

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITEISTÄ JA MYYNTELUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA, NORJASSA
JA ISLANNISSA**

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Itävalta	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Itävalta	Celebrex	100mg	Kapseli	Suun kautta
Itävalta	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Itävalta	Celebrex	200mg	Kapseli	Suun kautta
Itävalta	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Itävalta	Solexa	100mg	Kapseli	Suun kautta
Itävalta	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Itävalta	Solexa	200mg	Kapseli	Suun kautta
BELGIA	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgia	Celebrex	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Belgia	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgia	Celebrex	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Belgia	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgia	Solexa	100 mg	Kapseli	Suun kautta

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Belgia	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgia	Solexa	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Kypros	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Kypros	Celebrex	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Kypros	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Kypros	Celebrex	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Tshekki	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Yhdistynyt kuningaskunta	Celebrex	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Tshekki	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Yhdistynyt kuningaskunta	Celebrex	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Tanska	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Tanska	Celebra	100 mg	Kapseli	Suun kautta

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Tanska	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Tanska	Celebra	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Tanska	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Tanska	Solexa	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Tanska	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Tanska	Solexa	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Viro	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Viro	Celebrex	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Viro	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Viro	Celebrex	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Suomi	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Suomi	Celebra	100mg	Kapseli	Suun kautta
Suomi	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Suomi	Celebra	200mg	Kapseli	Suun kautta

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Suomi	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Suomi	Solexa	100mg	Kapseli	Suun kautta
Suomi	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Suomi	Solexa	200mg	Kapseli	Suun kautta
Ranska	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Ranska	Celebrex	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Ranska	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Ranska	Celebrex	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Ranska	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Ranska	Solexa	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Ranska	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Ranska	Solexa	200 mg	Kapseli	Suun kautta

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Saksa	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Saksa	Celebra	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Saksa	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Saksa	Celebra	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Saksa	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Saksa	Celebrex	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Saksa	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Saksa	Celebrex	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Kreikka	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Kreikka	Celebrex	100mg	Kapseli	Suun kautta
Kreikka	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Kreikka	Celebrex	200mg	Kapseli	Suun kautta
Kreikka	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Kreikka	Aclarex	100mg	Kapseli	Suun kautta

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Kreikka	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Kreikka	Aclarex	200mg	Kapseli	Suun kautta
Unkari	Pfizer Kft. Alkotás utca 53. MOM Park ”F” Épület H-1123 Budapest Unkari	Celebrex	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Islanti	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Tanska	Celebra	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Islanti	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Tanska	Celebra	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Irlanti	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irlanti	Celebrex	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Irlanti	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irlanti	Celebrex	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Irlanti	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irlanti	Solexa	100 mg	Kapseli	Suun kautta

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Irlanti	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irlanti	Solexa	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Italia	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italia	Artilog	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Italia	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italia	Artilog	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Italia	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italia	Artrid	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Italia	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italia	Artrid	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Italia	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Italia	Solexa	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Italia	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina	Solexa	200 mg	Kapseli	Suun kautta

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
	Italia				
Italia	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italia	Celebrex	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Italia	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italia	Celebrex	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Latvia	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Yhdistynyt kuningaskunta	Celebrex	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Latvia	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Yhdistynyt kuningaskunta	Celebrex	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Liettua	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Liettua A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Liettua	Celebrex	100 mg	Kapseli	Suun kautta

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Liettua	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Liettua A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Liettua	Celebrex	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Luxemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgia	Celebrex	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Luxemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgia	Celebrex	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Luxemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgia	Solexa	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Luxemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgia	Solexa	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Malta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Kreikka	Celebrex	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Malta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Kreikka	Celebrex	200 mg	Kapseli	Suun kautta

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Norja	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norja	Celebra	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Norja	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norja	Celebra	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Puola	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Yhdistynyt kuningaskunta	Celebrex	100mg	Kapseli	Suun kautta
Puola	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Yhdistynyt kuningaskunta	Celebrex	200mg	Kapseli	Suun kautta
Portugali	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugali	Celebrex	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Portugali	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugali	Celebrex	200 mg	Kapseli	Suun kautta

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Portugali	Lab. Medinfar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugali	Solexa	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Portugali	Lab. Medinfar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugali	Solexa	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Slovakia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Yhdistynyt kuningaskunta	Celebrex	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Slovakia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Yhdistynyt kuningaskunta	Celebrex	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Slovenia	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luxemburg	Celebrex	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Slovenia	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luxemburg	Celebrex	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Espanja	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La MSuun kauttaeja 28108 Alcobendas, Madrid Espanja	Celebrex	100mg	Kapseli	Suun kautta

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Espanja	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La MSuun kauttaeja 28108 Alcobendas, Madrid Espanja	Artilog	100mg	Kapseli	Suun kautta
Espanja	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La MSuun kauttaeja 28108 Alcobendas, Madrid Espanja	Celebrex	200mg	Kapseli	Suun kautta
Espanja	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La MSuun kauttaeja 28108 Alcobendas, Madrid Espanja	Artilog	200mg	Kapseli	Suun kautta
Ruotsi	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Ruotsi	Celebra	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Ruotsi	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Ruotsi	Celebra	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Ruotsi	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Ruotsi	Solexa	100 mg	Kapseli	Suun kautta

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Ruotsi	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Ruotsi	Solexa	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Ruotsi	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Ruotsi	Celora	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Ruotsi	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Ruotsi	Celora	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Ruotsi	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Ruotsi	Aclarix	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Ruotsi	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Ruotsi	Aclarix	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Alankomaat	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Alankomaat	Celebrex	100 mg	Kapseli	Suun kautta

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Alankomaat	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Alankomaat	Celebrex	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Alankomaat	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Alankomaat	Solexa	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Alankomaat	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Alankomaat	Solexa	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Yhdistynyt kuningaskunta	Celebrex	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Yhdistynyt kuningaskunta	Celebrex	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Yhdistynyt kuningaskunta	Solexa	100 mg	Kapseli	Suun kautta

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Yhdistynyt kuningaskunta	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Yhdistynyt kuningaskunta	Solexa	200 mg	Kapseli	Suun kautta

LIITE II

EMEAN ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISEN PERUSTEET

MYYNTELUVAN MUUTTAMISEEN JOHTANEET TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

Syyskuussa 2004 rofekoksibin (selektiivinen syklo-oksigenaasi 2:n estäjä) myyntiluvan haltija ilmoitti EMEAlle, että uusissa kliinisissä tutkimuksissa (APPROVe) oli todettu tromboottisten sydän- ja verisuonitapahtumien riski rofekoksibin käyttäjillä. Näiden tietojen perusteella myyntiluvan haltija veti Vioxxin (rofekoksibi) pois markkinoilta kaikkialla maailmassa 30. syyskuuta 2004 ja heräsi epäilyjä muiden syklo-oksigenaasi 2:n estäjien sydän- ja verisuoniturvallisuudesta.

Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean (CHMP) lokakuussa 2004 pidetyssä täysistunnossa käytyjen keskustelujen perusteella Euroopan komissio suositteli, että tästä sydän- ja verisuoniturvallisuuden kaikkia näkökohtia, mukaan luettuina tromboottiset sekä sydän- ja munuaistapahtumat, koskevasta kansanterveyskysymyksestä tehdään direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 31 artiklan mukainen lausuntopyyntö, joka koskee hajautetusti hyväksyttyjä lääkevalmisteita, jotka sisältävät selekoksibia, etorikoksibia ja lumirakoksibia, ja että asiassa suoritetaan neuvoston asetuksen (ETY) N:o 2309/93, sellaisena kuin se on muutettuna, 18 artiklan mukainen tarkastusmenettely, joka koskee keskitetysti hyväksyttyjä lääkevalmisteita, jotka sisältävät selekoksibia (Onsenal), parekoksibia (Dynastat/Rayzon) ja valdekoksibia (Bextra/Valdyn). Nämä toimenpiteet aloitettiin marraskuussa 2004.

CHMP:n kokouksessa helmikuussa 2005 keskusteltiin sydän- ja verisuoniturvallisuudesta. CHMP sopi siitä, että tarvitaan sydän- ja verisuoniturvallisuutta koskeva kiireellinen turvallisuusrajoitus, jotta voitaisiin esittää uusia vasta-aiheita ja tehostaa haittavaikutuksia koskevia varoituksia valmisteyhteenvedossa.. Tämän kiireellisen turvallisuusrajoituksen laatiminen aloitettiin 16. helmikuuta 2005 ja se saatiin valmiiksi 17. helmikuuta 2005.

FDA (Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkevirasto) ja EMEA pyysivät huhtikuussa 2005, että Pfizer vetäisi vapaaehtoisesti Bextran (valdekoksibi) pois markkinoilta, ja Pfizer sopi siitä, että se keskeyttää Bextran myynnin ja markkinoimisen maailmanlaajuisesti, kunnes ihoreaktioita koskeviin tietoihin perustuvaa kielteistä riski-hyötysuhdetta on käsitelty lisää.

Pfizer esitteli kuulemistilaisuudessa 20. huhtikuuta 2005 tietoja valdekoksibin vakavista ihoreaktioista.

Täydennyksenä Euroopan komission pyyntöön selvitettävänä olevaa ryhmää laajennettiin niin, että se sisältää sydän- ja verisuoniturvallisuutta koskevien näkökohtien lisäksi myös vakavien ihoreaktioiden arvioinnin.

Marraskuun 2004 ja kesäkuun 2005 välisenä aikana myyntiluvan haltija antoi CHMP:lle suullisia selvityksiä selekoksibin sydän- ja verisuoniturvallisuutta ja ihoturvallisuutta koskevista näkökohdista 18. tammikuuta, 15. helmikuuta ja 25. toukokuuta 2005.

23. kesäkuuta 2005 CHMP tuli johtopäätökseen, että koska arvioinnin perusteella

- rofekoksibia koskevat kliinisen APPROVe-tutkimuksen antamat uudet tiedot osoittivat, että rofekoksibi aiheuttaa tromboottisten sydän- ja verisuonitapahtumien riskin
- APC-tutkimusten selekoksibia koskevien tietojen mukaan annostus on yhteydessä vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien kasvaneeseen riskiin
- CABG-tutkimuksessa (Coronary Artery Bypass Graft, sepelvaltimon ohitusleikkaus) ja CABG II -tutkimuksessa todettiin enemmän vakavia tromboembolisia sydän- ja verisuonitapahtumia parekoksibilla/valdekoksibilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin.
- EDGE-tutkimuksen etorikoksibia koskevat tiedot ja muiden kliinisten tutkimusten yhdistetyt analyysit viittaavat siihen, että etorikoksibiin liittyy suurempi tromboottinen riski kuin naprokseeniin
- Target-tutkimuksen lumirakoksibia koskevat tiedot, jotka viittaavat tromboottisten tapahtumien (erityisesti sydäninfarktien) määrän pieneen lisääntymiseen naprokseeniin

verrattuna,
kaikki käytettävissä olevat tiedot osoittavat, että kaikkien syklo-oksigenaasi 2:n estäjien haittavaikutuksena on sydän- ja verisuonireaktioiden lisääntynyt riski, ja oli yhtä mieltä siitä, että hoidon keston ja annoksen sekä sydän- ja verisuonireaktion saamisen todennäköisyyden välillä on riippuvuus.

Vakavista ihoreaktioista saatuja tietoja arvioitaessa todettiin, että selekoksibi aiheuttaa erittäin harvoin vaikeita ihoreaktioita, mikä on voitu osoittaa kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa; tässä analyysissä potilailla tuli esiin useita riskitekijöitä, jotka vaikuttavat näiden selekoksibiin liittyvien vakavien ihoreaktioiden ilmaantumiseen.

CHMP vahvisti valmistetietoihin tyyppin II muutoshakemuksella jo tehty muutokset, jotka hyväksyttiin toukokuussa 2005 helmikuussa tehdyn kiireellisen turvallisuusrajoituksen perusteella, ja pyysi lisämuutoksia.

Sydän- ja verisuoniturvallisuuteen liittyvät valmistetietojen muutokset voidaan tiivistää seuraavasti:

- lisätään ilmoitus, että selektiivistä COX-2-estäjää koskevan lääkemääräyksen tulee perustua arvioon yksittäisen potilaan kokonaisriskeistä
- annostusta koskevassa osassa suositellaan, että käytettäisiin pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen ajan ja että kivunlievityksen tarve uudelleenarvioitaisiin ajoittain
- lisätään vasta-aiheet *todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus*
- lisätään lyhyesti tiedot sydän- ja verisuonilöydöksistä PreSAP-tutkimuksessa (selekoksibin tehokkuus ja turvallisuus sporadisten kolorektaalisten adenomatoottisten polyyppien ehkäisyssä, SC-58635) ja APC-tutkimuksessa (sporadisten kolorektaalisten adenoomien ehkäisy selekoksibin avulla), mukaan lukien aiempaa painokkaampi sydän- ja verisuonitautiriskiryhmiä koskeva sanamuoto
- lisätään varoitus potilaille, joilla on sydänsairauden riskitekijöitä, esim. kohonnut verenpaine, hyperlipidemia (korkeat kolesteroliarvot), diabetes mellitus ja tupakointi
- lisätään varoitus, että lääkärin on syytä harkita hoidon keskeyttämistä, jos potilaan jonkin edellä kuvatun elinjärjestelmän toiminta heikkenee hoidon aikana
- lisätään varoitus lääkärinä varten, että on syytä noudattaa varovaisuutta määrättäessä ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä, mukaan lukien selekoksibi, yhdessä ACEn estäjien tai angiotensiini-II-reseptorin antagonistien kanssa.

Yhteenveto vakaviin ihoreaktioihin liittyvistä valmistetietojen muutoksista:

- lisätään varoitus siitä, että ihoreaktiot alkavat useimmissa tapauksissa ensimmäisen hoitokuukauden kuluessa
- lisätään varoitus potilaille, joilla on ollut jokin lääkeallergia
- vahvistetaan varoitusta tuomalla esiin se, että selekoksibihoidossa on nyt esiintynyt kuolemaan johtaneita vakavia ihoreaktioita
- lisätään yksityiskohtaisempi kuvaus sellaisten ihoreaktioiden ensimmäisistä merkeistä, jotka johtavat hoidon keskeyttämiseen.

MYYNTILUVAN MUUTTAMISEN PERUSTEET

CHMP

- katsoo, että selekoksibia sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde hyväksytyissä käyttöaiheissa on edelleen suotuisa ja että myyntiluvat on pidettävä voimassa tarkistettujen valmisteyhteenvetojen mukaisesti (CHMP:n lausunnon liitteessä III)
- teki sen johtopäätöksen, että sydän- ja verisuoniturvallisuutta ja vakavia ihoreaktioita on seurattava ja arvioitava jatkuvasti ja huolellisesti
- suosittelee, että aloitetaan pitkäaikainen tutkimus selekoksibin turvallisuudesta suhteessa ei-

- selektiivisiin ei-steroidisiin tulehduskipulääkkeisiin
- suositteli seurantatoimenpiteitä selekoksibin turvallisuuden tutkimiseksi tarkemmin.

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO

Huomioitavaa: Oheinen valmisteyhteenveto oli selekoksibia sisältäviä lääkkeitä käsittelevän 31 artiklan mukaista tutkimuspyyntöä koskevan Komission päätöksen liitteenä. Teksti oli ajantasainen päätöksentekohetkellä.

Komission päätöksen jälkeen jäsenvaltioiden viranomaiset päivittävät tuoteinformaatiota tarpeen mukaan. Sen vuoksi tämä valmisteyhteenveto ei välttämättä vastaa tämänhetkistä.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

[KEKSITTY NIMI, ks. liite I] 100 mg kapselit, kova.

[KEKSITTY NIMI, ks. liite I] 200 mg kapselit, kova.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 100 mg:n kapseli sisältää 100 mg selekoksibia.

Yksi 200 mg:n kapseli sisältää 200 mg selekoksibia.

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

100 mg kapseli: Läpikuultamaton, valkoinen kapseli, jossa on kaksi sinistä raitaa ja merkinnät 7767 ja 100.

200 mg kapseli: Läpikuultamaton, valkoinen kapseli, jossa on kaksi kultanväristä raitaa ja merkinnät 7767 ja 200.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Oireiden lievitys nivelrikon tai nivelreuman hoidossa.

Selektiivisen COX-2-estäjän määräämisen tulee perustua arvioon kyseisen potilaan kokonaisriskeistä (ks. 4.3 ja 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Koska selekoksibiiniin liittyvät sydän- ja verisuoniriskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai altistuminen pitenee, hoidon tulee kestää mahdollisimman lyhyen aikaa ja hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta vuorokausiannosta. Potilaan oireiden lievityksen tarve ja hoitovaste on uudelleenarvioitava ajoittain, etenkin nivelrikkopotilailla (ks. 4.3, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Nivelrikko: Tavallinen suositeltu vuorokausiannos on 200 mg kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen annokseen. Joillakin potilailla, joilla oireet eivät lieviy riittävästi, 200 mg kahdesti vuorokaudessa voi lisätä hoidon tehoa. Jos hoidosta saatava hyöty ei ole lisääntynyt kahden viikon jälkeen, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

Nivelreuma: Suositeltu aloitusannos on 200 mg vuorokaudessa jaettuna kahteen annokseen. Tarvittaessa annoksen voi myöhemmin suurentaa 200 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Jos hoidosta saatava hyöty ei ole lisääntynyt kahden viikon jälkeen, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja. Molemmissa käyttöaiheissa suurin suositeltu vuorokausiannos on 400 mg.

[KEKSITTY NIMI]:n voi ottaa ruokailun yhteydessä tai ruokailujen välillä.

Vanhuks (> 65 v.): Kuten nuoremmilla aikuisilla, aloitusannos on 200 mg vuorokaudessa. Tarvittaessa annoksen voi myöhemmin suurentaa 200 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Erityistä varovaisuutta on noudatettava iäkkäillä potilailla, jotka painavat alle 50 kg (ks. 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta: Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa pysyvästi sairastavilla potilailla (seerumin albumiini 25 - 35 g/l) hoito tulee aloittaa puolella suositusannoksesta. Kokemukset tällaisista potilaista rajoittuvat kirroottisiin potilaisiin (ks. 4.3, 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta: Kokemukset selekoksibin käytöstä lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ovat vähäisiä. Siksi tällaisia potilaita hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta (ks. 4.3, 4.4 ja 5.2).

Lapset: Selekoksiibia ei ole indisoitu käytettäväksi lapsilla.4.3 Vasta-aiheet

Anamneesissa yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineista (ks. 6.1).

Tiedossa oleva sulfonamidiyliherkkyys.

Aktiivisessa vaiheessa oleva peptinen haavauma tai maha-suolikanavan verenvuoto.

Potilaat, joilla on ollut astmaa, akuuttia riniittiä, polyyppejä nenässä, angioneuroottista edeemaa, urtikariaa tai muita allergiatyyppejä reaktioita asetyylisalisyylihapon tai ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID), mukaan lukien COX-2 (syklo-oksigenaasi-2) -estäjien, käytön jälkeen.

Raskaus ja raskauden mahdollisuus naisilla, jotka eivät käytä tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. 4.5). Selekoksiibia on todettu aiheuttavan epämuodostumia kahdelle tutkitulle eläinlajille (ks. 4.6 ja 5.3). Mahdollista raskaudenaikaista riskiä ihmiselle ei tunneta, mutta sitä ei voida poissulkea. Imetys (ks. 4.6 ja 5.3).

Vaikea maksan toimintahäiriö (seerumin albumiini < 25 g/l tai Child-Pugh-pisteet ≥ 10).

Potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma on arviolta < 30 ml/min.

Tulehduksellinen suolistosairaus.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II – IV).

Todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Selekoksiibilla hoidetuilla potilailla on esiintynyt maha-suolikanavan yläosan komplikaatioita (perforaatioita, haavaumia tai verenvuotoja), joista osa on johtanut kuolemaan. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on suurin riski saada maha-suolikanavan komplikaatio ei-steroidisista tulehduskipulääkkeistä: iäkkäät potilaat; potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti jotakin muuta ei-steroidista tulehduskipulääkettä tai asetyylisalisyylihappoa tai joilla on anamneesissa jokin maha-suolikanavan sairaus, kuten haavauma tai maha-suolikanavan verenvuoto.

Maha-suolikanavan haittavaikutusten (maha-suolikanavan haavaumat tai muut maha-suolikanavan komplikaatiot) riski suurenee, jos selekoksiibi otetaan samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon kanssa (pieninäkin annoksina). Kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa ei ole osoitettu merkittävää eroa maha-suolikanavan turvallisuudessa verrattaessa selektiivisten COX-2-estäjien ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmää ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmään (ks. 5.1).

Kun lumekontrolloidussa pitkäaikaistutkimuksessa hoidettiin sporadisia adenomatoottisia polyyppeja selekoksiibiannostuksilla 200 mg x 2/vrk ja 400 mg x 2/vrk, vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien (pääasiassa sydäninfarktin) määrä lisääntyi verrattuna lumelääkkeeseen (ks. 5.1).

Koska selekoksibiin liittyvät sydän- ja verisuoniriskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai altistuminen pitenee, hoidon tulee kestää mahdollisimman lyhyen aikaa ja hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta vuorokausiannosta. Potilaan oireiden lievityksen tarve ja hoitovaste on uudelleenarvioitava ajoittain, etenkin nivelrikkopotilailla (ks. 4.2, 4.3, 4.8 ja 5.1).

Selekoksibia tulee käyttää vasta perusteellisen harkinnan jälkeen potilaille, joilla on merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä (esim. kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, diabetes mellitus, tupakointi) (ks 5.1).

COX-2-selektiiviset estäjät eivät korvaa asetyyilisalisyylihappoa tromboembolisten sydän- ja verisuonisairauksien estohoidossa, koska niillä ei ole vaikutusta verihiutaleisiin. Siksi verihiutaleiden toimintaa estävää hoitoa ei saa lopettaa (ks. 5.1).

Kuten muidenkin prostaglandiinisynteesiä estävien lääkkeiden käytön yhteydessä selekoksibia käyttävillä potilailla on todettu nesteretentiota ja edeemaa. Tästä johtuen selekoksibin käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydämen vasemman kammion toimintahäiriö tai verenpainetauti, sekä potilailla, joilla on entuudestaan muusta syystä johtuvaa edeemaa, koska prostaglandiinien inhibitio saattaa aiheuttaa munuaisten toiminnan heikkenemistä ja nesteretentiota. Varovaisuus on tarpeen myös diureetteja käyttävien tai muutoin hypovolemialle alttiiden potilaiden hoidossa.

Heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta ja erityisesti sydämen toimintahäiriöt ovat todennäköisempiä vanhuksilla, ja siksi heitä on seurattava lääketieteellisesti asianmukaisesti.

Selekoksibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu samankaltaisia munuaisvaikutuksia kuin vertailuaineina käytetyillä ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä.

Jos jonkin edellä kuvatun elinjärjestelmän toiminta heikkenee hoidon aikana, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin ja harkittava selekoksibihoidon lopettamista.

Selekoksibi estää CYP2D6-entsyymiä. Vaikka se ei ole tämän entsyymin vahva inhibiittori, yksilöllisesti annostitratavien, CYP2D6:n välityksellä metaboloituvien lääkkeiden annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen (ks. 4.5). Hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaan tiedetään olevan huono CYP2C9-metaboloija (ks. 5.2).

Selekoksibin käytön yhteydessä on joissakin erittäin harvinaisissa tapauksissa ilmoitettu vaikeita joskus kuolemaan johtaneita, ihoreaktioita, mukaan lukien eksfoliatiivinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (ks. 4.8). Näiden reaktioiden riski näyttäisi olevan suurimmillaan hoidon alussa: useimmiten reaktio on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Selekoksiibia saavilla potilailla on raportoitu vaikeita yliherkkyyssreaktioita (anafylaksia ja angioedeemaa)(ks. 4.8). Vaikeiden ihoreaktioiden tai yliherkkyyssreaktioiden riski voi olla suurentunut potilailla, joilla on aiemmin ilmennyt sulfonamidiallergiaa tai muuta lääkeallergiaa (ks. 4.3). Selekoksibin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä yliherkkyydestä.

Selekoksibi saattaa peittää kuumeen ja muut tulehduksen merkit.

Samanaikaisesti varfariinilla hoidetuilla potilailla on esiintynyt vakavia verenvuotoja. Varovaisuutta on noudatettava selekoksibin ja varfariinin ja muiden suun kautta otettavien antikoagulanttien yhteiskäytössä (ks. 4.5).

[KEKSITTY NIMI] 100 mg ja 200 mg kapselit sisältävät laktoosia (100 mg kapseli: 149,7 mg ja 200 mg kapseli: 49,8 mg). Siksi tätä valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, laktaasin puutos tai glukoosin tai galaktoosin imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Veren hyytymisaktiivisuutta tulee seurata erityisesti parin ensimmäisen päivän ajan selekoksibihoidon aloittamisesta tai selekoksibiannoksen muuttamisesta potilailla, jotka saavat varfariinia tai muita antikoagulantteja, koska tällaisten potilaiden verenvuotokomplikaatioiden riski on suurentunut. Siksi protrombiiniaikaa (INR) on seurattava tarkoin erityisesti parin ensimmäisen päivän aikana selekoksibihoidon aloittamisen tai selekoksibiannoksen muuttamisen jälkeen potilailla, jotka saavat suun kautta otettavia antikoagulantteja (ks. 4.4). Pidentyneeseen protrombiiniaikaan liittyviä verenvuotoja, joista osa on johtanut kuolemaan, on raportoitu etupäässä iäkkäillä potilailla ja samanaikaisesti selekoksibia ja varfariinia saaneilla potilailla.

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien ja verenpainetta alentavien lääkkeiden vaikutusta. Kuten ei-steroidisessa tulehduskipulääkityksessä, myös selekoksibihoidossa akuutin munuaisten vajaatoiminnan (tavallisesti korjaantuva) riski voi suurentua joillakin potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (esim. elimistön kuivumisen tai korkean iän vuoksi), silloin kun hoitoon yhdistetään ACEn estäjä tai angiotensiini II -reseptorin antagonisti. Siksi varovaisuutta on noudatettava tällaisen yhdistelmän annossa, erityisesti iäkkäille potilaille. Potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaistoiminnan tutkimista on harkittava sekä tällaisen samanaikaisen hoidon aloittamisen jälkeen että ajoittain sen jälkeen.

Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden ja siklosporiinin tai takrolimuusin samanaikaisen käytön on esitetty lisäävän siklosporiinin ja takrolimuusin munuaistoksisia vaikutuksia. Munuaisten toimintaa tulee seurata, kun selekoksibia ja edellä mainittuja lääkkeitä käytetään yhdessä.

Selekoksibia voi käyttää yhdessä pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon kanssa, mutta sillä ei voi korvata asetyylisalisyylihappoa sydän- ja verisuonisairauksien estohoidossa. Kuten muillakin ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä, tutkimuksissa on todettu maha-suolikanavan haavaumien tai muiden maha-suolikanavan komplikaatioiden riskin suurenevan samanaikaisessa selekoksibin ja pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon annossa verrattuna pelkkään selekoksibihoitoon (ks. 5.1).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Selekoksibin vaikutukset muihin lääkkeisiin

Selekoksibi estää CYP2D6-entsyymiä. Seleksibihoidon aikana CYP2D6:n substraatin deksstrometorfaanin pitoisuudet plasmassa nousivat 136 %. Sellaisten lääkeaineiden, jotka ovat tämän entsyymin substraatteja, pitoisuudet plasmassa saattavat nousta samanaikaisen selekoksibihoidon aikana. Lääkkeitä, jotka metaboloituvat CYP2D6:n välityksellä, ovat esimerkiksi masennuslääkkeet (trisykliset masennuslääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät), neuroleptit, rytmihäiriölääkkeet, jne. Yksilöllisesti annostitrittavien CYP2D6:n substraattien annosta saatetaan joutua pienentämään selekoksibihoidon alkaessa tai vastaavasti suurentamaan selekoksibihoidon päättyessä.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että selekoksibi saattaa jossain määrin pystyä estämään CYP2C19:n katalysoimaa metaboliaa. Tämän *in vitro* -havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta. CYP2C19-välitteisesti metaboloituvia lääkeaineita ovat esimerkiksi diatsepaami, sitalopraami ja imipramiini.

Yhteisvaikutuksia koskevassa tutkimuksessa selekoksibilla ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden (1 mg noretisteroni/35 mikrog etinyyliestradioli) farmakokinetiikkaan.

Selekoksibi ei vaikuta tolbutamidin (CYP2C9-substraatti) tai glibenklamidin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävässä määrin.

Selekoksibilla ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta metotreksaatin farmakokinetiikkaan (plasma- tai munuaispuhdistuma) nivelreumapotilailla, jotka saivat metotreksaattia reuman hoitoannoksina. Riittävää seuranta metotreksaattiin liittyvän toksisuuden varalta tulee kuitenkin harkita, jos näitä kahta lääkettä käytetään yhdessä.

Terveillä tutkimushenkilöillä, jotka saivat samanaikaisesti selekoksibia 200 mg kahdesti päivässä ja litiumia 450 mg kahdesti päivässä, litiumin huippupitoisuus (C_{max}) plasmassa suureni keskimäärin 16 % ja AUC-arvo 18 %. Siksi litiumhoitoa saavia potilaita tulee tarkkailla huolellisesti, kun selekoksibihoito aloitetaan tai lopetetaan.

Muiden lääkkeiden vaikutukset selekoksibiin

Koska selekoksibi metaboloituu pääasiassa CYP2C9:n välityksellä, suositusannos on puolitettava potilaille, jotka saavat flukonatsolia. Käytettäessä samanaikaisesti selekoksibia 200 mg:n kerta-annoksena ja 200 mg flukonatsolia (potentti CYP2C9-estäjä) kerran päivässä, selekoksibin huippupitoisuus (C_{max}) plasmassa suureni keskimäärin 60 % ja AUC-arvo 130 %. Samanaikainen CYP2C9:ää indusoivien lääkeaineiden, kuten rifampisiinin, karbamatsepiinin ja barbituraattien, käyttö voi pienentää selekoksibin pitoisuuksia plasmassa.

Ketokonatsolin tai antasidien ei ole havaittu vaikuttavan selekoksibin farmakokinetiikkaan.

4.6 Raskaus ja imetys

Selekoksibin käytöstä raskauden aikana ei ole kliinistä tietoa. Eläimillä (rotat ja kanit) tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta, mukaan lukien epämuodostumia (ks. 4.3 ja 5.3). Mahdollisia raskaudenaikaisia riskejä ihmisellä ei tunneta, mutta niitä ei voida poissulkea. Kuten muutkin prostaglandiinisynteesiä estävät lääkeaineet, selekoksibi saattaa aiheuttaa kohdun inertiaa ja valtimotiehyeen ennenaikaisen sulkeutumisen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana. Selekoksiibi on vasta-aiheinen raskauden aikana ja naisilla, joilla on raskaaksitulon mahdollisuus (ks. 4.3 ja 4.4). Jos nainen tulee raskaaksi hoidon aikana, selekoksibihoito tulee keskeyttää.

Selekoksibin erittymisestä rintamaitoon ei ole tehty tutkimuksia. Selekoksiibi erittyy imettävän rotan maitoon, ja sen pitoisuus maidossa on sama kuin plasmassa. Selekoksiibia käyttävien naisten ei tule imettää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaiden, jotka tuntevat pyörrytystä, huimausta tai uneliaisuutta selekoksibihoidon aikana, ei tule ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Noin 7 400 potilasta hoidettiin selekoksibilla kontrolloiduissa tutkimuksissa, ja heistä noin 2 300 sai selekoksibia vähintään vuoden ajan. Seuraavia tapahtumia on raportoitu potilailla, jotka saivat selekoksibia 12:ssa lumelääkkeellä ja/tai vaikuttavalla aineella kontrolloidussa tutkimuksessa. Tässä lueteltuja haittavaikutuksia ilmeni yhtä paljon tai enemmän kuin lumelääkkeellä. Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeytti 7,1 % selekoksibia saaneista potilaista ja 6,1 % lumelääkettä saaneista.

Selekoksibin markkinoille tulon jälkeen kokemusta on saatu yli 70 miljoonasta hoidetusta potilaasta, joilla on alla mainittujen haittojen lisäksi ilmoitettu muun muassa päänsärkyä, pahoinvointia ja nivelkipua. Hyvin harvinaiset haittavaikutukset on merkitty kursivilla.

[Hyvin yleiset ($>1/10$), yleiset ($^3 1/100$, $<1/10$), melko harvinaiset ($^3 1/1\ 000$, $<1/100$), harvinaiset ($^3 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($<1/10\ 000$, mukaan lukien yksittäistapaukset)]

Infektiot

Yleiset: sinuiitti, ylähengitysteiden infektio

Melko harvinaiset: virtsatieinfektio

Veri ja imukudos

Melko harvinaiset: anemia

Harvinaiset: leukopenia, trombosytopenia

Hyvin harvinaiset: *pansytopenia*

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinaiset: *vaikeat allergiset reaktiot, anafylaktinen sokki*

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinaiset: hyperkalemia

Psyykkiset haitat

Yleiset: unettomuus

Melko harvinaiset: ahdistuneisuus, masennus, väsymys

Hyvin harvinaiset: *sekavuus, aistiharhat*

Hermosto

Yleiset: huimaus

Melko harvinaiset: näön hämärtyminen, lisääntynyt lihasjänteys, tuntoharhat

Harvinaiset: ataksia, makuaistin muutokset

Hyvin harvinaiset: *epilepsian paheneminen, aseptinen meningiitti, ageusia, anosmia*

Kuulo- ja tasapainoelin

Melko harvinaiset: korvien soiminen

Hyvin harvinaiset: *kuulon heikkeneminen*

Sydänhäiriöt

Melko harvinaiset: sydäninfarkti*, sydämen vajaatoiminta, sydämentykytys

Verisuonisto

Melko harvinaiset: kohonnut verenpaine, verenpainetaudin paheneminen

Harvinaiset: iskeeminen aivohalvaus*

Hyvin harvinaiset: *verisuonitulehdus*

Hengityselimet, rintakehä- ja välikarsina

Yleiset: nielutulehdus, riniitti

Melko harvinaiset: yskä, hengenahdistus

Hyvin harvinaiset: *bronkospasmi*

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat

Melko harvinaiset: ummetus, röyhtäily, mahatulehdus, suutulehdus, oksentelu, maha-suolikanavan tulehduksen paheneminen

Harvinaiset: pohjukaissuolen, mahalaukun, ruokatorven, suolen ja koolonin haavaumat, nielemishäiriöt, suolen perforaatio, ruokatorvitulehdus, veriulosteet

Hyvin harvinaiset: *maha-suolikanavan verenvuoto, akuutti haimatulehdus, paksusuolitulehdus/paksusuolitulehduksen paheneminen*

Maksa ja sappi

Melko harvinaiset: poikkeava maksan toiminta

Hyvin harvinaiset: *maksatulehdus, keltaisuus, maksan vajaatoiminta*

Iho ja ihonalainen kudος

Yleiset: ihottuma

Melko harvinaiset: nokkosihottuma

Harvinaiset: hiustenlähtö, valoherkkyys

Hyvin harvinaiset: *angioedeema, eksfoliatiivinen dermatiitti, erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, epidermaalinen nekrolyysi*

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinaiset: jalkakrampit

Hyvin harvinaiset: *lihastulehdus*

Munuaiset ja virtsatiet

Hyvin harvinaiset: *akuutti munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinen nefriitti*

Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin harvinaiset: *määrittämättömät kuukautishäiriöt*

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: ääreisturvotus/nesteretentio

Tutkimukset

Melko harvinaiset: suurentuneet ASAT- ja ALAT-arvot, suurentunut kreatiniiniarvo, suurentunut urea-arvo

*Analyysissa on yhdistetty tulokset 20 lumekontrolloidusta nivelrikko- ja nivelreumatutkimuksesta, jotka kestivät yli 2 viikkoa mutta enintään yhden vuoden: lumelääkeryhmään verrattuna sydäninfarktia ilmeni 0,7 tapausta enemmän 1 000 potilasta (harvinainen haittavaikutus) kohti ryhmässä, joka sai selekoksibia 200 tai 400 mg/vrk. Aivohalvauksia ei ilmennyt selekoksibiryhmässä sen enempää kuin lumelääkeryhmässäkään.

Alustavat tulokset kahdesta tutkimuksesta, joissa kolorektaalipolyypipotilaat saivat 400 mg/vrk selekoksibia (ks. 5.1), osoittavat, että lumelääkeryhmään verrattuna sydäninfarktia ilmeni selekoksibiryhmässä 7 tapausta enemmän 1 000 potilasta kohti (melko harvinainen haittavaikutus) 3 vuoden aikavälillä. Näissä samoissa tutkimuksissa selkeästi tunnistettuja iskeemisiä aivohalvauksia (pois lukien hemorragiset tai etiologialtaan tuntemattomat tapahtumat) ilmeni selekoksibiryhmässä (400 mg/vrk) 0,5 tapahtumaa enemmän 1 000 potilasta kohti (harvinainen haittavaikutus) 3 vuoden aikavälillä. Kaikkien erityyppisten aivohalvausten yhteenlaskettu esiintymistiheys ei ollut suurentunut selekoksibilla verrattuna lumelääkkeeseen.

4.9 Yliannostus

Kliinistä kokemusta yliannostuksesta ei ole. Terveille tutkimushenkilöille on annettu enimmillään 1 200 mg:n kerta-annoksia ja 1 200 mg kahdesti päivässä 9 päivän ajan ilman kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia. Yliannostusta epäiltäessä tulee antaa asianmukaista tukihoitoa, esimerkiksi tehdä mahahuuhtelu, tarkkailla potilaan tilaa kliinisesti ja aloittaa tarvittaessa oireenmukainen hoito. Dialyysi ei todennäköisesti ole tehokas menetelmä lääkkeen poistamiseksi, koska selekoksibi sitoutuu suuressa määrin proteiineihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: , ATC-koodi: M01AH01

Selekoksibi on suun kautta otettava selektiivinen syklo-oksigenaasi-2:n (COX-2) estäjä kliinisinä annoksina (200 - 400 mg päivässä). Tilastollisesti merkitsevää COX-1-estoa (arvioituna *ex vivo* tromboksaani B₂:n [TxB₂] muodostumisen inhibitiolla) ei havaittu käytettäessä ko. annostusta terveillä vapaaehtoisilla.

Prostaglandiinit muodostuvat syklo-oksigenaasin vaikutuksesta. Siitä on tunnistettu kaksi muotoa, COX-1 ja COX-2. COX-2 on entsyymien muoto, joka indusoituu tulehdustekijöiden vaikutuksesta ja jonka oletetaan olevan ensisijaisesti vastuussa kipua, tulehdusta ja kuumetta aiheuttavien prostanooidien synteesistä. COX-2 vaikuttaa myös ovulaatioon, alkion kiinnittymiseen ja valtimotiehyeen sulkeutumiseen, munuaisten toiminnan säätelyyn ja keskushermoston toimintoihin (kuumeen induktio, kipuaistimus ja kognitiiviset toiminnot). Se saattaa myös osallistua haavojen paranemiseen. COX-2 on tunnistettu ihmisellä mahahaavaa ympäröivässä kudoksessa, mutta sen merkitystä haavojen paranemisessa ei ole vahvistettu.

Erolla, joka liittyy verihiutaleiden aktiivisuuteen joidenkin COX-1:tä estävien ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden ja COX-2-selektiivisten estäjien välillä, voi olla kliinistä merkitystä potilaille, joilla on tromboembolisten reaktioiden riski. COX-2-estäjät vähentävät systeemisen (ja siten mahdollisesti endoteelisen) prostasyklinin muodostumista vaikuttamatta verihiutaleiden tromboksaaniin.

Selekoksibi on diaryylisubstituoitu pyratsoli, kemiallisesti samankaltainen kuin muut nonaryyliamiinisulfonamidit (esim. tiatsidit, furosemidi), mutta erilainen kuin aryliamiinisulfonamidit (esim. sulfametoksatsoli ja muut sulfonamidiantibiotit).

Annoksesta riippuvaista vaikutusta TxB₂:n muodostumiseen on havaittu suurien selekoksibiannosten jälkeen. Kuitenkin terveillä tutkimushenkilöillä tehdyt pienet tutkimukset, joissa annettiin toistuvasti 600 mg kahdesti päivässä (kolminkertainen annos verrattuna suurimpaan suositusannokseen), selekoksibilla ei ollut vaikutusta verihiutaleiden aggregaatioon eikä verenvuotoaikaan lumelääkkeeseen verrattuna.

Selekoksibilla on suoritettu useita kliinisiä tutkimuksia, joissa on vahvistettu sen teho ja turvallisuus nivelrikossa ja nivelreumassa. Selekoksiibia arvioitiin polven ja lonkan nivelrikon aiheuttamien tulehduksen ja kivun hoidossa noin 4 200 potilaalle tehdyissä lumelääkkeellä ja vaikuttavalla aineella kontrolloiduissa tutkimuksissa, jotka kestivät enintään 12 viikkoa. Sitä arvioitiin myös nivelreuman aiheuttaman tulehduksen ja kivun hoidossa noin 2 100 potilaalle tehdyissä lumelääkkeellä ja vaikuttavalla aineella kontrolloiduissa tutkimuksissa, joiden kesto oli enintään 24 viikkoa. Päivittäiset 200 mg–400 mg:n selekoksibiannokset lievittivät kipua 24 tunnin sisällä annostelusta. Viiteen satunnaistettuun ja kontrolloituun kaksoissokkotutkimukseen, mukaan lukien tutkimussuunnitelmaan kuuluneeseen maha-suolikanavan yläosan tähystrykseen, osallistui noin 4 500 potilasta, joilla ei ollut lähtötilanteessa haavaumaa (selekoksibiannokset 50 mg–400 mg kahdesti vuorokaudessa). Kahdentoista viikon tähystrytutkimuksissa selekoksibiin (100–800 mg/vrk) liittyi merkitsevästi pienempi maha- ja pohjukaissuolihaavaumien riski kuin naprokseeniin (1 000 mg/vrk) ja ibuprofeeniin (2 400 mg/vrk). Tutkimustulokset olivat epäjohdonmukaisia verrattaessa diklofenaakkiin (150 mg/vrk). Kahdessa näistä 12 viikon tutkimuksista niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla todettiin tähystryksessä maha- tai pohjukaissuolihaavauma, ei eronnut merkitsevästi ryhmien välillä, joista yksi sai lumelääkettä, toinen 200 mg selekoksibia kahdesti vuorokaudessa ja kolmas 400 mg selekoksibia kahdesti vuorokaudessa.

Prospektiivisessa pitkäaikaisturvallisuutta selvittäneessä tutkimuksessa (kesto 6–15 kk, CLASS-tutkimus) annettiin 5 800 nivelrikkopotilaalle ja 2 200 nivelreumapotilaalle joko 400 mg selekoksibia kahdesti vuorokaudessa (nelinkertainen annos verrattuna nivelrikon suositusannokseen ja kaksinkertainen verrattuna nivelreuman suositusannokseen), 800 mg ibuprofeenia kolmesti vuorokaudessa tai 75 mg diklofenaakia kahdesti vuorokaudessa (kahden viimeksi mainitun lääkeaineen annokset terapeuttisia). Tutkimukseen otetuista potilaista 22 % sai samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappoa (≤ 325 mg/vrk), ensisijaisesti sydän- ja verisuonitautien estohoitona. Ensisijaisen päätemuuttujan, eli komplisoituneiden haavaumien (määritelmä: maha-

suolikanavan verenvuoto, perforaatio tai tukkeuma), suhteen selekoksibi ei eronnut merkitsevästi pelkästä ibuprofeenista tai pelkästä diklofenaakista. Myöskään yhdistetyssä ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden ryhmässä ero komplisoituneissa haavaumissa ei ollut tilastollisesti merkitsevä (suhteellinen riski 0,77; 95 %:n luottamusvälillä 0,41–1,46, koko tutkimusajan perusteella). Yhdistetyn päätemuuttujan, eli komplisoituneiden ja oireisten haavaumien, suhteen ilmaantuus oli merkitsevästi pienempi selekoksibiryhmässä kuin ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä saaneessa ryhmässä (suhteellinen riski 0,66; 95 %:n luottamusvälillä 0,45–0,97), mutta ei selekoksibi- ja diklofenaakkiryhmien välillä. Potilailla, jotka saivat selekoksibia ja samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappoa, ilmeni komplisoituneita haavaumia 4 kertaa enemmän kuin niillä, jotka saivat pelkkää selekoksibia. Toistuvissa mittauksissa vahvistettua kliinisesti merkittävää hemoglobiiniarvon pienenemistä (> 2 g/dl) ilmeni selekoksibipotilailla merkitsevästi vähemmän kuin ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä saaneilla potilailla (suhteellinen riski 0,29; 95 %:n luottamusvälillä 0,17–0,48). Tätä tapahtumaa ilmeni selekoksibilla merkitsevästi vähemmän riippumatta siitä, saiko potilas samanaikaisesti asetyylisalisyylihappoa vai ei.

Käynnissä olevat kliiniset tutkimukset

Selekoksibista on saatavilla alustavia turvallisuustuloksia kolmesta pitkäaikaistutkimuksesta, potilailla, joilla oli sporadisia adenomatoottisia polyyppeja tai alttius Alzheimerin tautiin. Yhdessä näistä kolmesta tutkimuksesta, ACP (Prevention of Sporadic Colorectal Adenomas with Celecoxib), sydän- ja verisuonitapahtumat (pääasiassa sydäninfarkti) lisääntyivät lumelääkkeeseen verrattuna annoksen mukaan, kun selekoksibiannostus oli 200 mg x 2/vrk ja 400 mg x 2/vrk. Riskin suurentuminen ilmeni noin yhden vuoden hoidon jälkeen. Yhdistetyn päätetapahtuman (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus) suhteellinen riski oli 3,4 (95 %:n luottamusvälillä 1,4–8,5) suuremmalla selekoksibiannoksella ja 2,5 (95 %:n luottamusvälillä 1,0–6,4) pienemmällä selekoksibiannoksella lumelääkkeeseen verrattuna. Yhdistetyn päätetapahtuman absoluuttinen riski oli suuremmalla selekoksibiannoksella 3,0 %, pienemmällä selekoksibiannoksella 2,2 % ja lumelääkkeellä 0,9 %. Alustavat tulokset kahdesta muusta pitkäaikaistutkimuksesta eivät osoita sydän- ja verisuoniriskin suurentuneen merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna, kun selekoksibiannostus on 200 mg x 2/vrk tai 400 mg/vrk. Nämä tiedot päivitetään, kun lopulliset tulokset saadaan.

5.2 Farmakokinetiikka

Selekoksibi imeytyy hyvin ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan noin 2 - 3 tunnin kuluttua. Ruoka (runsasrasvainen ateriat) aiheuttaa noin yhden tunnin viiveen imeytymisessä.

Selekoksibi eliminoiduu pääasiassa metaboloitumalla. Alle 1 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Selekoksiibialtistuksessa vaihtelu eri henkilöiden välillä on noin 10-kertainen. Selekoksiibin farmakokinetiikka on annoksesta ja ajasta riippumaton terapeuttisella annosvälillä. Selekoksiibi sitoutuu terapeuttisina plasmapitoisuuksina noin 97-prosenttisesti plasmaproteiineihin, eikä se sitoudu ensisijaisesti veren punasoluihin. Eliminointi puolittumisaika on 8 - 12 tuntia. Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan viidessä hoitopäivässä. Ainoastaan lähtöaine on farmakologisesti aktiivinen. Verenkierrossa tavattavilla päämetaboliiteilla ei ole havaittavaa COX-1- tai COX-2-aktiivisuutta.

Selekoksibi metaboloituu maksassa hydroksylaation, oksidaation ja jossain määrin glukuronidaation kautta. Alkuvaiheen metaboliaa katalysoi pääasiassa CYP2C9. Eri ihmisillä on geneettistä vaihtelua tämän entsyymin toiminnassa. Alle 1 % väestöstä on ns. heikkoja metaboloijia, ja näillä ihmisillä tämän entsyymin aktiivisuus on alentunut. Näillä potilailla selekoksiibin pitoisuudet plasmassa luultavasti nousevat huomattavasti. Potilaita, joiden tiedetään olevan heikkoja metaboloijia CYP2C9:n suhteen, tulee hoitaa varoen.

Selekoksiibin farmakokineettisissä parametreissa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja iäkkäiden afroamerikkalaisten ja valkoihoisten välillä.

Iäkkäillä naisilla (yli 65-vuotiaat) selekoksiibin pitoisuus plasmassa on lisääntynyt noin 100 %:lla.

Verrattaessa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita tutkimushenkilöihin, joilla maksan toiminta oli normaali, ensin mainituilla plasman selekoksibin huippupitoisuus lisääntyi keskimäärin 53 % ja AUC 26 %. Vastaavat arvot keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla olivat 41 % ja 146 %. Lievää tai keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavilla potilailla metabolinen kapasiteetti oli parhaiten verrannollinen heidän albumiiniarvoihinsa. Hoito tulee aloittaa puolikkaalla suositusannoksesta potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (seerumin albumiini 25 - 35 g/l). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (seerumin albumiini < 25 g/l) sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia, ja selekoksibi on vasta-aiheinen tälle potilasryhmälle.

Selekoksibin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vain vähän kokemusta. Selekoksibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mutta sen ei odoteta muuttuvan merkittävästi. Hoidettaessa munuaisten vajaatoimintapotilaita on noudatettava varovaisuutta. Vaikea munuaisten vajaatoiminta on kontraindisoitu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisissa alkio- ja sikiötoksisuustutkimuksissa havaittiin annoksesta riippuvaisia palleatyrätapauksia rotan sikiöillä ja kardiovaskulaarisia epämuodostumia kanin sikiöillä, kun vapaan lääkeaineen pitoisuus verenkierrossa oli noin viisinkertainen (rotta) tai kolminkertainen (kani) verrattuna pitoisuuksiin, jotka saavutetaan suurimmalla ihmiselle suositellulla vuorokausiannoksella (400 mg). Palleatyrää esiintyi myös rotilla tehdyssä peri-/postnataalisessa toksisuustutkimuksessa, johon sisältyi altistus organogeneettisessä vaiheessa. Tässä tutkimuksessa pienin systeeminen altistus, jolla tämä anomalia esiintyi yksittäisessä eläimessä, vastasi arviolta kolminkertaista suurinta suositeltuavuorokausiannosta ihmisellä.

Selekoksibialtistus eläimillä varhaisalkiovaiheessa johti alkiokuolemiin sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen. Tämä on prostaglandiinisynteesin eston odotettavissa oleva vaikutus.

Selekoksibi erittyi rotan maitoon. Rotilla tehdyssä peri-/postnataalisessa tutkimuksessa havaittiin toksisia vaikutuksia poikasissa.

Tavanomaisissa genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksissa ei havaittu muuta erityistä vaaraa ihmiselle kuin mitä toisaalla tässä valmisteyhteenvedossa on esitetty. Kahden vuoden toksisuustutkimuksissa havaittiin, että suuret annokset lisäsivät urosrotilla trombooseja muualla kuin lisämunuaislaskimossa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti, natriumlauryylisulfaatti, povidoni K30, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti. Kapselikuori sisältää liivatetta, titaanidioksidia E171; painoväri sisältää indigokarmiinia E132 (100 mg:n kapselit), rautaoksidia E172 (200 mg:n kapselit).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kirkas tai läpikuultamaton PVC-läpipainopakkaus tai kylmäpuristettu alumiiniläpipainopakkaus.

Pakkauskoot:

100 mg kapseli: 2, 5, 6, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 10x10, 10x30, 10x50, 1x50 kerta-annosta, 1x100 kerta-annosta.

200 mg kapseli: 2, 5, 6, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 10x10, 10x30, 10x50, 1x50 kerta-annosta, 1x100 kerta-annosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Täytetään kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

[Täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

LIITE IV
MYYNTELUVAN EHDOT

Myyntiluvan haltijaa koskevat jatkotoimenpiteet

Myyntiluvan haltija on suostunut seuraaviin CHMP:n esittämiin jatkotoimenpiteisiin:

Aihe	Kuvaus
Kliininen 1	Myyntiluvan haltija sitoutuu tekemään maailmanlaajuisen sydän- ja verisuonisairauksia koskevan tutkimuksen, joka vahvistaa selekoksibin pitkäaikaisen sydän- ja verisuoniturvallisuuden. Myyntiluvan haltija sitoutuu myös jatkamaan EMEAn/CHMP:n kanssa neuvottelemista tutkimusasetelmasta.
Kliininen 2	Myyntiluvan haltija toimittaa analyysin kaikista RegiSCAR-tietokannan sisältämistä spontaaneista haittavaikutusilmoituksista, jotka koskevat vakavia ihoreaktioita, ja keskustele tuloksista EMEAn raportijan kanssa.
Kliininen 3	Myyntiluvan haltija toimittaa APC/Pre-SAP/ADAPT-pitkäaikais-tutkimusten lopulliset, täydelliset tutkimusraportit, kun ne ovat saatavilla. Jos täydelliset tutkimusraportit eivät ole myyntiluvan haltijan saatavilla, myyntiluvan haltija lupautuu toimittamaan tutkimusraporttien sijasta niitä koskevia julkaisuja/artikkelien käsikirjoituksia.
Kliininen 4	Myyntiluvan haltija raportoi jatkossakin kaikkien haittavaikutusten esiintymistiheydet sen perusteella, mitä se saa tietoonsa lumekontrolloitujen tutkimusten, erityisesti pitkäaikaistutkimusten, haittavaikutusprofiileista ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä kokemuksista, ja tekee muutoksia valmisteyhteenvedon tavanomaisen lääketurvaraportoinnin ja menettelyjen mukaisesti (turvallisuuskatsaus, tunnustamismenettelyn (MRP) tyyppi II -muutoshakemus).
Kliininen 5	Myyntiluvan haltija toimittaa tiedot kaikista keskeneräisistä epidemiologisista tutkimuksista ja niiden mahdollisesti aiheuttamista päivityksistä myyntiluvan myöntämisen jälkeen (esim. Celebran turvallisuuskatsaukset). Myyntiluvan haltija julkaisee jatkossakin uusia kliinisiä ja epidemiologisia tutkimustuloksia julkaisuissa ja mahdollisuuksien mukaan tieteellisissä kongresseissa. Lopulliset tutkimusraportit tullaan toimittamaan lääkeviranomaisille, kun ne ovat saatavilla.