

**DODATEK I**

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK TER JAKOSTI ZDRAVILA, POT UPORABE IN  
IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET V DRŽAVAH CLANICAH TER NORVEŠKA IN  
ISLANDIJA**

<b>Država članica</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Zaščiteno ime</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Pot uporabe</b>
Avstrija	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Avstrija	Celebrex	100mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Avstrija	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Avstrija	Celebrex	200mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Avstrija	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Avstrija	Solexa	100mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Avstrija	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Avstrija	Solexa	200mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Belgija	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgija	Celebrex	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Belgija	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgija	Celebrex	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Belgija	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgija	Solexa	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba

<b>Država članica</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Zaščiteno ime</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Pot uporabe</b>
Belgija	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgija	Solexa	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Ciper	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Ciper	Celebrex	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Ciper	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Ciper	Celebrex	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Ceška	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Velika Britanija	Celebrex	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Ceška	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Velika Britanija	Celebrex	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Danska	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danska	Celebra	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba

<b>Država članica</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Zaščiteno ime</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Pot uporabe</b>
Danska	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danska	Celebra	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Danska	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danska	Solexa	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Danska	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danska	Solexa	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Estonija	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Estonija	Celebrex	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Estonija	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Estonija	Celebrex	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Finska	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finska	Celebra	100mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Finska	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finska	Celebra	200mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Finska	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finska	Solexa	100mg	Kapsula	Peroralna uporaba

<b>Država članica</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Zaščiteno ime</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Pot uporabe</b>
Finska	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finska	Solexa	200mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Francija	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Francija	Celebrex	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Francija	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Francija	Celebrex	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Francija	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Francija	Solexa	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Francija	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Francija	Solexa	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Nemcija	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Nemcija	Celebra	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Nemcija	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Nemcija	Celebra	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba

<b>Država članica</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Zaščiteno ime</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Pot uporabe</b>
Nemcija	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Nemcija	Celebrex	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Nemcija	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Nemcija	Celebrex	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Grcija	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Grcija	Celebrex	100mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Grcija	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Grcija	Celebrex	200mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Grcija	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Grcija	Aclarex	100mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Grcija	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Grcija	Aclarex	200mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Madžarska	Pfizer Kft. Alkotás utca 53. MOM Park "F" Épület H-1123 Budapest Madžarska	Celebrex	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Islandija	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup	Celebra	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba

<b>Država članica</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Zaščiteno ime</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Pot uporabe</b>
	Danska				
Islandija	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danska	Celebra	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Irska	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irska	Celebrex	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Irska	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irska	Celebrex	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Irska	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irska	Solexa	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Irska	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irska	Solexa	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Italija	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italija	Artilog	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Italija	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italija	Artilog	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba

<b>Država članica</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Zaščiteno ime</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Pot uporabe</b>
Italija	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italija	Artrid	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Italija	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italija	Artrid	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Italija	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Italija	Solexa	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Italija	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Italija	Solexa	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Italija	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italija	Celebrex	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Italija	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italija	Celebrex	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Latvija	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Velika Britanija	Celebrex	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba



<b>Država članica</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Zaščiteno ime</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Pot uporabe</b>
Latvija	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Velika Britanija	Celebrex	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Litva	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Litva	Celebrex	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Litva	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Litva	Celebrex	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Luksemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgija	Celebrex	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Luksemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgija	Celebrex	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Luksemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgija	Solexa	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Luksemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgija	Solexa	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba

<b>Država članica</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Zaščiteno ime</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Pot uporabe</b>
Malta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Grcija	Celebrex	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Malta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Grcija	Celebrex	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Norveška	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norveška	Celebra	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Norveška	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norveška	Celebra	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Poljska	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Velika Britanija	Celebrex	100mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Poljska	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Velika Britanija	Celebrex	200mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Portugalska	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugalska	Celebrex	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba

<b>Država članica</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Zaščiteno ime</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Pot uporabe</b>
Portugalska	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugalska	Celebrex	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Portugalska	Lab. Medinfar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugalska	Solexa	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Portugalska	Lab. Medinfar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugalska	Solexa	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Slovaška	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Velika Britanija	Celebrex	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Slovaška	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Velika Britanija	Celebrex	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Slovenija	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luksemburg	Celebrex	100 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Slovenija	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luksemburg	Celebrex	200 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba

<b>Država članica</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Zaščiteno ime</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Pot uporabe</b>
Španija	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Španija	Celebrex	100mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Španija	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Španija	Artilog	100mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Španija	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Španija	Celebrex	200mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Španija	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Španija	Artilog	200mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Švedska	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švedska	Celebra	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Švedska	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švedska	Celebra	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba

<b>Država članica</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Zaščiteno ime</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Pot uporabe</b>
Švedska	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švedska	Solexa	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Švedska	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švedska	Solexa	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Švedska	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švedska	Celora	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Švedska	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švedska	Celora	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Švedska	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švedska	Aclarix	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Švedska	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švedska	Aclarix	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba

<b>Država članica</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Zaščiteno ime</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Pot uporabe</b>
Nizozemska	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nizozemska	Celebrex	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Nizozemska	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nizozemska	Celebrex	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Nizozemska	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nizozemska	Solexa	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Nizozemska	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nizozemska	Solexa	200 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Velika Britanija	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Velika Britanija	Celebrex	100 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Velika Britanija	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Velika Britanija	Celebrex	200 mg	Capsules	Oral
Velika Britanija	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Velika Britanija	Solexa	100 mg	Capsules	Oral

<b>Država članica</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Zaščiteno ime</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Pot uporabe</b>
Velika Britanija	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Velika Britanija	Solexa	200 mg	Capsules	Oral

## **DODATEK II**

**ZNANSTVENI ZAKLJUCKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH  
ZNACILNOSTI ZDRAVILA, PREDSTAVLJENI S STRANI EVROPSKE AGENCIJE ZA  
ZDRAVILA**



## ZNANSTVENI ZAKLJUČKI ZA DOPOLNILO DOVOLJENJA ZA PROMET

Septembra 2004 je imetnik dovoljenja za promet z rofekoksibom (selektivnim zaviralcem Cox-2) obvestil Evropsko agencijo za zdravila, da so podatki iz novega kliničnega preizkušanja (APPROVe) rofekoksiba pokazali tveganje za trombotične kardiovaskularne dogodke. Zaradi teh podatkov je imetnik dovoljenja za promet dne 30. septembra 2004 z vseh svetovnih tržišč umaknil zdravilo Vioxx (rofekoksib), pojavila pa so se tudi vprašanja glede kardiovaskularne varnosti drugih zaviralcev Cox-2.

V zvezi z razpravo Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) na plenarni seji oktobra 2004 je Evropska komisija priporočila, da se za to javno zdravstveno vprašanje o vseh vidikih kardiovaskularne varnosti, vključno s trombotičnimi dogodki in kardioresnalnimi dogodki, sproži napotitveni postopek Skupnosti v skladu z 31. členom Direktive 2001/83/ES z vsemi dodatki za zdravila, odobrena po decentraliziranem postopku, in vsebujejo celekoksib, etorikoksib in lumirakoksib ter revizijski postopek v skladu z 18. členom Uredbe Sveta (EGS) št. 2309/93 z vsemi dodatki za zdravila, odobrena po centraliziranem postopku, in vsebujejo celekoksib (Onsenal), parekoksib (Dynastat/Rayzon) in valdekoksib (Bextra/Valdyn). Postopka sta se začela novembra 2004.

CHMP je o kardiovaskularni varnosti razpravljal na svoji seji februarja 2005. CHMP je soglasno ugotovil, da je potreben nujen varnostni ukrep (Urgent Safety Restriction, USR) v zvezi s kardiovaskularno varnostjo, da se dodajo nove kontraindikacije in okrepijo opozorila in podatki o neželenih učinkih v Povzetku glavnih značilnosti zdravila (SPC). Nujen varnostni ukrep se je začel 16. februarja 2005 in zaključil 17. februarja 2005.

Dne 7. aprila 2005 sta FDA (Food and Drug Administration) in EMEA zaradi podatkov o hudih kožnih reakcijah zahtevali, da podjetje Pfizer prostovoljno umakne zdravilo Bextra (valdekoksib) iz prometa. Podjetje je soglašalo tudi, da po vsem svetu ustavi prodajo in trženje zdravila Bextra do nadaljnje razprave o neugodnem razmerju med tveganjem in koristjo v zvezi s podatki o hudih kožnih reakcijah.

Dne 20. aprila 2005 je Pfizer med zaslišanjem predstavil podatke o hudih kožnih reakcijah pri uporabi valdekoksiba.

Na zahtevo Evropske komisije se je obseg revizije skupine zdravil v teku še razširil, tako da poleg vidikov kardiovaskularne varnosti zajema tudi vrednotenje hudih kožnih reakcij.

Med novembrom 2004 in junijem 2005 je imetnik dovoljenja za promet 18. januarja, 15. februarja in 25. maja 2005 pred CHMP ustno obrazložil kardiovaskularne in kožne varnostne vidike za celekoksib.

Dne 23. junija je CHMP zaključil da:

- po vrednotenju:
  - novih podatkov, ki jih je za rofekoksib prispevala klinična raziskava APPROVe in ki kažejo tveganje za trombotične kardiovaskularne dogodke,
  - podatkov za celekoksib iz raziskave APC, ki so nakazali povečanje tveganja hudih kardiovaskularnih dogodkov, ki so odvisni od odmerka,
  - podatkov za valdekoksib in parekoksib iz raziskav CABG (Coronary Artery Bypass Graft) in CABG II, ki kažejo višjo stopnjo hudih kardiovaskularnih tromboembolijskih dogodkov v skupinah bolnikov, ki so se zdravili s parekoksibom/valdekoksibom, v primerjavi s skupino bolnikov, ki je prejela placebo,
  - podatkov za etorikoksib iz raziskave EDGE ter analiz združenih podatkov iz drugih kliničnih preizkušanj, ki nakazujejo povezavo z večjim tveganjem za trombotične dogodke v primerjavi z naproksenom,
  - podatkov za lumirakoksib iz raziskave Target, ki nakazujejo majhno povečanje trombotičnih dogodkov (zlasti miokardnega infarkta) v primerjavi z naproksenom,

vsi dostopni podatki kažejo povečano tveganje neželenih kardiovaskularnih reakcij pri skupini zaviralcev Cox-2 in soglašal, da obstaja povezava med trajanjem jemanja in odmerki ter verjetnostjo pojava kardiovaskularne reakcije.

▪ Po vrednotenju podatkov o hudih kožnih reakcijah je celekoksib povezan z zelo redkimi pojavi hudih kožnih reakcij, kot je razvidno iz kliničnih študij in postmarketinškega nadzora, katerih analiza je pokazala več dejavnikov tveganja za pojav hudih kožnih reakcij s celekoksibom.

CHMP je potrdil spremembe informacij o zdravilu, že vnešene z variacijo tipa II, sprejeto maja 2005, po februarjem nujnem varnostnem ukrepu in zahteval še nadaljnje spremembe.

Spremembe informacij o zdravilu v zvezi s kardiovaskularnim sistemom lahko povzamemo kot sledi:

- dodana je izjava, da mora odlocitev o uvedbi selektivnega zaviralca COX-2 temeljiti na vrednotenju celotnega tveganja za posameznega bolnika.
- v poglavju o odmerjanju je priporočeno, naj se uporablja najnižji učinkovit odmerek za najkrajši čas delovanja ter da je potrebo po lažšanju bolečin potrebno pogosto ponovno oceniti.
- dodani sta kontraindikaciji *Potrjena ishemična srčna bolezen in/ali cerebrovaskularno obolenje ter Periferna arterijska bolezen.*
- dodana je kratka informacija o kardiovaskularnih izsledkih v PreSAP (Učinkovitost in varnost celekoksiba (SC-58635) pri preprečevanju posameznih kolorektalnih adenomnih polipov) in APC (Preprečevanje posameznih kolorektalnih adenomov s celekoksibom); vključiti strožje besedilo v zvezi s skupinami za kardiovaskularna tveganja.
- dodano je opozorilo za bolnike z dejavniki tveganja za srčne bolezni, kot so hipertenzija, hiperlipidemija (visoke ravni holesterola), sladkorna bolezen in kajenje.
- dodano je opozorilo za predpisovalce zdravila, naj preucijo možnost prekinitve zdravljenja, ce se med zdravljenjem bolniku poslabša katerakoli opisana funkcija organskih sistemov.
- dodano je opozorilo za predpisovalce zdravila, naj bodo previdni pri predpisovanju neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), vključno s celekoksibom, v kombinaciji z zaviralci ACE ali antagonisti receptorjev angiotenzina II.

Spremembe informacij o zdravilu, povezanih s hudimi kožnimi neželenimi reakcijami (Severe Cutaneous Adverse Reaction, SCAR), lahko povzamemo, kot sledi:

- dodano je opozorilo k poročilu, da se kožne reakcije v večini primerov pojavijo v prvem mesecu zdravljenja.
- dodano je opozorilo za bolnike z anamnezo alergije na katerokoli zdravilo.
- okrepljeno je opozorilo, ki poudarja, da so se pri uporabi celekoksiba pojavile hude kožne reakcije s smrtnim izidom.
- dodan je podrobnejši opis zacetnih znakov kožnih reakcij, zaradi katerih se zdravljenje prekine.

## **PODLAGA ZA DOPOLNILO DOVOLJENJA ZA PROMET**

Ob upoštevanju, da je CHMP

- mnenja, da razmerje med koristjo in tveganjem za zdravila, ki vsebujejo celekoksib za dogovorjene indikacije, ostaja ugodno in da se dovoljenja za promet ohranijo v skladu s popravljenimi Povzetki glavnih značilnosti zdravil (priloženih mnenju CHMP v Dodatku III),
- zaključil, da je treba kardiovaskularno varnost in hude kožne reakcije neprekinjeno in natančno spremljati in vrednotiti,
- priporočil lansiranje dolgorocne študije, ki bi raziskovala varnost celekoksiba v primerjavi z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili,
- priporočil nadaljnje ukrepe za dodatno raziskovanje varnosti celekoksiba.

### **DODATEK III**

#### **POVZETEK TEMELJNIH ZNACILNOSTI ZDRAVILA**

**Opomba:** Ta Povzetek glavnih značilnosti zdravila je bil priložen k odločbi Komisije v zvezi s tem postopkom, ki je bil sprožen v skladu s členom 31, za zdravila, ki vsebujejo celekoksib. Besedilo je bilo takrat veljavno.

**Pristojne oblasti držav članic bodo podatke o izdelku posodobile v skladu z zahtevami, ko bo podana odločba Komisije. Zaradi tega ta Povzetek glavnih značilnosti zdravila ne predstavlja nujno sedanjega besedila.**

## 1. IME ZDRAVILA

IZMIŠLJENO IME® 100 mg trde kapsule

IZMIŠLJENO IME® 200 mg trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLICINSKA SESTAVA

Vsaka trda kapsula vsebuje 100 mg oziroma 200 mg celekoksiba.

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula

Motno bele kapsule z modro crto in oznakama 7767 in 100.

Motno bele kapsule z zlato crto in oznakama 7767 in 200.

## 4. KLINICNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje osteoartroze ali revmatoidnega artritisa.

Odlocitev, da se predpiše selektivni zaviralec COX-2, mora temeljiti na oceni vseh tveganj za vsakega posameznega bolnika (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

### 4.2 Odmerjanje in nacin uporabe

Ker se tveganje za srčnožilna obolenja pri višjih odmerkih celekoksiba in daljši izpostavljenosti zdravilu lahko poveca, naj bo trajanje zdravljenja cim krajše, dnevni odmerek pa najmanjši, ki je še učinkovit. Obcasno je treba ponovno oceniti potrebo bolnika po lajšanju simptomov in njegov odziv na zdravljenje, še posebej to velja pri bolnikih z osteoartrozo (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.8. in 5.1.).

*Osteoartroza:* Obicajni priporoceni dnevni odmerek je 200 mg, ki naj ga bolnik vzame naenkrat ali v dveh deljenih odmerkih. Po potrebi lahko bolniki jemljejo tudi odmerek 200 mg dvakrat na dan. V kolikor po dveh tednih zdravljenja ni izboljšanja, je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja.

*Revmatoidni artritis:* Priporoceni zacetni dnevni odmerek je 200 mg, ki naj ga bolnik vzame v dveh deljenih odmerkih. Ce je potrebno, se odmerek kasneje poveca na 200 mg dvakrat na dan. V kolikor po dveh tednih zdravljenja ni izboljšanja, je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja.

Maksimalni priporoceni dnevni odmerek je 400 mg za obe indikaciji..

{Izmišljeno ime} se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

*Razlike med rasami:* Pri bolnikih crne rase na zacetku uporabimo manjši odmerek, t.j. 200 mg na dan. Po potrebi ga lahko kasneje povecemo na 400 mg na dan (glejte poglavje 5.2).

*Starejši bolniki (> 65 let):* Kot pri mlajših odraslih je treba na začetku uporabiti 200 mg na dan. Če je potrebno, se odmerek kasneje poveča na 200 mg dvakrat na dan. Posebna previdnost je potrebna pri starejših osebah, pri katerih je telesna masa nižja od 50 kg (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

*Jetrna okvara:* Pri bolnikih z ugotovljeno zmerno jetrno okvaro (serumski albumin 25-35 g/l) začnemo zdravljenje s polovičnim priporočenim odmerkom. Izkušnje s takšnimi bolniki so omejene predvsem na tiste s cirozo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

*Ledvicna okvara:* Izkušnje z uporabo celekoksiba pri bolnikih z blago do zmerno ledvicno okvaro so omejene, zato takšne bolnike zdravimo previdno (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

*Otroci:* Celekoksib ni indiciran za uporabo pri otrocih.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobcutljivost za učinkovino ali za katero od pomožnih snovi.

Znana preobcutljivost za sulfonamide.

Aktiven peptični ulkus ali krvavitev iz gastrointestinalnega trakta.

Bolniki, ki so imeli v preteklosti astmo, akutni rinitis, nosne polipe, angionevrotski edem, urtikarijo ali katero drugo alergično reakcijo po jemanju acetilsalicilne kisline ali nesteroidnih antirevmatikov.

V času nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, razen če uporabljajo učinkovito metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.4). Pokazalo se je, da celekoksib povzroča malformacije ploda pri dveh testiranih živalskih vrstah (glejte poglavji 4.6 in 5.3). Pri človeku nevarnost za plod zaradi jemanja zdravila v času nosečnosti ni znana, a je ne moremo izključiti.

Dojenje (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

Huda jetrna bolezen (serumski albumin <25 g/l ali Child-Pugh  $\geq$ 10).

Bolniki z ocenjenim očistkom kreatinina <30 ml/min (0,5 ml/s).

Vnetna crevesna bolezen.

Kongestivno srčno popuščanje (NYHA II-IV).

Potrjena ishemična bolezen srca, bolezen perifernih arterij in/ali cerebrovaskularna bolezen

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pri bolnikih, zdravljenih s celekoksibom, so se na zgornjih prebavilih pojavljali zapleti (perforacije, ulkusi in krvavitve), ki so bili v nekaterih primerih usodni.

Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov, ki jih med uporabo nesteroidnih antirevmatikov najbolj ogrožajo zapleti na prebavilih: starejših bolnikov, bolnikov, ki sčasno uporabljajo kakšen drug nesteroiden antirevmatik ali acetilsalicilno kislino, in bolnikov z anamnezo boleznih prebavil, npr. ulkusov ali krvavitvev.

Nadalje obstaja večje tveganje za neželene učinke v prebavilih (razjeda v prebavilih ali drugi zapleti prebavil), kadar se celekoksib uporablja sčasno z acetilsalicilno kislino (tudi če so njeni odmerki majhni). Glede GI varnosti pri primerjavi selektivnih zaviralcev COX-2 in acetilsalicilne kisline ter NSAID-ov in acetilsalicilne kisline po izvedenih dolgotrajnih kliničnih študijah ni bilo nobene bistvene razlike (glejte poglavje 5.1).

V primerjavi s placebom, so povečano število nevarnih srčnožilnih dogodkov, v glavnem miokardni infarkt, ugotovili pri dolgotrajni, s placebom nadzirani študiji odkrili, pri osebah s sporadnimi

adenomatoznimi polipi, zdravljenih s celekoksibom, v odmerkih po 200 mg dvakrat dnevno in 400 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 5.1).

Ker se tveganje za srčnožilna obolenja pri večjih odmerkih celekoksiba in daljši izpostavljenosti zdravilu lahko poveča, naj bo trajanje zdravljenja čim krajše, dnevni odmerek pa najmanjši, ki je še učinkovit. Občasno je treba ponovno oceniti potrebo bolnika po lajšanju simptomov in njegov odziv na zdravljenje, še posebej to velja pri bolnikih z osteoartrozo (glejte poglavje 4.3, 4.4, 4.8. in 5.1.).

Bolnike s pomembnimi dejavniki tveganja srčnožilnih dogodkov (npr. visok krvni tlak, hiperlipidemija, sladkorna bolezen, kajenje) lahko s celekoksibom zdravimo le po skrbnem premisleku (glejte poglavje 5.1).

Selektivni zaviralci COX-2 ne vplivajo na antitrombotično delovanje, zato niso nadomestilo za acetilsalicilno kislino v profilaksi kardiovaskularnih trombotičnih bolezni. Zato antiagregacijskega zdravljenja ne smemo ukiniti (glejte poglavje 5.1.).

Pri bolnikih, ki so jemali celekoksib, so zabeležili zastajanje tekočine in edeme, tako kot pri drugih zdravilih, ki zavirajo sintezo prostaglandinov. Zato je treba celekoksib previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo srčnega popuščanja, disfunkcijo levega prekata ali hipertenzijo, ter pri bolnikih z edemi zaradi kakšnega drugega vzroka. Zavrte prostaglandinov namreč lahko poslabša delovanje ledvic in povzroci zastajanje tekočine. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, ki dobivajo diuretike ali jih sicer ogroža hipovolemija.

Poslabšanje delovanja ledvic ali jeter, še posebej pa moteno delovanje srca so verjetnejši pri starejših bolnikih. Zato je pri njih potreben stalen ustrezen zdravniški nadzor. Klinična preskušanja so pokazala, da ima celekoksib na ledvice podobne učinke kot primerjalni nesteroidni antirevmatiki.

Ce se med zdravljenjem poslabša delovanje kateregakoli organskega sistema opisanega zgoraj, je treba uvesti ustrezne ukrepe in razmisliti o ukinitvi zdravljenja s celekoksibom.

Celekoksib zavira CYP2D6. Čeprav ni mocan zaviralec tega encima, utegne biti potrebno znižanje odmerka individualno titriranih zdravil, ki se presnavljajo s CYP2D6 (glejte poglavje 4.5). Bolnike, ki so slabi metabolizatorji s CYP2C9, je treba zdraviti previdno (glejte poglavje 5.2).

Z uporabo celekoksiba so bile povezane resne kožne reakcije, nekatere s smrtnim izidom, med njimi eksfoliacijski dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje 4.8). Kaže, da je tveganje za te reakcije največje kmalu po začetku zdravljenja: v večini primerov so reakcije nastopile v prvem mesecu zdravljenja. Pri bolnikih, ki so dobivali celekoksib, so bile opisane resne preobcutljivostne reakcije (anafilaksija in angioedem) (glejte poglavje 4.8). Resne kožne reakcije ali preobcutljivostne reakcije lahko bolj ogrožajo bolnike z anamnezo alergije na sulfonamide ali alergije na kakršnakoli zdravila (glejte poglavje 4.3). Celekoksib moramo ukiniti ob prvem pojavu kožnega izpuščaja, lezij na sluznicah ali kakršnegakoli drugega znaka preobcutljivosti.

Celekoksib lahko prikrije zvišano telesno temperaturo in druge znake vnetja.

Pri bolnikih, sčasno zdravljenih z varfarinom, so se pojavile resne krvavitve. Uporaba celekoksiba v kombinaciji z varfarinom ali drugimi peroralnimi antikoagulansi zato zahteva previdnost (glejte poglavje 4.5).

Trde kapsule {izmišljeno ime} a 100 mg oz. 200 mg vsebujejo laktozo (149,7 mg oz. 49,8 mg). Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so galaktozna intoleranca, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija laktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

### *Farmakodinamicno medsebojno delovanje*

Pri bolnikih, ki jemljejo varfarin ali druge antikoagulanse, je treba nadzirati antikoagulantno aktivnost, še posebej prve dni po začetku zdravljenja s celekoksibom ali spremembi njegovega odmerka. Te bolnike namreč bolj ogrožajo zapleti s krvavitvami. Zato je treba pri bolnikih, ki dobivajo peroralne antikoagulanse, natančno spremljati protrombinski čas INR, zlasti v prvih dneh po začetku zdravljenja ali spremembi odmerka celekoksiba (glejte poglavje 4.4). Predvsem pri starejših bolnikih in bolnikih, ki so celekoksib dobivali sočasno z varfarinom, so bile opisane krvavitve, povezane s podaljšanjem protrombinskega časa; nekatere teh krvavitev so bile usodne.

NSAID-i lahko poslabšajo učinek diuretikov in antihipertenzivov. Za NSAID-e velja, da se tveganje akutne ledvične insuficience, ki je običajno reverzibilna, lahko pri nekaterih bolnikih s prizadeto funkcijo ledvic (npr. dehidrirani ali starejši bolniki) poveča v primeru, da kombiniramo zaviralce ACE ali antagonist receptorjev angiotenzina II z NSAID-i, vključno s celekoksibom. Zato je treba takšno kombinacijo posebno še pri starejših osebah aplicirati zelo previdno. Bolniki morajo biti dovolj hidrirani in po začetku ali spremljajočem zdravljenju ter občasno še potem je treba poskrbeti za spremljanje in nadziranje delovanja ledvic.

Socasna uporaba nesteroidnih antirevmatikov in ciklosporina ali takrolimusa domnevno poveča nefrotoksični učinek teh dveh zdravil. Med uporabo celekoksiba s katerim od teh zdravil je treba nadzirati delovanje ledvic.

Celekoksib se lahko uporablja z majhnimi odmerki acetilsalicilne kisline, vendar ni nadomestilo za acetilsalicilno kislino v kardiovaskularni profilaksi. Tako kot za druge nesteroidne antirevmatike, so v predloženih študijah tudi za celekoksib ugotovili, da njegovo sočasno uporabo z majhnimi odmerki acetilsalicilne kisline spremlja večje tveganje za ulkuse in druge zaplete na prebavilih kot uporabo celekoksiba samega (glejte poglavje 5.1)

### *Farmakokinetično medsebojno delovanje*

#### *Vplivi celekoksiba na druga zdravila*

Celekoksib je zaviralec CYP2D6. Plazemska koncentracija dekstrometorfana, substrata CYP2D6, se je med zdravljenjem s celekoksibom povečala za okrog 136 %. Plazemska koncentracija zdravil, ki so substrati tega encima, se lahko med sočasno uporabo s celekoksibom poveča. Zgledi zdravil, ki se presnavljajo s CYP2D6, so antidepressivi (triciklični in zaviralci sprejema serotonina), nevroleptiki, antiaritmiki itn. Po uvedbi zdravljenja s celekoksibom utegne biti potrebno zmanjšanje odmerka zdravil, katerih odmerki se titrira individualno, po koncu zdravljenja s celekoksibom pa utegne biti potrebno povečanje odmerka teh zdravil.

Študije *in vitro* so pokazale, da lahko celekoksib do neke mere zavre presnovo, katalizirano s CYP2C19. Klinični pomen tega izsledka *in vitro* ni znan. Zgledi zdravil, ki se presnavljajo s CYP2C19, so diazepam, citalopram in imipramin.

V študiji medsebojnega delovanja celekoksib ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov (1 mg noretisterona/35 mikrogramov etinilestradiola).

Celekoksib nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko tolbutamida (substrat CYP2C9) ali glibenklamida.

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom celekoksib ni statistično značilno vplival na farmakokinetiko (plazemski ali ledvični očistek) metotreksata (v revmatoloških odmerkih). Vendar je med sočasno uporabo teh dveh zdravil priporočljivo ustrezno spremljati toksične učinke metotreksata.

Pri zdravih preiskovancih je sočasna uporaba 200 mg celekoksiba dvakrat na dan in 450 mg litija dvakrat na dan povzročila povprečno zvečanje  $C_{max}$  litija za 16 % in njegove AUC za 18 %. Bolnike, ki dobivajo litij, je zato treba po uvedbi ali opustitvi celekoksiba natančno spremljati.

#### *Vplivi drugih zdravil na celekoksib*

Celekoksib se pretežno presnavlja s CYP2C9, zato je treba pri bolnikih, ki dobivajo flukonazol, uporabiti le polovičen priporoceni odmerek celekoksiba. Sočasna uporaba enkratnega odmerka 200 mg celekoksiba in 200 mg flukonazola (mocnega zaviralca CYP2C9) enkrat na dan je povzročila povprečno povečanje  $C_{max}$  celekoksiba za 60 % in njegove AUC za 130 %. Sočasna uporaba induktorjev CYP2C9, npr. rifampicina, karbamazepina ali barbituratov, lahko zmanjša koncentracijo celekoksiba v plazmi.

Za ketokonazol in antacide ni ugotovljeno, da bi vplivali na farmakokinetiko celekoksiba.

## **4.6 Nosečnost in dojenje**

Za celekoksib ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravlilu. Študije na živalih (podganah in kuncih) so pokazale reprodukcijske toksične učinke, vključno z malformacijami (glejte poglavji 4.3 in 5.3). Potencialno tveganje med nosečnostjo pri človeku ni znano, a ga ni mogoče izključiti. Tako kot druga zdravila, ki zavirajo sintezo prostaglandinov, lahko tudi celekoksib v zadnjem trimesecju povzroči inertnost maternice in prezgodnje zaprtje arterioznega duktusa. Celekoksib je kontraindiciran pri nosečnicah in ženskah, ki bi lahko zanosile (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Če ženska med zdravljenjem zanosi, je treba uporabo celekoksiba prekiniti.

Študij o izlocanju celekoksiba v materinem mleku pri človeku ni. Celekoksib se izloča v mleku doječih podgan v koncentraciji, podobni koncentraciji v plazmi. Ženske, ki jemljejo celekoksib, ne smejo dojiti.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Bolniki, ki med jemanjem celekoksiba doživljajo omotico, vrtoglavico ali zaspanost, ne smejo voziti ali upravljati strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

V kontroliranih preskušanjih je celekoksib dobivalo približno 7.400 bolnikov; približno 2.300 od teh ga je dobivalo 1 leto ali več. Pri bolnikih, ki so celekoksib dobivali v 12 preskušanjih, kontroliranih s placebom in/ali aktivno učinkovino, so poročali o naslednjih učinkih. Pogostnost navedenih neželenih učinkov je bila enaka ali večja kot pri placebo. Delež prekinitev zaradi neželenih učinkov je bil 7,1 % pri bolnikih, ki so dobivali celekoksib, in 6,1 % pri bolnikih, ki so dobivali placebo.

Med dodatnimi reakcijami, opisanimi v pomarketiškem obdobju pri > 70 milijonih zdravljenih bolnikov, so glavobol, navzeja in artralgijska ter reakcije, ki so na spodnjem seznamu navedene v poševnem tisku kot zelo redke.

[Zelo pogosti (> 1/10), pogosti ( $\geq$  1/100, < 1/10), občasni ( $\geq$  1/1.000, < 1/100), redki ( $\geq$  1/10.000, < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000, vključno s posameznimi primeri)]

#### Infekcijske in parazitske bolezni

Pogosti: sinuzitis, okužba zgornjih dihal

Občasni: okužbe secil

#### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: anemija

Redki: levkopenija, trombocitopenija



Zelo redki: *pancitopenija*

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: *resna alergijska reakcija, anafilaktični šok*

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: *hiperkaliemija*

Psihiatricne motnje

Pogosti: *nespečnost*

Občasni: *anksioznost, depresija, utrujenost*

Zelo redki: *zmedenost, halucinacije*

Bolezni živcevja

Pogosti: *omotica*

Občasni: *zamegljen vid, hipertoničnost, parestezije*

Redki: *ataksija, spremembe okusa*

Zelo redki: *poslabšanje epilepsije, aseptični meningitis, agevzija, anozmija*

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: *tinitus*

Zelo redki: *poslabšanje sluha*

Srcne bolezni

Občasni: *miokardni infarkt\*, srčno popuščanje, palpitacije*

Žilne bolezni

Občasni: *hipertenzija, poslabšanje hipertenzije*

Redko: *ishemična kap\**

Zelo redki: *vaskulitis*

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: *faringitis, rinitis*

Občasni: *kašelj, dispneja*

Zelo redki: *bronhospazem*

Bolezni prebavil

Pogosti: *bolecine v trebuhu, driska, dispepsija, flatulenca*

Občasni: *zaprtje, spahovanje, gastritis, stomatitis, bruhanje, poslabšanje želodcnocrevesnega vnetja*

Redki: *razjeda na dvanajstniku, želodcu, požiralniku, tankem in debelem crevesju, disfagija, predrtje crevesa, ezofagitis, melena*

Zelo redki: *gastrointestinalna krvavitev, akutni pankreatitis, kolitis/poslabšanje kolitisa*

Bolezni jeter, žolcnika in žolčevodov

Občasni: *nenormalno delovanje jeter*

Zelo redki: *hepatitis, odpoved jeter, zlatenica*

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: *izpuščaj*

Občasni: *urtikarija*

Redki: *alopēcija, fotosenzibilnost*

Zelo redki: *angioedem, ekfoliacijski dermatitis, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, epidermalna nekroliza in multiformni eritem*

#### Bolezni mišicno-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: krči v nogah

Zelo redki: miozitis

#### Bolezni sečil

Zelo redki: akutna odpoved ledvic, intersticijski nefritis

#### Motnje reprodukcije in dojk

Zelo redki: menstruacijska motnja, NDO

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: periferni edemi/zastajanje tekočine

#### Preiskave

Občasni: zvišanje SGOT in SGPT, zvišanje kreatinina, zvišanje sečnine

V kumulativni analizi 20 s placebom kontroliranih študij pri bolnikih z OA in RA, ki so trajale več kot 2 tedna in do 1 leta, je bil presežni delež miokardnega infarkta pri bolnikih, ki so dobivali 200 mg ali 400 mg celekoksiba na dan, v primerjavi s placebom, 0,7 incidenta na 1000 bolnikov (redko). Presežka možganskih kapi ni bilo.

Po preliminarnih podatkih ene od dveh študij pri bolnikih s kolorektalnimi polipi, zdravljenih s 400 mg celekoksiba na dan (glejte poglavje 5.1), je bil presežni delež miokardnih infarktov v primerjavi s placebom v 3 letih 7 incidentov na 1000 bolnikov (občasno). V isti študiji je bil presežni delež jasno identificirane ishemične možganske kapi pri odmerku 400 mg na dan (izključujoc incidente, ki so bili hemoragični ali neznane etiologije) 0,5 incidentov na 1000 v 3 letih (redko). Za vse kapi skupaj se delež incidentov pri celekoksibu ni razlikoval od placeba.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Kliničnih izkušenj s prevelikim odmerjanjem ni. Zdravim preiskovancem so devet dni aplicirali posamične odmerke 1.200 mg in večkratne odmerke do 1.200 mg dvakrat na dan brez klinično pomembnih neželenih učinkov. Pri sumu na preveliko odmerjanje je treba zagotoviti ustrezno podporno medicinsko oskrbo, npr. odstranitev vsebine želodca, klinični nadzor in, če je potrebno, uvesti simptomatsko zdravljenje. Zaradi velike vezave na beljakovine ni verjetno, da bi bilo zdravlilo mogoče učinkovito odstraniti z dializo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamicne lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: oznaka ATC: M01AH01.

Peroralno uporabljeni celekoksib v območju kliničnih odmerkov selektivno zavira ciklooksigenazo-2 (COX-2). V tem območju odmerkov pri zdravih prostovoljcih niso ugotovili statistično značilnega zavrtja COX-1 (ocenjevanega z zavrtjem tvorbe tromboksana B2 [TxB2] *ex vivo*).

Ciklooksigenaza je odgovorna za nastajanje prostaglandinov. Znani sta dve izoobliki, COX-1 in COX-2. COX-2 je tista izooblika encima, ki jo dokazano inducirajo provnetni dražljaji in naj bi bila predvsem odgovorna za sintezo prostanoidnih mediatorjev bolečin, vnetja in zvišane telesne temperature. COX-2 je

vpletena tudi v ovulacijo, ugnezdenje zarodka in zaprtje arterioznega duktusa, uravnavanje delovanja ledvic in delovanje osrednjega živcevja (indukcija zvišane telesne temperature, zaznavanje bolečine in kognitivno funkcioniranje). Morda ima določeno vlogo tudi pri celjenju ulkusov. COX-2 so pri cloveku našli v tkivu okoli želodčnih ulkusov, a njena vloga pri celjenju ulkusov ni ugotovljena. Razlika v antitrombocitni aktivnosti med nekaterimi nesteroidnimi antirevmatiki, ki zavirajo COX-1, in selektivnimi zaviralci COX-2 bi lahko bila klinicno pomembna pri bolnikih, ki jih ogrožajo trombembolicne reakcije. Selektivni zaviralci COX-2 zmanjšujejo tvorbo sistemskega (in s tem morda tudi endotelijskega) prostaciklina, ne da bi vplivali na trombocitni tromboksan. Celekoksib je diaril-substituiran pirazol, kemično podoben drugim nearilaminskim sulfonamidom (npr. tiazidom, furosemidu), a drugacen od arilaminskih sulfonamidov (npr. sulfametoksazola in drugih sulfonamidnih antibiotikov).

Po velikih odmerkih celekoksiba so opažali od odmerka odvisen ucinek na nastajanje Tx<sub>B2</sub>. Vendar pri zdravih preiskovancih v majhnih študijah z vec odmerki 600 mg (trikratni največji priporoceni odmerek) dvakrat na dan celekoksib ni vplival na agregacijo trombocitov in cas krvavitve v primerjavi s placebom. Narejenih je bilo vec klinicnih študij in potrdile so ucinkovitost in varnost pri osteoartritisu in revmatoidnem artritisu. Za zdravljenje vnetja in bolečin pri osteoartritisu kolena in kolka so celekoksib ocenili pri približno 4.200 bolnikih v preskušanjih, kontroliranih s placebom ali aktivno učinkovino, ki so trajala do 12 tednov. Ocenili so ga tudi za zdravljenje vnetja in bolečin pri revmatoidnem artritisu, in sicer pri približno 2.100 bolnikih v preskušanjih, kontroliranih s placebom ali aktivno učinkovino, ki so trajala do 24 tednov. Celekoksib v dnevni odmerki od 200 mg do 400 mg je bolečine olajšal v 24 urah po uporabi. Izvedenih je bilo pet randomiziranih, dvojno slepih kontroliranih študij, ki so vključevale elektivno endoskopijo zgornjih prebavil, pri približno 4.500 bolnikih, ki uvodoma niso imeli ulkusov (odmerki celekoksiba od 50 mg do 400 mg dvakrat na dan). V dvanajsttedenskih endoskopskih študijah je bilo tveganje za ulkuse na želodcu in dvanajstniku s celekoksibom (100 do 800 mg na dan) znatno manjše kot z naproksenom (1.000 mg na dan) oz. ibuprofenom (2.400 mg na dan). V primerjavi z diklofenakom (150 mg na dan) so bili podatki nekonsistentni. V dveh od teh 12-tedenskih študij se odstotek bolnikov z endoskopsko ugotovljenim ulkusom na želodcu ali dvanajstniku ni znatno razlikoval med placebom in celekoksibom 200 mg dvakrat na dan oz. 400 mg dvakrat na dan.

V prospektivni dolgorocni študiji varnosti (trajanje od 6 do 15 mesecev, študija CLASS) je 5.800 bolnikov z osteoartritisom in 2.200 bolnikov z revmatoidnim artritisom dobivalo 400 mg celekoksiba dvakrat na dan (4-kratni priporoceni odmerek za osteoartritis oz. 2-kratni priporoceni odmerek za revmatoidni artritis), 800 mg ibuprofena trikrat na dan ali 75 mg diklofenaka dvakrat na dan (oboje v območju terapevtskih odmerkov). Dvaindvajset odstotkov vključenih bolnikov je hkrati jemalo nizke odmerke acetilsalicilne kisline ( $\leq 325$  mg/dan), predvsem za kardiovaskularno profilakso. Glede primarne končne točke, ki so jo predstavljali zapleteni ulkusi (opredeljeni kot gastrointestinalna krvavitev, predrtje ali zapora), se celekoksib ni znatno razlikoval ne od ibuprofena ne od diklofenaka. Tudi v primerjavi s kombinirano skupino nesteroidnih antirevmatikov glede zapletenih ulkusov ni bilo statistično znatne razlike (relativno tveganje 0,77, 95 % IZ 0,41–1,46, na podlagi celotnega trajanja študije). Glede kombinirane končne točke, ki so jo predstavljali zapleteni in simptomatski ulkusi, je bila incidenca v skupini s celekoksibom znatno manjša kot v skupini z nesteroidnimi antirevmatiki (relativno tveganje 0,66, 95 % IZ 0,45–0,97), ne pa med celekoksibom in diklofenakom. Med bolniki, ki so hkrati dobivali celekoksib in nizke odmerke acetilsalicilne kisline, je bil delež zapletenih ulkusov 4-krat večji kot pri uporabnikih celekoksiba samega. Incidenca klinicno pomembnega znižanja hemoglobina ( $> 2$  g/dl), potrjenega s ponovnim testiranjem, je bila znatno manjša med bolniki, ki so dobivali celekoksib, kot med bolniki, ki so dobivali nesteroidne antirevmatike (relativno tveganje 0,29, 95 % IZ 0,17–0,48). Incidenca tega ucinka je bila ob celekoksibu znatno manjša ne glede na uporabo ali neuporabo acetilsalicilne kisline.

*Klinicne študije, ki še potekajo:* na voljo so preliminarne varnostne informacije iz treh dolgorocnih študij, ki so zajele bolnike s sporadnimi adenomatoznimi polipi in bolnike s predispozicijo za Alzheimerjevo bolezen, zdravljene s celekoksibom. V eni od treh študij, APC (Preprečevanje sporadčnih kolorektalnih

adenomov s celekoksibom), so pri celekoksibu v odmerkih 200 mg dvakrat na dan in 400 mg dvakrat na dan v primerjavi s placebom, ugotovili z odmerkom povezano povečanje srčnožilnih incidentov (predvsem miokardnega infarkta, MI). Vecje tveganje je postalo očitno po približno 1 letu zdravljenja. Relativno tveganje (RT) za sestavljen opazovani dogodek (srčnožilna smrt, MI ali možganska kap) je bilo pri višjem odmerku celekoksiba v primerjavi s placebom 3,4 (95 % IZ 1,4-8,5) in pri manjšem odmerku celekoksiba 2,5 (95 % IZ 1,0-6,4). Absolutno tveganje za sestavljen opazovani dogodek je bilo 3,0 % pri višjem odmerku celekoksiba, 2,2 % pri manjšem odmerku celekoksiba in 0,9 % pri placebu. Preliminarni podatki iz drugih dveh dolgotrajnih študij v primerjavi s placebom niso pokazali znatnega porasta srčnožilnega tveganja pri uporabi celekoksiba v odmerku 200 mg dvakrat na dan in 400 mg QD. Ti podatki bodo podrobnejši, kakor hitro bodo na voljo dokončni podatki.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Celekoksib se dobro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi po približno 2–3 urah. Uporaba s hrano (zelo masten obrok) upočasni absorpcijo za približno 1 uro.

Celekoksib se eliminira predvsem s presnovo. Manj kot 1 % odmerka se nespremenjenega izloči v urin. Variabilnost v interindividualni izpostavljenosti celekoksibu je približno 10-kratna. V območju terapevtskih odmerkov farmakokinetika celekoksiba ni odvisna od odmerka in časa. Pri terapevtskih koncentracijah v plazmi je vezava na beljakovine v plazmi približno 97-odstotna; zdravilo se ne veže prednostno na eritrocite. Eliminacijski razpolovni čas je od 8 do 12 ur. Koncentracija v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena v 5 dneh zdravljenja. Farmakološko aktivno je matično zdravilo. Glavni presnovki v obtoku ne delujejo zaznavno na COX-1 ali COX-2.

Celekoksib se presnovi v jetih s hidrosilacijo, oksidacijo in deloma z glukuronidacijo. Prvo fazo presnove katalizira predvsem CYP2C9. Ta encim kaže genetski polimorfizem. Manj kot 1 % populacije z njim slabo presnavlja; te osebe imajo encim z zmanjšano aktivnostjo. Pri takšnih bolnikih je koncentracija celekoksiba v plazmi verjetno izrazito zvišana. Bolnike, ki so slabi slabi metabolizatorji s CYP2C9, je treba zdraviti previdno.

Med starejšimi Afroamericani in starejšimi belci niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih parametrih celekoksiba.

Pri starejših ženskah (> 65 let) je koncentracija celekoksiba v plazmi za približno 100 % višja.

Pri bolnikih z blago okvaro jeter je bila  $C_{max}$  celekoksiba v povprečju za 53 % večja, AUC pa za 26 % večja kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. Ustrezni vrednosti pri bolnikih z zmerno okvaro jeter sta bili 41 % in 146 %. Presnovna zmogljivost bolnikov z blago do zmerno okvaro je najboljše korelirala z vrednostjo albumina. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (albumin v serumu od 25 do 35 g/l) je treba zdravljenje začeti s polovico priporocenega odmerka. Študij pri bolnikih s hudo okvaro jeter (albumin v serumu < 25 g/l) ni bilo in pri teh bolnikih je celekoksib kontraindiciran.

Izkušnje s celekoksibom pri okvari jeter je malo. Farmakokinetika celekoksiba pri bolnikih z okvaro jeter ni raziskana, vendar ni verjetno, da bi bila izrazito spremenjena. Pri zdravljenju bolnikov z okvaro ledvic je potrebna previdnost. Huda okvara ledvic je kontraindikacija.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Konvencionalne raziskave toksicnosti zdravila za zarodek in plod so pokazale od odmerka odvisno pojavnost hernije diafragme pri podganjih plodih in od odmerka odvisno pojavnost srčnožilnih malformacij pri kuncjih plodih pri sistemski izpostavljenosti prostemu zdravilu, ki je bila približno 5x (podgane) oz. 3x (kunci) višja kot jo dosežemo z maksimalnim priporocenim dnevним odmerkom za ljudi (400 mg). Hernijo diafragme so ugotavljali tudi pri raziskavah peri- in postnatalne toksicnosti zdravila pri podganah, v katerih so živali prejemale zdravilo tudi v času organogeneze. V tej raziskavi, v kateri se je

pri najmanjši sistemski izpostavljenosti zdravilu ta anomalija pokazala le pri eni eksperimentalni živali, so ocenili, da je mejna vrednost 3x maksimalni priporoceni odmerek za ljudi.

Pri živalih je izpostavljenost celekoksibu v času zgodnjega embrionalnega razvoja povzročila splav pred ugnezditvijo in po ugnezditvi. Pri inhibiciji sinteze prostaglandinov so takšni učinki pričakovani.

Ugotavljali so, da se celekoksib izloča v mleko pri podganah. V neki raziskavi peri- in postnatalne toksičnosti zdravila pri podganah so opazili toksične učinke pri mladitih.

Na podlagi konvencionalnih raziskav toksičnosti, genotoksičnosti ali kancerogenosti večkratnih odmerkov zdravila menijo, da zdravilo ne pomeni posebnega tveganja za ljudi, t.j. ne več od tistega, kar je že bilo omenjeno v drugih poglavjih tega dokumenta.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Kapsule vsebujejo laktozo monohidrat, natrijev lavrilsulfat, povidon K30, natrijev karmelozat, premreženi in magnezijev stearat.

Ovojnica kapsul vsebuje želatino in titanov dioksid E171, crnilo vsebuje železov oksid E172.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Se ne nanaša na ta primer.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!**

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

100 mg kapsule: škatla s 30 trdimi kapsulami (3 x 10 kapsul v pretisnem omotu).

200 mg kapsule: škatla z 20 trdimi kapsulami (2 x 10 kapsul v pretisnem omotu).

### **6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

(Ime in naslov) /Besedilo, številka telefona in faksa, elektronska pošta ali internetni naslov je v jeziku države./

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Točka bo dopolnjena s strani imetnika dovoljenja za promet, po izdaji odločbe.

#### **9. DATUM DOVOLJENJA ZA PROMET**

Točka bo dopolnjena s strani imetnika dovoljenja za promet, po izdaji ali podaljšanju odločbe.

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

**DODATEK IV**  
**POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

## Nadaljnji ukrepi imetnika dovoljenja za promet z zdravilom

Glede na zahteve CHMP se je imetnik dovoljenja za promet strinjal, da bo izvedel nadaljnje ukrepe, kot so navedeni spodaj:

Področje	Opis
Klinicni vidik 1	Imetnik dovoljenja za promet se zavezuje, da bo izvedel globalno kardiovaskularno študijo za potrditev dolgorodne kardiovaskularne varnosti celekoksiba. Poleg tega se imetnik dovoljenja za promet zavezuje, da se bo v zvezi z nacrtom študije še naprej posvetoval z EMEA/CHMP.
Klinicni vidik 2	Da bo predložil analizo spontanih poročil o vseh hudih kožnih reakcijah na podlagi analize podatkov iz zbirke podatkov RegiSCAR, ter da se bo o rezultatih po predložitvi še podrobneje pogovoril s procevalcem.
Klinicni vidik 3	Da bo predložil zaključna poročila za sledeca dolgorocna preizkušanja APC/PreSAP/ADAPT v celoti, ko bodo na voljo. Kjer imetnik dovoljenja za promet ne bo imel na razpolago celotnih poročil o študijah, se strinja, da bo namesto poročil o študiji(ah) predložil publikacije/zapise.
Klinicni vidik 4	Da bo nadaljeval s poročanjem vseh pojavov neželenih učinkov zdravila na podlagi profila o neželenih učinkih iz s placebom kontroliranih študij, zlasti dolgorocnih, kot tudi iz drugih postmarketinških izkušenj, in da bo spremenil SPC v skladu s standardnim poročanjem o farmakovigilanci in postopki farmakovigilance (PSUR, variacije tipa II v okviru postopka medsebojnega priznavanja).
Klinicni vidik 5	Da bo zagotovil, da so vse potekajoče epidemiološke študije usklajene s posodobitvami potekajočih postmarketinških dejavnosti (na primer, s PSUR-i za zdravilo Celebra). Da bo še naprej objavljajal nove klinicne in epidemiološke podatke ali jih, kjer je mogoče, predstavil na znanstvenih kongresih. Zaključna poročila o študijah bodo posredovana agencijam, ko bodo na voljo.