar papildinājumiem centralizēti reģistrētas zāles, kas satur celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) un valdecoxib (Bextra/Valdyn); pārskatīšanas procedūra sākās 2004. g. novembrī.

CHMP 2005. gada februārā sedes laika notika diskusijas par kardiovaskulāro drošību. CHMP apstiprināja, ka no kardiovaskulāra nekaitīguma viedokļa ir nepieciešams steidzams drošības ierobežojums (USR), lai ieviestu jaunas kontrindikācijas un pastiprinātu brīdinājumus un informāciju par zāļu apraksta. Darbs pie USR tika uzsākts 2005. gada 16. februārī un pabeigts 2005. gada 17. februārī.

2005. gada 7. aprīlī Zāļu un partikas pārvalde (FDA) un EMEA pieprasīja Pfīzer brīvprātīgi atsaukt Bextra (valdecoxib) no tirgus, un Pfīzer piekrita apturēt Bextra tirdzniecību un marketingu visā pasaulē, kamēr, sakarā ar datiem par nopietnām ādas reakcijām notiek tālāka nelabvēlīgas riska/iegūvuma attiecības apspriešana.

2005. gada 20. aprīlī, jautājuma izskatīšanas laikā, Pfīzer iesniedza datus par valdecoxib izraisītam, nopietnām ādas reakcijām.

Talāk pēc Eiropas Komisijas pieprasījuma, pārskatāmas klases robežas tika paplašinātas, iekļaujot papildus kardiovaskulāra nekaitīguma aspektiem arī nopietnas ādas reakcijas.

Laika posmā no 2004. g. novembra līdz 2005. gada jūnijam (2005. gada 18. janvārī, 15. februārī un 25. maijā) registrācijas apliecības ipašnieks sniedza CHMP mutiskus ziņojumus par celecoxib kardiovaskulāro un ādas nekaitīguma aspektiem.

2005. gada 23. jūnijā CHMP secināja, ka,

▪ novērtējot:

- jaunus datus, kas iegūti par rofecoxib APPROVe klīniskajā pētījumā, kurā atklājas trombu veidošanas kardiovaskulāras parādības,
- datus par celecoxib, kas iegūti APC pētījumā, kas ļāva uzskatīt, ka nopietnas kardiovaskulāras parādības ir atkarīgas no devas,
- datus par valdecoxib un parecoxib, kas iegūti CABG (koronāro arteriju šunta) un CABG II pētījumos, kuros novērojama paaugstinātu tromboembolijas gadījumu skaitu parecoxib/valdecoxib lietošanas grupā, salīdzinot ar grupu, kurā pacienti saņēma placebo,
- datus par etoricoxib, kas iegūti EDGE pētījumā un apvienotajās citu pētījumu analizēs, kas norādīja uz saistību ar trombu veidošanas risku, kas augstāks nekā naproksēnam,
- datus par lumiracoxib mērķpētījumā, kas norādīja uz nelielu trombu veidošanas gadījumu skaita palielināšanos (sevišķi miokarda infarkta gadījumos), salīdzinot ar naproksēnu,

var konstatēt, ka visi pieejamie dati norāda uz paaugstinātu nelabvēlīgu kardiovaskulāro blakusparādību risku *COX-2* inhibitoriem kā klasei, un apstiprina, ka pastāv saistība starp zāļu lietošanas ilgumu un lietojamu devu un kardiovaskulāro reakciju iespējamību.

▪ Papildu zinātniski nopietnu nelabvēlīgu adas blakusparādību izvērtējumam ir tādas, ka *celecoxib* ir saistīts ar ļoti reti notiekošām adas reakcijām, par ko liecina klīniskie pētījumi un uzraudzība pēc reģistrācijas apliecības izsniegšanas, kā analīzes atklāja vairākus riska faktorus šiem nopietniem adas reakciju gadījumiem, ko izraisa *celecoxib*.

*CHMP* apstiprina izmaiņas zāļu informācijā, kas jau bija ieviestas ar II. tipa izmaiņām, ko pieņēma 2005. gada maijā pēc februārī pieņemtajiem steidzamajiem drošības ierobežojumiem, kā arī pieprasīja veikt tālākas izmaiņas.

Izmaiņas zāļu apraksta saistība ar kardiovaskulāro iedarbību var apkopot šādi:

- pazinojuma papildinājums, ka selektīvais *COX-2* inhibitors jānozīmē pacientam, ņemot vērā katru individuālo kopejo riska vērtējumu.
- devu sadala ir ieteikts lietot vismazāko efektīvo devu, ņemot vērā, iespējama laika posma un pretsāpju zāļu pielietojums ir regulāri jāizvērtē.
- pievienotas kontrindikācijas: *Konstatēta išēmiska sirds slimība un/vai cerebrovaskulāra slimība un perifēro artēriju slimība.*
- pievienota šī informācija par kardiovaskulāro iedarbību, kas iegūta *PreSAP* pētījumos (*celecoxib* efektivitāte un nekaitīgums (SC-58635) kolorektālu sporadisku adenomatozu polipu novēršana) un *APC* pētījumos (kolorektālu sporadisku adenomatozu polipu novēršana ar *celecoxib*); iekļauts obligāts formulējums attiecībā uz kardiovaskulāras iedarbības riska grupām.
- pievienots brīdinājums pacientiem ar riska faktoriem saistībā ar sirds slimībām, piemēram, hipertensiju, hiperlipidēmiju (augsts holesterīna līmenis), diabētu un smēķētājiem.
- pievienots brīdinājums zāļu izrakstītājiem par nepieciešamību apsvērt arstešanas pārtraukšanu, ja arstešanas laikā pasliktinās pacienta stāvoklis attiecībā uz kādu no minētajām orgānu sistēmām.
- pievienots brīdinājums zāļu izrakstītājiem, piesardzīgiem, ņemot vērā, indējot nesteroidas pretiekaisuma zāles (*NSAIDs*), tai skaitā *celecoxib* kopā ar angiotenzīna konvertējošo enzīmu (*ACE*) inhibitoriem vai angiotenzīna II tipa receptora antagonistiem.

Izmaiņas zāļu apraksta saistība ar nopietnām nevēlamām adas blakusparādībām var apkopot šādi:

- zinojumam pievienots brīdinājums, ka adas reakciju parādīšanās, vairumā gadījumu, notiek pirmajā arstešanas mēnesī;
- pievienots brīdinājums pacientiem, kuriem agrāk bijusi jebkāda alerģija pret zāli;
- pievienots pastiprināts brīdinājums, kas uzsver, ka tagad ir reģistrēti fatāli adas reakciju gadījumi, ko izraisījis *celecoxib*;
- pievienots izsmelošs apraksts par pirmajām adas reakciju pazīmēm, kas var būt pamatu arstešanas pārtraukšanai.

## **PAMATOJUMS PAR GROZĪJUMIEM REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBĀ**

Nemot to vērā, ka *CHMP*

- uzskata, ka ieguvuma/riska attiecība *celecoxib* saturošajam zālim saskaņotajās indikācijās saglabājas labvēlīga un reģistrācijas apliecībai ir jāpaliek spēkā atbilstoši pārskatītajiem zāļu aprakstiem (pievienoti III pielikuma pie *CHMP* sledziena),
- nolēma, ka kardiovaskulāra nekaitīguma un nopietno adas reakciju jānosaka un jāpārtraukti un rūpīgi jāmonitorē un jāizvērtē;
- iesaka uzsākt ilgtermiņa pētījumus, lai noskaidrotu *celecoxib* nekaitīgumu, kas atbilstu nesteroidam pretiekaisuma zālim (*NSAIDs*).
- iesaka turpināt izpētīt *celecoxib* drošības pētījumus.

**PIELIKUMS III**

**ZALU APRAKSTS**

**Piezīme: Šis SPC tika pievienots kā Komisijas direktīvas pielikums atsaucei uz 31 pantu attiecībā uz ceļkoksības saturošām zālēm. Tolaik šis teksts bija spēkā.**

**Pēc Komisijas lēmuma dalībvalstu kompetentās iestādes atjaunina produkta informāciju pēc vajadzības. Tādēļ šim SPC nav obligāti jāatspoguļo pašreizējais teksts.**

## 1. ZALU NOSAUKUMS

{IZGUDROTAIS NOSAUKUMS, skatīt pielikumu I}, 100 mg cietas kapsulas  
{IZGUDROTAIS NOSAUKUMS, skatīt pielikumu I}, 200 mg cietas kapsulas

## 2. KVALITATIVAIS UN KVANTITATIVAIS SASTAVS

Katra kapsula satur 100 mg vai 200 mg celekoksiba (*Celecoxibum*).  
Paligvielas skatīt apakšpunktu 6.1.

## 3. ZALU FORMA

Cietas kapsulas.

Necaurspidīgas, baltas kapsulas ar zilu apmali, uz tam marķejums 7767 un 100 (IZGUDROTAIS NOSAUKUMS 100 mg).

Necaurspidīgas, baltas kapsulas ar zeltu apmali, uz tam marķejums 7767 un 200 (IZGUDROTAIS NOSAUKUMS 200 mg).

## 4. KLINISKA INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskas indikācijas

Osteoartrīta un reimatoida artrīta radīta iekaisuma un sāpju simptomātiska terapija.

Lemums par selektīvo COX-2 inhibitoru ordinēšanu jāpieņem, izvērtējot vispārējo risku katram pacientam individuāli (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

### 4.2 Devas un lietošanas veids

Ta kā celekoksiba kardiovaskulārais risks var palielināties, pieaugot devai un iedarbības laikam, terapijas laikam jābūt pēc iespējas īsākam un jālieto mazāk efektīva deva. Pacienti, īpaši ar osteoartrītu, periodiski jāizvērtē simptomu noveršanas nepieciešamība un atbildes reakcija uz terapiju (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.4, 4.8 un 5.1).

*Osteoartrīts:* Parasta ieteicama dienas deva ir 200 mg, kas ienemama viena reize vai dalīta divām ienēmšanas reizēm. Dažiem pacientiem ar nepietiekošu simptomu zudumu devas palielinašana 200 mg divas reizes dienā var paaugstināt terapijas efektivitāti. Ja arstešana nedod terapeitisku ieguvumu divu nedēļu laikā, tad ir jāapsver citas terapijas iespējas.

*Reimatoidais artrīts:* Sakuma ieteicama dienas deva ir 200 mg, ko sadala divām ienēmšanas reizēm. Ja nepieciešama, devu var palielināt līdz 200 mg divas reizes dienā. Ja arstešana nedod terapeitisku ieguvumu divu nedēļu laikā, tad ir jāapsver citas terapijas iespējas.

Maksimāla ieteicama dienas deva abu indikāciju gadījumos ir 400 mg.

{Izgudrotais nosaukums} var ienemt ēšanas laikā vai starp ēdienreizēm.

*Gados vecaki cilvēki (>65 gadi):* Tapat ka jaunakiem pieaugušajiem, sakuma jalieta 200 mg diena. Ja nepieciešama, devu velak var palielinat līdz 200 mg divas reizes diena. Ipaša uzmanība ir javelta gados vecakiem pacientiem, kuru ķermena masa ir zem par 50 kg (skatit apakšpunktus 4.4 un 5.2).

*Aknu darbības traucējumi:* Pacientiem ar mereni izteiktiem aknu funkciju traucējumiem (albumins seruma 25-35 g/l) arstešana jauzsak ar pusi no ieteicamas devas. Pieredze šadu pacientu arstešana aprobežojas vienīgi ar aknu cirozes slimniekiem (sk. 4.3., 4.4.un 5.2.).

*Nieru darbības traucējumi:* Pieredze celekoksiba lietošana pacientiem ar maz izteiktiem vai mereni izteiktiem nieru funkciju traucējumiem ir ierobežota, tadel šadi pacienti arstejami piesardzīgi. (Sk. 4.3.,4.4.un 5.2.)

*Berni:* Celekoksibs berniem nav indicets.

### **4.3 Kontrindikācijas**

Anamnēze paaugstinats jutīgums pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām (skatit apakšpunktu 6.1).

Zināma paaugstināta jutība pret sulfanilamīdiem.

Aktīva peptiska ulcerācija vai gastrointestināla (GI) asiņošana.

Pacienti, kuriem pēc acetilsalicilskābes vai nesteroida pretiekaisuma līdzekļa (NSPIL), tai skaita COX-2 (ciklooksigenāzes-2) inhibitora ienemšanas radusies astma, akūts rinīts, deguna polipi, angioneirotiska tūska, nātrene vai cita alerģiska tipa reakcija.

Grūtniecība un sievietes, kurām var iestāties grūtniecība, ja vien tas nelieto efektīvu kontracepcijas metodi (skatit apakšpunktu 4.5). Petījumos ar divu sugu dzīvniekiem pierādīts, ka celekoksibs šiem dzīvniekiem izraisa malformācijas (skatit apakšpunktus 4.6 un 5.3). Riska potenciāls attiecībā uz grūtniecību cilvēkam nav zināms, taču izslēgt to nevar.

Bērni zīdīšana (skatit apakšpunktus 4.6 un 5.3).

Smaga aknu slimība (seruma albumins <25 g/l vai Child-Pugh  $\geq$ 10).

Pacienti, kuriem konstatēts kreatinīna klīrens <30 ml/min.

Iekaisīga zarnu slimība.

Sastreguma sirds mazspeja (NYHA II-IV).

Zināma sirds išēmiska slimība, perifero arteriju slimība un/vai cerebrovaskulāra slimība.

### **4.4 Ipaši brīdinājumi un piesardzība lietošana**

Ar celekoksību arstētiem pacientiem noverotas gastrointestināla trakta augšējās daļas komplikācijas [perforācija, ulcerācija vai asiņošana (PUA)], daži gadījumi beigušies ar fatālu iznākumu. Jāievēro piesardzība, arstejot pacientus, kam pastāv sevišķi augsts NSPIL izraisītu gastrointestinālo komplikāciju risks, tie ir: gados vecāki cilvēki, pacienti, kuri vienlaikus lieto kādus citus NSPIL vai acetilsalicilskābi, ka arī pacienti ar gastrointestinālu ulcerāciju un GI asiņošanu anamnēzē. Tiek veicināts gastrointestinālo blakusparādību paaugstināts risks (gastrointestināla cūlas slimība vai citas gastrointestinālas komplikācijas), ja celekoksību, lieto kombinācijā ar acetilsalicilskābi (pat mazas devas). Ilgtermiņa klīniskos petījumos nav iegūti rezultāti, kas apliecinātu būtisku atšķirību gastrointestinālas drošības zīnā

lietojot selektivos COX-2 inhibitorus + acetilsalicilskabi salīdzinājuma ar NSPL + acetilsalicilskabe (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ilgtermiņa placebo-kontroleta pētījuma sporadiskas adenomatozas polipozes pacientiem, lietojot celekoksibu 200 mg divas reizes diena un 400 mg divas reizes diena, konstatēja paaugstinātu nopietnu kardiovaskulāro notikumu, galvenokārt miokarda infarktu, skaitu salīdzinājuma ar placebo (skatīt 5.1).

Ta kā celekoksiba kardiovaskulārais risks var pieaugt saistībā ar devas un iedarbības ilguma pieaugumu, tad ir jālieto zemāka efektīva deva pēc iespējas īsā laikā. Periodiski arstešanas gaita, īpaši pacientiem ar osteoartrītu, ir jānoverte nepieciešamība pacientam mazināt slimības simptomus, kā arī reakcija uz terapiju (skatīt apakšpunktus 4.2, 4.3, 4.8 un 5.1).

Pacientus ar nozīmīgiem kardiovaskulāriem riska faktoriem (piemeram, hipertensija, hiperlipidēmija, cukura diabēts, smēķēšana) celekoksibu var ordinēt tikai pēc rūpīgas apsveršanas (skatīt apakšpunktu 5.1).

COX-2 selektivos inhibitorus nevar izmantot acetilsalicilskabes vieta kardiovaskulāras trombembolijas profilaksei, jo tiem nepiemīt antitrombotiskais efekts. Tādēļ antitrombotiskā terapija nav jāpartrauc (skatīt apakšpunktu 5.1).

Tapat kā ar citiem preparātiem, kas inhibē prostaglandīnu sintēzi, pacientiem, kuri lieto celekoksibu, jānoņem šķidrums aiztūre un tūska. Šī iemesla dēļ celekoksibs jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem anamnēzē ir sirds mazspēja, kreisā ventrikula disfunkcija vai hipertensija, kā arī pacientiem, kuriem ir jēl kādas citas izcelsmes tūska, jo prostaglandīnu inhibīcijas rezultātā var pavājināties nieru funkcija un rasties šķidrums retence. Piesardzība nepieciešama arī tad, ja preparātu lieto pacientiem, kuri saņem diurētisku terapiju vai cita iemesla dēļ pakļauti hipovolemijas riskam.

Nieru vai aknu un īpaši sirds funkciju ierobežojums biežāk ir gados vecākiem cilvēkiem, un jāņem vērā iemesla dēļ nepieciešama pienācīga medicīniska uzraudzība. Celekoksiba klīniskie pētījumi pierādījuši, ka iedarbība uz nierēm ir vienāda kā salīdzināšanai ar NSPL.

Jāārstešanas laikā pacientam jāņem vērā jebkuras augstāk minētās orgānu sistēmas funkcijas pasliktināšanās, tad ir jāattiecīgi jānosaka un jāapsver iespēja pārtraukt terapiju ar celekoksibu.

Celekoksibs inhibē CYP2D6. Lai gan tas nav specifisks šī enzīma inhibitors, tomēr var rasties nepieciešamība reducēt individuāli pielāgotu devu preparātiem, kurus metabolizē CYP2D6 (skatīt apakšpunktu 4.5).

Pacienti, kuriem ir pavājināta CYP 2C9 aktivitāte, jāārstē sevišķi piesardzīgi (skatīt apakšpunktu 5.2).

Ļoti reti ziņojumi par nopietnām ādas reakcijām, dažas no tām fatales, tostarp, eksfoliatīvu dermatītu, Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisku epidermālo nekrolīzi pacientiem, kuri lietoja celekoksibu (skatīt apakšpunktu 4.8). Paaugstinātu šo reakciju risku pacientiem parasti jāņem vērā terapijas kursa sākumā: lielākajā daļā gadījumu reakcijas sākās terapijas pirmajā mēnesī. Lietojot celekoksibu, jāņem vērā zināms par smagu hipersensitivitātes reakcijām (anafilaksi un angioneirotisko tūsku) (skatīt apakšpunktu 4.8). Lielākais nopietnu ādas reakciju vai hipersensitivitātes risks ir pacientiem, kuriem anamnēzē ir alerģija pret sulfanilamīdiem vai jebkuram citam zāļu komponentam (skatīt apakšpunktu 4.3). Celekoksiba jālieto jāpartrauc tūlīt uz ādas parādās pirmie izsitumi, glotādas bojājumi vai jebkādas citas paaugstinātas jutības pazīmes.

Celekoksibs var maskēt drudzi un citas iekaisuma pazīmes.

Pacientiem, kuri vienlaikus saņem terapiju ar varfarīnu, jāņem vērā smagu asiņošanu epizodes. Jāņem vērā piesardzība, celekoksibu kombinējot ar varfarīnu vai citiem perorāliem antikoagulantiem (skatīt apakšpunktu 4.5).

{Izgudrotais nosaukums} 100 mg un 200 mg kapsulas satur laktozi (attiecīgi 149,7 mg un 49,8 mg). Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

#### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

##### *Farmakodinamiska mijiedarbība*

Pacientiem, kuri līdztekus lieto varfarīnu vai citus antikoagulantus, jākontrolē antikoagulejošās terapijas efekts, it īpaši sakot ārstēšanos ar celekoksību vai mainot tā devu, jo šiem pacientiem ir paaugstināts hemoragisku komplikāciju risks. Šī iemesla dēļ pacientiem, kuri lieto perorālos antikoagulantus, bieži jāparbauda protrombīna laiks INR, sevišķi pirmās divas dienas pēc celekoksība terapijas sākšanas vai celekoksība devas mainas (sk. 4.4). Zinots par asiņošanas epizodēm saistībā ar protrombīna laika pieaugumu pacientiem, parsvāra gados vecākiem cilvēkiem, kuri celekoksību saņēmuši līdztekus varfarīnam, dažas no tām fatales.

NSPL var mazināt diurētisko līdzekļu un antihipertensīvo zāļu efektivitāti. Dažiem pacientiem ar traucētu nieru funkciju (piemēram, dehidratētiem vai gados vecākiem pacientiem), lietojot NSPL, tai skaita celekoksību, kombinācija ar AKE inhibitoriem vai angiotensīna II receptoru antagonistiem, var būt paaugstināts akūtas nieru mazspējas risks, kas parasti ir atgriezenisks. Tāpēc šī kombinācija ir ordiņējama piesardzīgi, īpaši pacientiem gados. Pacientiem ir jāsaņem adekvāta hidratacija, jāapsver nieru funkciju monitorēšana uzsakot paralelo terapiju, kā arī periodiski tas gaita.

Pastāv norādījumi, ka NSPL ievadišana kopā ar ciklosporīniem vai takrolīmu pastiprina ciklosporīnu un takrolīma nefrotoksisko efektu. Ja celekoksībs tiek kombinēts ar kādu no šiem preparātiem, jāseko nieru funkcijai.

Celekoksību var lietot ar zemu devu acetilsalicilskābi, bet tas nav acetilsalicilskābes aizstājējs kardiovaskulārai profilaksei. Pēc petījumu datiem, tāpat kā citu NSPL lietošanas gadījumos tad, ja celekoksību lieto kombinācijā ar mazām acetilsalicilskābes devām, gastrointestinālās ulcerācijas un citu gastrointestinālo komplikāciju risks ir lielāks nekā tad, ja celekoksību lieto vienu pašu (skatīt apakšpunktā 5.1).

##### *Farmakokinetiska mijiedarbība*

###### *Celekoksība ietekme uz citiem preparātiem.*

Celekoksībs ir CYP2D6 inhibitors. Celekoksība terapijas laikā CYP2D6 substrāta dekstrometorfāna koncentrācija plazmā pieaug par 136%. Ja celekoksībs tiek lietots vienlaikus ar preparātiem, kas ir šī enzīma substrāti, to koncentrācija plazmā var būt paaugstināta. Preparāti, kurus metabolizē CYP2D6, ir, piemēram, antidepresanti (tricikliskie antidepresanti un selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori), neiroleptiskie līdzekļi, antiaritmiskie preparāti u.c. CYP2D6 substrāta individuāli noteikto devu var nakties samazināt, kad tiek sākta terapija ar celekoksību, vai palielināt, ja terapija ar celekoksību tiek pārtraukta.

Petījumos *in vitro* konstatēts, ka celekoksībam piemīt zināma spēja inhibēt CYP2C19 katalizēto metabolismu. Šis *in vitro* atrades klīniskā nozīme nav zināma. Preparāti, kurus metabolizē CYP2C19, ir, piemēram, diazepam, citaloprams un imipramīns.

Mijiedarbības petījuma celekoksībam nebija klīniski nozīmīga efekta uz iekšķīgi lietojamo kontraceptīvo līdzekļu (1 mg noretisterons/35 mikrogrami etinilestradiols) farmakokinetiku.

Celekoksībam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz tolbutamīda (CYP2D9 substrāts) vai glibenklamīda farmakokinetiku.

Pacientiem ar reimatoido artritu celekoksibs neradija statistiski butisku ietekmi (plazmas vai nieru klirens) uz metotreksata (lietojot reimatologiskas devas) farmakokinetiku. Tomer, butu javeic adekvats metotreksata saistitas toksitates monitorings, kad šis zales lieto kombinacija.

Veseliem subjektiem celekoksiba 200 mg divas reizes diena lidztekus lietošana ar litiju 450 mg divas reizes diena, radija litija videji Cmax 16% un AUC 18% pieaugumu. Tadel, pacienti, kas lieto litiju butu cieši janovero, kad uzsak vai beidz celekoksiba lietošanu.

#### *Citu preparatu ietekme uz celekoksibu*

Ta ka celekoksibu galvenokart metabolize CYP2C9, pacientiem, kuri vienlaikus sanem flukonazolu, to butu jalieto pusi no ieteicamas devas. Celekoksiba (atseviskas 200 mg lielas devas) un CYP2C9 inhibitora flukonazola (200 mg reizi diena) vienlaiciga lietošana izraisija celekoksiba Cmax 60% un AUC 130% pieaugumu. Lidztekus lietoti CYP2C9 inducetaji, ka rifampicins, karbamazepins un barbiturati, var pazeminat celekoksiba koncentraciju plazma.

Nav noverots, ka ketokonazols vai antacidie lidzekli ietekmetu celekoksiba farmakokinetiku.

#### **4.6 Grutnieciba un zidišana**

Nav pieejami nekadi kliniskie dati par ekspoziciju celekoksibam grutniecibas laika. Petijumos ar dzivniekiem (žurkam un trušiem) konstatets reproduktivs toksiskums, tai skaita malformacijas (skatit apakšpunktus 4.3 un 5.3). Potencialais risks cilvekam grutniecibas laika nav zinams, tacu izslegt to nevar. Celekoksibs tapat ka citi prostaglandinu sintezi kavetaji medikamenti var izraisit dzemdibu darbibas vajumu un *ductus arteriosus* priekšlaicigu slegšanas pedeja trimestri. Celekoksibs ir kontrindicets grutniecibas laika un sievietem, kuram iespējama grutniecibas iestašanas (skatit apakšpunktus 4.3 un 4.4). Ja grutnieciba iestajas arstešanas laika, celekoksiba lietošana japartrauc.

Par celekoksiba ekskreciju mates piena petijumu nav. Celekoksibs izdalas zidošu žurku matišu piena tada paša koncentracija, kada tas ir plazma. Sievietes, kuras lieto celekoksibu, nedrīkst zidit bernu.

#### **4.7 Ietekme uz speju vadit transportlidzeklus un apkalpot mehanismus**

Pacientiem, kuri celekoksiba lietošanas laka jut apreibumu, reiboni vai miegainibu, jaatturas no transportlidzekla vadišanas vai mehanismu apkalpošanas.

#### **4.8 Nevelamas blakusparadibas**

Kontroletos petijumos aptuveni 7400 pacientu tikuši arsteti ar celekoksibu un no tiem aptuveni 2300 to lietojuši 1 gadu vai ilgak. Sekojošas blakusparadibas zinotas no pacientiem, kuri lietojuši celekoksibu 12 placebo un/vai aktivi kontroletos petijumos. Uzskaitito blakusparadibu biežums ir vienads vai lielaks par placebo grupa sastopamo blakusparadibu biežumu, del blakusparadibam partrauktas terapijas biežums bija 7,1 % pacientiem, kuri lietoja celekoksibu un 6,1 % pacientu, kuri sanema placebo.

Ieklaudas papildus blakusparadibas no pecregistracijas uzraudziba sanemtiem zinojumiem, ieskaitot galvassapes, sliktu dušu un artralģiju un ieskaitot loti retas blakusparadibas, kas uzskaititas zemak kursiva, no >70 miljoniem arstetu pacientu.

Loti bieži (>1/10), bieži ( $\geq 1/100$ , <1/10), retak ( $\geq 1/1000$ , <1/100), reti ( $\geq 1/10000$ , <1/1000), loti reti (<1/10000, ieskaitot atseviskus gadījumus).

#### *Infekcijas un parazitozes*

Bieži: sinusits, augšēja elpošanas trakta infekcijas



Retak: urintrakta infekcijas

Asins un limfatiskas sistēmas traucējumi

Retak: anēmija

Reti: leikopēnija, trombocitopēnija

Loti reti: pancitopēnija

Imūnās sistēmas traucējumi

Loti reti: nopietnas alerģiskas reakcijas, anafilaktiskais šoks

Metabolisma un barošanas traucējumi

Retak: hiperkaliēmija

Psihiskie traucējumi

Bieži: bezmiegs

Retak: nemiers, depresija, nogurums

Loti reti: apjukums, halucinācijas

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: reibonis

Retak: neskaidra redze, hipertoniya, parestēzija

Reti: ataksija, garšas izmaiņas

Loti reti: epilepsijas paasinājums, aseptisks meningīts, ageuzija, anosmija

Ausu un labirinta bojājumi

Retak: tinnīts

Loti reti: dzirdes samazināšanās

Sirds funkcijas traucējumi

Retak: miokarda infarkts\*, sirds mazspeja, sirdsklauves

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Retak: hipertensija, hipertensijas paasinājums

Reti: išemisks insults\*

Loti reti: vaskulīts

Respiratoras, krušu kurvja un vidēnes slimības

Bieži: faringīts, rinīts

Retak: klepus, elpas trūkums

Loti reti: bronhospazma

Kunga-zarnu trakta traucējumi

Bieži: sāpes vēderā, caureja, dispepsija, meteorisms

Retak: aizcietējums, atraugas, gastrīts, stomatīts, vemšana, gastrointestināla iekaisuma paasinājums

Reti: duodena, kunga, barības vada, tievo zarnu un resnas zarnas ulcerācija, disfāģija, zarnu perforācija, ezofāģīts, melena

Loti reti: *gastrointestināla hemorāģija, akūts pankreatīts, kolīts/kolīta paasinājums*

Aknu un/vai žultscekļu traucējumi

Retak: traucēta aknu funkcija

Loti reti: *hepatīts, dzelte, aknu mazspeja*

Adas un zemādas audu bojājumi

Bieži: izsitumi

Retak: natrene

Reti: alopecija, fotosensitivitate

Loti reti: *angioedema, eksfoliatīvs dermatīts, multiforma eritema, Stivena-Džonsona sindroms, epidermāla nekrolīze*

#### Skeleta-muskulu un saistaudu sistēmas bojājumi

Retak: krampji kājas

Loti reti: *miozīts*

#### Nieru un urīnceļu traucējumi

Loti reti: *akūta nieru mazspeja, intersticiāls nefrīts*

#### Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības:

Loti reti: *menstruālā cikla traucējumi (nespecifiski)*

#### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vieta

Bieži: perifera tūska/ šķidrums retence

#### Izmekļējumi

Retak: palielināts ALAT un ASAT, palielināts kreatinīns, paaugstināts urīnvielas slāpekļa azots (BUN)

\*Divu nedēļu līdz 1 gadam ilgu 20 placebo kontrolēto pētījumu kopeja analīzē, pacientiem ar osteoartrītu un reimatoīdo artrītu, kurus ārstēja ar celekoksību 200 mg vai 400 mg dienā, miokarda infarkts bija 0,7 gadījumos uz 1000 pacientiem (Reti), kas ir vairāk nekā placebo, bet insultu skaits nebija lielāks.

Preliminārie dati no diviem pētījumiem, kuros pacienti ar kolorektāliem polīpiem, kurus ārstēja ar celekoksību 400 mg dienā (skatīt apakšpunktu 5.1), miokarda infarkts 3 gados bija 7 gadījumi uz 1000 pacientiem, kas ir vairāk nekā placebo (Retak). Tajos pašos pētījumos ilgāk par 3 gadiem lietojot 400 mg devu dienā, skaidri identificēts išēmisks insults (netika iekļauti hemoragiski un nezināmas etioloģijas gadījumi) bija 0,5 gadījumos uz 1000 pacientiem (Reti). Celekoksība grupa salīdzinot ar placebo nenovērš palielinātu jebkādu insultu biežumu.

## **4.9 Pardozešana**

Attiecībā uz pardozešanu klīniskās pieredzes nav. Veseliem cilvēkiem viena atsevišķa līdz 1200 mg liela deva un atkārtotas līdz 1200 mg lielas devas divas reizes dienā divas dienas pēc kartas klīniski nozīmīgus nelabvēlīgus efektus nerādīja. Ja iespējama pardozešana, jāveic stāvokļa atbilstoši medicīniskie pasākumi, piemēram, kunga satura evakuācija, klīniskā novērošana un, ja nepieciešams, simptomātiska terapija stacionārā. Nav sagaidāms, ka dialīze būs efektīva metode preparāta izvadīšanai, jo tas liela mēra ir saistīts ar proteīniem.

## **5. FARMAKOLOGISKAS IPAŠĪBAS**

### **5.1 Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: ATK kods – M01AH01.

Celekoksībs ir perorāli lietojams selektīvs ciklooksigenāzes-2 (COX-2) inhibitori, ar klīnisko devu diapazonu (200-400 mg dienā). Nekada statistiski nozīmīga COX-1 inhibīcija (novērtēta pēc tromboksāna B2 [TxB2] veidošanas kavejuma *ex vivo*) šajā devu diapazonā veseliem brīvprātīgajiem netika novērota.

Ciklooksigenaze ir enzims, kas nepieciešams prostaglandīnu sintēzes procesā. Identificētas divas tā izoformas, COX-1 un COX-2. Pierādīts, ka enzīma izoforma COX-2 inducē iekaisumu veicinošos faktorus un tieši tā ir atbildīga par sāpju, iekaisuma un drudzā prostanoīdu mediatoru sintēzi. COX-2 iesaistās arī ovulācijas, implantācijas un *ductus arteriosus* slēgšanas procesos, tā piedalās nieru darbības kontrolē un centrālās nervu sistēmas funkcijās (inducē drudzi, nodrošina sāpju percepciju un kognitīvo funkciju). Tai varētu būt nozīme arī cūlas sadzīšanas procesā. Cilvēkiem COX-2 konstatēta audos ap kunga cūlu, tāpēc tā saistība ar cūlu dzišanu nav pierādīta.

Atšķirības dažu COX-1 inhibitoru un selektīvo COX-2 inhibitoru antitrombotiskajā aktivitātē var būt klīniski svarīgas pacientiem ar trombotisku komplikāciju risku. COX-2 inhibitori nomāc sistēmiskā (un tādējādi, iespējams, arī endoteliālā) prostaglandīnu veidošanos, neietekmējot trombocītu esošo trombocītu.

Celekoksibs ir diaril-aizvietots pirazola atvasinājums, kas ķīmiski līdzīgs citiem ne-arilamīniem sulfanilamīdiem (piemēram, tiazīdiem, furosemīdam), bet atšķirīgs no arilamīnu grupu saturošiem sulfanilamīdiem (piemēram, sulfametoksizola un citiem sulfanilamīdiem ar antibakteriālu darbību).

Pēc liela celekoksiba devām novērota no devas atkarīga ietekme uz  $\text{TxB}_2$  veidošanos. Tomēr dažos nelielos multiplu devu pētījumos veselīgiem subjektiem 600 mg celekoksiba divas reizes dienā (tris reizes pārsniedzot maksimālo ieteicamo devu), salīdzinājuma ar placebo neietekmēja ne trombocītu agregāciju, ne asināšanas laiku.

Veikti vairāki klīniskie pētījumi, kuri apliecina iedarbīgumu un drošumu osteoartrīta un reimatoīdā artrīta pacientiem. Placebo un aktīvi kontrolētos līdz 12 nedēļu ilgus pētījumos celekoksibs tika lietots cēlā un gūžas osteoartrīta iekaisuma un sāpju gadījumā aptuveni 4200 pacientiem. Tas tika lietots arī placebo un aktīvi kontrolēta līdz 24 nedēļu ilga pētījuma reimatoīdā artrīta iekaisuma un sāpju terapijā aptuveni 2100 pacientiem. Celekoksibs divas reizes dienā 200 mg – 400 mg uzrādīja sāpju atvieglojumu 24 stundas no devas ieviešanas brīža. Veikti pieci randomizēti, dubultakli, kontrolēti pētījumi, ietverot kunga-zarnu trakta augšējās daļas planveida endoskopiju, kuros piedalījās ap 4500 pacientu bez cūlu sakumstāvokli (celekoksiba divas reizes dienā bija no 50 līdz 400 mg divas reizes dienā). Divpadsmit nedēļu endoskopiskos pētījumos celekoksibs (100-800 mg dienā) tika salīdzināts ar butiskā zemāku gastrooduēnālā cūlu risku salīdzinājuma ar naproksēnu (1000 mg dienā) un ibuprofēnu (2400 mg dienā). Dati salīdzinājuma ar diklofenāku (150 mg dienā) bija pretrunīgi. Divos 12-nedēļu pētījumos procentuālais pacientu skaits ar endoskopiski konstatētam gastrooduēnālā cūlam placebo grupā un celekoksiba grupās, lietojot 200 mg divas reizes dienā un 400 mg divas reizes dienā, bija bez būtiskas atšķirības.

Perspektīva ilgtermiņa drošības pētījuma (6 līdz 15 mēnešu ilgs, CLASS pētījums) 5800 osteoartrīta un 2200 reimatoīdā artrīta pacientu ārstēšanai ar 400 mg celekoksibu divas reizes dienā (4-kārtīgi un 2-kārtīgi pārsniedzot attiecīgi osteoartrīta un reimatoīdā artrīta ieteicamās devas), ibuprofēnu 800 mg trīs reizes dienā vai diklofenāku 75 mg trīs reizes dienā (abi terapeitiskās devas). Divdesmit divi procenti iekļauto pacientu līdztekus ārstēšanai ar devu acetilsalicilskābi (=325 mg/dienā), galvenokārt kardiovaskulārai profilaksei. Celekoksiba grupā primārais galapunkts – komplikētu cūlu (definētu kā gastrointestinālo asināšanu, perforāciju vai obstrukciju) biežums būtiski neatšķiras no ibuprofēna grupas vai diklofenāka grupas. Salīdzinot arī ar kombinētu NSPIL grupu nebija statistiski ticamas atšķirības komplikētu cūlu biežuma (relatīvais risks 0,77, 95 % ticamības intervāls 0,41 – 1,46, balstīts uz pilnu pētījuma laiku). Celekoksiba grupā kombinētais galapunkts – komplikētu un simptomātisku cūlu biežums, bija būtiski zemāks salīdzinot ar NSPIL grupu, relatīvais risks 0,66, 95 % ticamības intervāls 0,45 – 0,97, bet ne starp celekoksibu un diklofenāka grupām. Tiem pacientiem, kuri lietoja līdztekus celekoksibu un acetilsalicilskābi zemu devu, novērojama 4 reizes lielāka komplikētu cūlu sastopamība nekā tiem, kuri lietoja tikai celekoksibu. Pacientiem celekoksiba grupā bija būtiski zemāka klīniski nozīmīga hemoglobīna samazināšanas incidence, apstiprināta atkārtotos mērījumos, salīdzinot ar NSPIL grupu, relatīvais risks 0,29, 95 % ticamības intervāls 0,17 – 0,48. Šo gadījumu būtiski zemāka sastopamība tika novērota lietojot celekoksibu ar vai bez līdztekus acetilsalicilskābes lietošanu.

*Kliniskie petījumi, kas turpinās:* Ir pieejama pirmatneja informācija par celekoksiba terapijas drošību trīs ilgtermiņa petījumu pacientiem ar sporadiskiem adenomatoziem polipiem vai pacientiem, kuri predisponēti *Alzheimer* slimības attīstībai. Viena no šiem trīs petījumiem (sporadiskas kolorektālas adenomas profilakse ar celekoksibu), lietojot celekoksibu devas 200 mg divas reizes un 400 mg divas reizes dienas salīdzinājuma ar placebo, konstatēja devas atkarīgu kardiovaskulāro notikumu (galvenokārt miokarda infarkta – MI) pieaugumu. Riska pieaugums kļuva acimredzams apmēram pēc 1 gada terapijas. Kombinēta galamērķa (kardiovaskulāra nāve, MI vai insults) relatīvais risks (RR) bija 3,4 (95% ticamības intervāls 1,4-8,5) celekoksiba lielākai devai un 2,5 (95% ticamības intervāls 1,0-6,4) mazākai devai, salīdzinājuma ar placebo. Kombinēta galamērķa absolūtais risks bija 3,0% celekoksiba augstākajai devai, 2,2% celekoksiba zemākajai devai un 0,9% placebo. Pirmatnējie dati no citiem diviem ilgtermiņa petījumiem neuzrāda ticami paaugstinātu kardiovaskulāro risku, lietojot celekoksibu 200 mg divas reizes un 400 mg vienu reizi, salīdzinājuma ar placebo. Šī informācija tiks papildināta tiklīdz būs pieejami gala rezultāti.

## **5.2 Farmakokinetiskas īpašības**

Celekoksibs labi uzsūcas, maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedzot pēc apmēram 2-3 stundām. Preparāta ienēmšana kopā ar uzturu (treknas maltītes laikā) palēnina tā absorbciju par apmēram 1 stundu.

Celekoksiba eliminācija galvenokārt notiek, tam metabolizējoties. Neizmainīta forma ar urīnu izdalās mazāk par 1% no devas. Celekoksiba ekspozīcija dažādiem cilvēkiem var atšķirties par aptuveni 10 reizes. Celekoksibam terapeitisko devu diapazons piemīt no devas un laika neatkarīga farmakokinetika. Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām pie terapeitiskām koncentrācijām plazmā ir ap 97%, un medikaments netiek pārsvara piesaistīts pie eritrocītiem. Pusizvadišanas periods ir 8-12 stundas. Vienmērīgas koncentrācijas līmenis plazmā tiek sasniegts 5 terapijas dienu laikā. Farmakoloģiska aktivitāte piemīt neparveidotam savienojumam. Galvenajiem asinsritē atrodamajiem metabolītiem nekada konstatējama COX-1 vai COX-2 aktivitāte nepiemīt.

Celekoksibs metabolizējas aknās hidroksilācijas, oksidācijas un daļai glikuronidācijas ceļā. I fāzes metabolismu katalizē galvenokārt CYP 2C9. Šim enzīmam piemīt genētisks polimorfisms. Mazāk ka 1% populācijas ir “vāji metabolizētāji”: viņiem ir enzīms ar pazeminātu aktivitāti. Celekoksiba koncentrācija plazmā šādiem pacientiem, jādoma, ir stipri palielināta. Pacienti, par kuriem zināms, ka viņi sava CYP 2C9 dēļ ir “vāji metabolizētāji”, jāarste piesardzīgi.

Nav noverotas klīniski nozīmīgas atšķirības celekoksiba farmakokinetiskajos parametros starp gados vecākiem Afro-amerikāņiem un baltās rases pārstāvjiem.

Celekoksiba koncentrācija plazmā ir palielināta par aptuveni 100% gados vecākam sievietēm (>65 gadi).

Pacientiem ar vieglu aknu bojājumu celekoksiba vidējais  $C_{max}$  pieaug par 53% un AUC par 26%, salīdzinot ar veselīgiem subjektiem, kam aknu funkcija ir normāla. Salīdzinošie radītāji pacientiem ar mērenu aknu bojājumu bija attiecīgi 41% un 146%. Metaboliskā kapacitāte pacientiem ar vieglu līdz mērenu bojājumu vislabāk korelē ar albumīna līmeni. Pacientiem ar mērenu aknu bojājumu (seruma albumīns 25-35 g/l) arstešana būtu jāuzsāk ar pusi no ieteicamās devas. Petījumi ar pacientiem, kuriem ir smaga aknu mazspeja (seruma albumīns <25 g/l), nav veikti un celekoksibs šai pacientu grupai ir kontrindicēts.

Pieredze celekoksiba lietošana nieru mazspejas gadījumā ir maza. Celekoksiba farmakokinetika pacientiem ar nieru mazspeju nav pētīta, tācu mazticams, ka šiem pacientiem būtu redzamas izmaiņas. Ieteicama uzmanība arstejot pacientus ar nieru mazspeju. Smaga nieru mazspeja ir kontrindikācija.

## **5.3 Prekliniskie dati par drošību**

Konvencionalos embriofetala toksiskuma petījumos konstatēta no devas atkarīga diafragmas hernijas attīstīšanās žurku augļiem un kardiovaskulāras malformācijas trušu augļiem sistēmiskas ekspozīcijas apstākļos, kas apmieram 5 reizes (žurkam) un 3 reizes (trušiem) pārsniedza maksimālo ieteicamo dienas devu cilvēkam (400 mg). Diafragmas hernijas veidošanās notiek arī perinatālā un postnatālā toksiskuma petījumā ar žurkam, kurš ietver ekspozīciju organogēzes periodā. Šajā petījumā sistēmiskas ekspozīcijas viszemākais robežlīmenis, pie kura šī anomālija vēl radās kaut vienam dzīvniekam, bija 3 reizes lielāks par maksimālo ieteicamo dienas devu cilvēkam.

Dzīvniekiem ekspozīcija ceļkoksībam agrīnā embrionālās attīstības stadijā izraisa embrija bojāeju pirms implantācijas un pēc implantācijas. Šie efekti ir likumsakarīgi kā prostaglandīnu sintēzes kavējuma sekas.

Ceļkoksībs izdalās žurku matiņu piena. Viena perinatālā un postnatālā petījumā ar žurkam tika novērota toksiska ietekme uz mazuliem.

Balstoties uz konvencionāliem petījumiem, genotoksiskumu vai karcinogēno ietekmi, nekāds specifisks risks ārpus tā, kāds minēts šī apraksta citās sadaļās, cilvēkam netika novērots. Divu gadu toksicitātes petījumā, lietojot zāles lielas devas, žurku tevīniem tika novērots neadrenālas trombozes pieaugums.

## **6. FARMACEITISKA INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

100 mg kapsulas satur laktozes monohidrātu, nātrija laurilsulfātu, povidonu K30, nātrija kroskarmelozi un magnija stearātu. Kapsulas apvalks satur želatīnu, titāna dioksīdu E171; tinte satur indigokarminu E132.

200 mg kapsulas satur laktozes monohidrātu, nātrija laurilsulfātu, povidonu K30, nātrija kroskarmelozi un magnija stearātu. Kapsulas apvalks satur želatīnu, titāna dioksīdu E171; tinte satur dzelzs oksīdu E172.

### **6.2 Nesaderība**

Nav zināma.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4 Ipaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

Gaiši vai gaišas necaurlaidīgi PVH blisteri vai alumīnija aukstumizturīgi blisteri. Iepakojuma 2, 6, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 10x10, 10x30, 10x50, 1x50, 1x100 kapsulas.

### **6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu**

Nav īpašu prasību.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS IPAŠNĪEKŠ**

{Vards un adrese} Valsts nosaukums, telefona Nr., faksa numurs, e-mail adrese]

**8. REGISTRACIJAS NUMURS(I)**

*[Aizpildis registrācijas apliecības ipašnieks, kad tiks piešķirts registrācijas numurs.]*

**9. REGISTRACIJAS/PARREGISTRACIJAS DATUMS**

*[Aizpildis registrācijas apliecības ipašnieks, kad tiks izdarīta registrācija vai parregistrācija]*

**10. TEKSTA PEDEJAS PARSKATIŠĀNAS DATUMS**

**PIELIKUMS IV**  
**REGISTRACIJAS APLIECIBAS IPAŠNIEKA NOSACIJUMI**

## Registrācijas apliecības ipašnieka papildus pasākumi

Pēc Cilvekiem paredzēto zāļu komitejas (CHMP) pieprasījuma, Registrācijas apliecības ipašnieks (MAH) piekrita iesniegt informāciju par šādiem, zemāk uzskaitītajiem, papildus pasākumiem:

Joma	Apraksts
1. kliniskais posms	Registrācijas apliecības ipašnieks (MAH) apņemas veikt globālu kardiovaskulāro pētījumu, lai apstiprinātu <i>Celecoxib</i> ilgtermiņa kardiovaskulāro drošību. Turklāt, MAH apņemas turpināt parrunas ar EMEA/CHMP par pētījuma dizainu.
2. kliniskais posms	Iesniegt spontāno ziņojumu analīzi par visām nopietnām ādas reakcijām, kas iegūta izanalizējot RegiSCAR datu bāzi un ar preses sekretāru turpmāk apspriest rezultātu iesniegšanu.
3. kliniskais posms	Kad ir pieejami, iesniegt pilnu pētījuma gala ziņojumu, par attiecīgiem APC/Pre-SAP/ADAPT ilgtermiņa pētījumiem. Ja MAH nav pieejams viss pētījuma ziņojums, ta vieta, tas piekrit iesniegt pētījuma ziņojuma(u) publikācijas/manuskriptus.
4. kliniskais posms	Turpināt zinot par visu nelabvēlīgo blakusparādību gadījumiem, pamatojoties uz nelabvēlīgo blakusparādību profilu, kas iegūts no pētījumiem ar placebo kontroli, galvenokārt no ilgtermiņa pētījumiem, kā arī no pēcreģistrācijas prakses un jaizdara labojumi zāļu apraksta, atbilstoši standartā farmakovigilances ziņojumiem un procedurām (PSUR, II. tipa izmaiņas MRP).
5. kliniskais posms	Informe par visiem notiekošajiem epidemioloģiskajiem pētījumiem, ievērojot jaunāko informāciju par notiekošajam pēcreģistrācijas darbībām (piemēram, PSUR attiecība uz <i>Celebra</i> ). Turpināt sniegt pieejamos klīniskos un epidemioloģiskos datus, proti, ka publikācijas un, ja iespējams, zinātniskajos kongresos. Kad bus pēejami pētījuma gala ziņojumi tie tiks iesniegti aģentūras.