

I. sz. MELLÉKLET

**A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK NEVEINEK, GYÓGYSZERFORMÁINAK,
HATÁSEROSSÉGEINEK, AZ ALKALMAZÁS MÓDJÁNAK ÉS A
FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJAINAK A TAGÁLLAMOKBAN,
NORVÉGIÁBAN ÉS IZLANDON VALÓ JEGYZÉKE**

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kereskedelmi név	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Az alkalmazás módja
Ausztria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Ausztria	Celebrex	100mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Ausztria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Ausztria	Celebrex	200mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Ausztria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Ausztria	Solexa	100mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Ausztria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Ausztria	Solexa	200mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Belgium	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgium	Celebrex	100 mg	kapszula	Szájon át történő alkalmazás
Belgium	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgium	Celebrex	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Belgium	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgium	Solexa	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kereskedelmi név	Hatáserosség	Gyógyszerforma	Az alkalmazás módja
Belgium	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgium	Solexa	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Ciprus	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Ciprus	Celebrex	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Ciprus	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Ciprus	Celebrex	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Csehország	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Nagy-Britannia	Celebrex	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Csehország	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Nagy-Britannia	Celebrex	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Dánia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dánia	Celebra	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kereskedelmi név	Hatáserosség	Gyógyszerforma	Az alkalmazás módja
Dánia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dánia	Celebra	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Dánia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dánia	Solexa	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Dánia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dánia	Solexa	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Észtország	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Észtország	Celebrex	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Észtország	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Észtország	Celebrex	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Finnország	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finnország	Celebra	100mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Finnország	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finnország	Celebra	200mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Finnország	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki	Solexa	100mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kereskedelmi név	Hatáserosség	Gyógyszerforma	Az alkalmazás módja
Finnország	Finnország Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finnország	Solexa	200mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Franciaország	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Franciaország	Celebrex	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Franciaország	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Franciaország	Celebrex	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Franciaország	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Franciaország	Solexa	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Franciaország	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Franciaország	Solexa	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Németország	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Németország	Celebra	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Németország	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Németország	Celebra	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kereskedelmi név	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Az alkalmazás módja
Németország	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Németország	Celebrex	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Németország	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Németország	Celebrex	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Görögország	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Görögország	Celebrex	100mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Görögország	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Görögország	Celebrex	200mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Görögország	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Görögország	Aclarex	100mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Görögország	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Görögország	Aclarex	200mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Magyarország	Pfizer Kft. Alkotás utca 53. MOM Park "F" Épület H-1123 Budapest Magyarország	Celebrex	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Izland	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup	Celebra	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kereskedelmi név	Hatáserosség	Gyógyszerforma	Az alkalmazás módja
	Dánia				
Izland	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dánia	Celebra	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Írország	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Írország	Celebrex	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Írország	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Írország	Celebrex	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Írország	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Írország	Solexa	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Írország	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Írország	Solexa	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Olaszország	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Olaszország	Artilog	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Olaszország	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Olaszország	Artilog	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kereskedelmi név	Hatáserosség	Gyógyszerforma	Az alkalmazás módja
Olaszország	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Olaszország	Artrid	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Olaszország	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Olaszország	Artrid	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Olaszország	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Olaszország	Solexa	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Olaszország	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Olaszország	Solexa	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Olaszország	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Olaszország	Celebrex	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Olaszország	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Olaszország	Celebrex	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Lettország	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Nagy-Britannia	Celebrex	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kereskedelmi név	Hatáserosseg	Gyógyszerforma	Az alkalmazás módja
Lettország	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Nagy-Britannia	Celebrex	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Litvánia	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Litvánia	Celebrex	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Litvánia	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Litvánia	Celebrex	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Luxemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgium	Celebrex	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Luxemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgium	Celebrex	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Luxemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgium	Solexa	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Luxemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgium	Solexa	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kereskedelmi név	Hatáserosség	Gyógyszerforma	Az alkalmazás módja
Málta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Görögország	Celebrex	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Málta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Görögország	Celebrex	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Norvégia	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norvégia	Celebra	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Norvégia	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norvégia	Celebra	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Lengyelország	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Nagy-Britannia	Celebrex	100mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Lengyelország	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Nagy-Britannia	Celebrex	200mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Portugália	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugália	Celebrex	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kereskedelmi név	Hatáserosség	Gyógyszerforma	Az alkalmazás módja
Portugália	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugália	Celebrex	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Portugália	Lab. Medinfar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugália	Solexa	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Portugália	Lab. Medinfar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugália	Solexa	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kereskedelmi név	Hatáserosség	Gyógyszerforma	Az alkalmazás módja
Szlovákia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Nagy-Britannia	Celebrex	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Szlovákia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Nagy-Britannia	Celebrex	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Szlovénia	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luxemburg	Celebrex	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Szlovénia	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luxemburg	Celebrex	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Spanyolország	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Spanyolország	Celebrex	100mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Spanyolország	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Spanyolország	Artilog	100mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Spanyolország	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja	Celebrex	200mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kereskedelmi név	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Az alkalmazás módja
Spanyolország	28108 Alcobendas, Madrid Spanyolország Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Spanyolország	Artilog	200mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Svédország	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Svédország	Celebra	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Svédország	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Svédország	Celebra	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Svédország	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Svédország	Solexa	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Svédország	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Svédország	Solexa	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Svédország	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Svédország	Celora	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kereskedelmi név	Hatáserosság	Gyógyszerforma	Az alkalmazás módja
Svédország	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Svédország	Celora	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Svédország	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Svédország	Aclarix	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Svédország	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Svédország	Aclarix	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Hollandia	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Hollandia	Celebrex	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Hollandia	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Hollandia	Celebrex	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Hollandia	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Hollandia	Solexa	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kereskedelmi név	Hatáserosség	Gyógyszerforma	Az alkalmazás módja
Hollandia	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Hollandia	Solexa	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Nagy-Britannia	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Nagy-Britannia	Celebrex	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kereskedelmi név	Hatáserosség	Gyógyszerforma	Az alkalmazás módja
Nagy-Britannia	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Nagy-Britannia	Celebrex	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Nagy-Britannia	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Nagy-Britannia	Solexa	100 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás
Nagy-Britannia	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Nagy-Britannia	Solexa	200 mg	kapszula	szájon át történő alkalmazás

II. sz MELLÉKLET

AZ EMEA TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEI ÉS INDOKLÁSA AZ ALKALMAZÁSI ELOÍRÁS MÓDOSÍTÁSÁVAL KAPCSOLATBAN

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MÓDOSÍTÁSÁVAL KAPCSOLATOS TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

2004. szeptemberében a rofecoxib (egy szelektív Cox-2 gátló) forgalomba hozatali engedélyének jogosultja arról tájékoztatta az EMEA-t, hogy a rofecoxib klinikai vizsgálatának (APPROVe) új adatai thromboticus cardiovascularis események kockázatát tárták fel. Ezen adatok következtében vonta ki a forgalomból a Vioxx-ot 2004. szeptember 30-án a forgalomba hozatali engedély jogosultja világszerte, és ezek alapján vetődött fel a többi Cox-2 gátló cardiovascularis biztonságosságának kérdése is.

A CHMP 2004. októberi plenáris ülésén tartott megbeszélésre hivatkozva az Európai Bizottság azt javasolta, hogy ez a közegészségügyi kérdés, amely a cardiovascularis biztonságosság valamennyi szempontjára kiterjed (beleértve a thromboticus és a cardio-renalis eseményeket), a nem centralizált eljárással engedélyezett celecoxib, etoricoxib és lumirakoxib tartalmú készítmények esetében a módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti közösségi állásfoglalás (Community referral) hatálya alá kerüljön, a centralizált eljárással engedélyezett celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) és valdecoxib (Bextra/Valdyn) tartalmú készítmények esetében pedig a módosított 2309/93/EGK tanácsi rendelet 18. cikke szerinti felülvizsgálati eljárás hatálya alá kerüljön, melyek 2004. novemberében megkezdődtek.

A CHMP 2005. februári ülésén tárgyalták a cardiovascularis biztonságosság kérdését. A CHMP egyetértett a cardiovascularis biztonságosságra vonatkozó sürgös biztonsági korlátozás (*Urgent Safety Restriction*, USR) szükségességével az új ellenjavallatok bevezetése, és az alkalmazási előírásban szereplő mellékhatásokra vonatkozó figyelmeztetések és információk alátámasztása céljából. Az USR 2005. február 16-án kezdődött és 2005. február 17-én zárult le.

2005. áprilisában az Élelmiszer és Gyógyszer Hatóság (FDA) és az EMEA arra kérte a Pfizert, hogy önként vonja ki a Bextrát (valdecoxib) a forgalomból, a Pfizer beleegyezett a Bextra eladásának és forgalmazásának világszerte történő felfüggesztésébe a súlyos borreakciókra vonatkozó adatok miatti kedvezőtlen kockázat/elony arányra irányuló további megbeszélések időtartamára.

A 2005. április 20-án tartott meghallgatás során a Pfizer a valdecoxibbal kapcsolatban adatokat nyújtott be a súlyos borreakciókra vonatkozóan.

Az Európai Bizottság kérésére hivatkozva, a folyamatban lévő osztály-felülvizsgálatot a cardiovascularis biztonságossági szempontokon túlmenően kiterjesztették a súlyos borreakciók értékelésére is.

2004. november és 2005. június közötti időszak: 2005. január 18-án, február 15-én és május 25-én a forgalomba hozatali engedély jogosultja szóbeli magyarázatot adott a CHMP-nek a celecoxib cardiovascularis és bor biztonságossági jellegére vonatkozóan.

2005. június 23-án a CHMP az alábbi következtetést vont le:

▪ az értékelések alapján:

- az APPROVe klinikai vizsgálatból származó, rofecoxibra vonatkozó új adatok thromboticus cardiovascularis események kockázatát tárták fel,
- az APC vizsgálatból származó, celecoxibra vonatkozó adatok súlyos cardiovascularis események megnövekedett, dózisfüggő kockázatára engedtek következtetni,
- a CABG (*Coronary Artery Bypass Graft*, koronária artéria bypass beültetés) és CABG II. vizsgálatokból származó, valdecoxibra és parecoxibra vonatkozó adatok azt mutatták, hogy a súlyos cardiovascularis thromboemboliás események előfordulási gyakorisága a parecoxibbal/valdecoxibbal kezelt betegcsoportban nagyobb volt, mint a placebót kapó betegek esetében,
- az EDGE vizsgálatból származó, etoricoxibra vonatkozó adatok és más klinikai vizsgálatokból származó adatok csoportos elemzése alapján az etoricoxib alkalmazásával összefüggő thromboticus kockázat nagyobb, mint a naproxen esetében,

- a Target vizsgálatból származó, lumirakoxibra vonatkozó adatok a thromboticus események (különösen a myocardialis infarctus) előfordulási gyakoriságának kismértéku növekedésére engedtek következtetni a naproxennel összehasonlítva, minden rendelkezésre álló adat a cardiovascularis mellékhatások megnövekedett kockázatát mutatja a Cox-2 gátló gyógyszerosztály esetében, és a CHMP egyetértett azzal, hogy összefüggés van a gyógyszerbevitel időtartama és dózisa, valamint a cardiovascularis reakció bekövetkezésének valószínűsége között.

▪ A súlyos borreakciók értékelése alapján, a celecoxib nagyon ritkán előforduló súlyos borreakciókat válthat ki, amit a klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni megfigyelés bizonyítottak. Ezen elemzések során a celecoxib által kiváltott súlyos borreakciók előfordulásának több kockázati tényezőjét is feltárták.

A CHMP jóváhagyta a terméktájékoztatóban már elozoleg, a 2005. májusában, a februári sürgös biztonsági korlátozást követően elfogadott II. típusú módosítás során eszközölt változtatásokat és további módosításokat kért.

A terméktájékoztatóban történt, cardiovascularis eseményekhez kapcsolódó változtatások a következőképpen foglalhatók össze:

- kiegészült egy megállapítással, miszerint a szelektív COX-2 gátló felírásával kapcsolatos döntésnek minden egyes beteg esetében a teljes körű kockázat mérlegelésén kell alapulnia,
- az adagolás módjára vonatkozó részben szerepel az a megjegyzés, hogy a legalacsonyabb hatékony dózis alkalmazása a lehető legrövidebb ideig javasolt, továbbá, hogy a fájdalomcsillapítás szükségességét gyakran újra kell értékelni,
- ellenjavallatok hozzáadása: *Ischaemiás szívbetegség, és/vagy cerebrovascularis megbetegedés és perifériás verőérbetegség klinikailag manifest formái,*
- a PreSAP (A celecoxib hatásossága és biztonságossága (SC-58635) a sporadikus adenomatosus colorectalis polipok megelőzésében) és az APC (sporadikus colorectalis adenoma megelőzése celecoxibbal) vizsgálatok cardiovascularis eredményeiről szóló rövid tájékoztató hozzáadása, annak érdekében, hogy pontosabb megfogalmazás szerepeljen a cardiovascularis kockázati csoportok tekintetében,
- figyelmeztetés hozzáadása olyan betegekre vonatkozóan, akiknél szívbetegségekre hajlamosító kockázati tényezők állnak fenn, mint pl. hypertonia, hyperlipidaemia (magas koleszterin-szint), diabetes mellitus és dohányzás,
- figyelmeztetés a gyógyszert felírók számára, hogy amennyiben a kezelés során a betegeknél bármelyik leírt szervrendszeri funkcióban rosszabbodás következne be, fontolják meg a terápia felfüggesztését,
- figyelmeztetés a gyógyszert felírók számára, hogy körültekintően járjanak el az NSAID-ok – beleértve a celecoxibot - felírásakor, amennyiben ACE gátlókkal vagy angiotenzin II receptor antagonistákkal kombinálva rendelik.

A terméktájékoztató SCAR-ra vonatkozó változtatásai az alábbiak szerint foglalhatók össze:

- figyelmeztetés hozzáadása arra vonatkozóan, hogy a jelentések szerint a borreakciók kialakulása az esetek többségében a kezelés első hónapjában fordul elő,
- figyelmeztetés hozzáadása olyan betegekre vonatkozóan, akiknél korábban bármilyen gyógyszerallergia előfordult,
- kiemelt figyelmeztetés, amely rámutat arra, hogy a celecoxib alkalmazása során már fordultak elő fatális, súlyos borreakciók,
- részletesebb leírás hozzáadása a kezelés felfüggesztéséhez vezető borreakciók első jeleire vonatkozóan.

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

Mivel a CHMP

- véleménye szerint, a jóváhagyott javallatban a celecoxibot tartalmazó gyógyszerkészítmények haszon/kockázat profilja továbbra is kedvező, és a forgalomba hozatali engedélyek továbbra is érvényben tarthatók a módosított alkalmazási előírásnak megfelelően (a CHMP állásfoglalásának III. melléklete),

- arra a következtetésre jutott, hogy a cardiovascularis biztonságosságot és a súlyos
borreakciókat folyamatosan és gondosan nyomon kell követni, és értékelni kell.
- javasolta a celekoxib és a nem szelektív NSAID-ok biztonságosságának összehasonlítását
célzó hosszú távú vizsgálatok kezdeményezését.
- a celekoxib biztonságosságára vonatkozó további után követő vizsgálatokat javasolt.

III. sz. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELOÍRÁS

Megjegyzés: Ezt az alkalmazási előírást az celecoxib-tartalmú gyógyszerkészítményekre vonatkozó bizottsági határozat 31. cikkéhez mellékeltek. A szöveg abban az időpontban érvényes volt.

Amennyiben szükséges, a bizottsági határozat után a tagállami illetékes hatóságok fogják a terméktájékoztatót aktualizálni. Azaz ez az alkalmazási előírás nem feltétlenül egyezik meg a jelenleg érvényben lévő szövegezéssel.

1. A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY MEGNEVEZÉSE

(MÁRKANÉV, lásd Annex I)

2. MINOSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg celekoxib kapszulánként.

A segédanyagok felsorolását lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Nem átlátszó, fehér kapszula, két aranyszínű sávval, 7767 és 200 jelzésekkel (MÁRKANÉV 200mg).

4. KLINIKAI JELLEMZOK

4.1 Terápiás javallatok

Osteoarthritis, illetve rheumatoid arthritis tüneti kezelése.

Szelektív COX-2 gátló minden egyes beteg esetében a teljes körű kockázat mérlegelése alapján írható fel (lásd 4.3, 4.4 pontok).

4.2 Adagolás és az alkalmazás módja

Mivel a celekoxib cardiovascularis kockázata a dózissal és az expozíció időtartamával fokozódhat, a lehető legrövidebb ideig a legkisebb hatékony napi adagot kell alkalmazni. A tünetek enyhítésének szükségességét és a beteg kezelésre adott válaszát rendszeres időközönként újra kell értékelni, különösen osteoarthritisben szenvedő betegek esetében (lásd 4.3, 4.4, 4.8 és 5.1 pontok).

Osteoarthritis: Szokásos javasolt napi adagja 200 mg naponta egyszer vagy két részletben bevéve. Néhány betegnél amennyiben a tünetek nem kielégítő módon enyhülnek, a naponta kétszer adott 200 mg-os emelt adag növelheti a hatékonyságot. Amennyiben 2 hét után a kezelésből további előny nem származik, más terápiás lehetőségeket kell megfontolni.

Rheumatoid arthritis: Javasolt napi kezdő adagja 200 mg két részletben bevéve. Az adag, amennyiben szükséges, később napi kétszer 200 mg-ra növelhető. Amennyiben 2 hét után a kezelésből további előny nem származik, más terápiás lehetőségeket kell megfontolni.

A maximális ajánlott napi adag 400 mg mindkét indikációban.

A MÁRKANÉV bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül.

Időskorúak (65 év felett): A fiatalabb felnőttekhez hasonlóan a kezdő dózis 200 mg/nap. Ha szükséges, az adagot később fel lehet emelni naponta kétszer 200 mg-ra. Fokozott óvatossággal kell eljárni 50 kg alatti testsúlyú, idős betegek esetében (lásd 4.4 és 5.2 pontok).

Májkárosodás: Igazolt, mérsékelt fokú májkárosodás esetén (szérum albumin: 25-35 g/l) a kezelést a javasolt dózis felével célszerű megkezdeni. Májbetegekkel kapcsolatos tapasztalatok egyelőre csak májcirrhosisban szenvedő betegeken vannak (lásd. 4.3, 4.4 és 5.2. pontok).

Vesekárosodás: Enyhe vagy közepes súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozott klinikai tapasztalatok állnak csak rendelkezésre celekoxibbal, ezért az ilyen betegek kezelését óvatosan kell végezni (lásd 4.3, 4.4 és 5.2. pontok).

Gyermekek: Celekoxib alkalmazása gyermekek számára nem javasolt.

4.3 Ellenjavallatok

- Ismert túlérzékenység a készítmény hatóanyaga vagy bármely segédanyaga iránt (lásd 6.1 pont).
- Ismert szulfonamid túlérzékenység.
- Aktív peptikus fekélybetegség vagy gastrointestinalis (GI) vérzés.
- Olyan betegek, akikben korábban acetilszalicilsav vagy nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok beleértve a COX-2 (ciklooxygenáz-2) gátlókat, szedését követően asthma, akut rhinitis, orrpolip, angioneurotikus oedema, csalánkiütés, vagy más allergiás típusú reakciók léptek fel.
- Terhesség és azon nők, akiknél fennáll a teherbeesés lehetősége, kivéve, ha hatékony fogamzásgátló módszert alkalmaznak (lásd 4.5 pont). A celecoxib két állatfajon végzett vizsgálatban malformációkat okozott (lásd 4.6 és 5.3 pontok). Humán terhességben ennek kockázata nem ismert, de nem zárható ki.
- Szoptatás (lásd 4.6 és 5.3 pontok).
- Súlyos májműködési zavar (25 g/l alatti szérum albumin vagy Child-Pugh érték ≥ 10).
- Azon betegek, akikben a becsült kreatinin clearance < 30 ml/perc.
- Gyulladásos bélbetegség.
- Pangásos szívelégtelenség (NYHA II-IV).
- Ischaemiás szívbetegség, perifériás vérérbetegség és/vagy cerebrovascularis megbetegedés klinikailag manifest formája.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Celecoxibbal kezelt betegeknél felső gastrointestinalis komplikációk (perforáció, fekély vagy vérzés) fordultak elő, néhány közöttük végzetes kimenetellel. Óvatosság javasolt olyan betegek kezelésekor, akik a nem-szteroid gyulladásgátlók által okozott komplikációk jelentkezése szempontjából a legveszélyeztetettebbek: az idősök, a más nem-szteroid gyulladásgátlót vagy acetilszalicilsavat egyidejűleg szedő betegek, vagy azok, akiknek kórtörténetében gyomor-bélrendszeri megbetegedés, pl. fekély vagy gastrointestinalis vérzés szerepelt.

Továbbá a gyomor-bélrendszeri nemkívánatos hatások (gyomor-bélrendszeri fekély vagy más gyomor-bélrendszeri szövódmenyek) kockázata, ha a celecoxibot acetilszalicilsavval (még kis dózissal is) egyidejűleg szedik. A hosszú távú klinikai vizsgálatokban a szelektív COX-2 gátló + acetilszalicilsav kombináció és a nem-szteroid gyulladásgátló + acetilszalicilsav kombináció gastrointestinalis biztonságossága között nem mutattak ki szignifikáns különbséget (lásd 5.1 pont).

Egy hosszú távú, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban, melyben sporadikus adenomatosus polyposisban szenvedő betegek napi kétszer 200 mg ill. napi kétszer 400 mg celecoxibot kaptak, a súlyos cardiovascularis események - elsősorban a myocardialis infarctus - száma emelkedett a placebo csoporthoz képest (lásd 5.1 pont).

Mivel a celecoxib cardiovascularis kockázata az adaggal és az expozíció időtartamával fokozódhat, ezért a lehető legrövidebb ideig a legalacsonyabb hatékony napi dózist kell alkalmazni. A tünetek enyhítésének szükségességét és a kezelésre adott választ rendszeres időközönként újra kell értékelni, különösen osteoarthritisben szenvedő betegek esetében (lásd 4.2, 4.3, 4.8 és 5.1 pontok). Azokat a betegeket, akiknél cardiovascularis eseményekre hajlamosító jelentős kockázati tényezők (például hypertonia, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, dohányzás) állnak fenn, csak alapos megfontolás után lehet celecoxibbal kezelni (lásd 5.1 pont).

Mivel a thrombocyta-funkcióra a szelektív COX-2 gátlók nincsenek hatással, nem helyettesítik az acetilszalicilsavat a szív-érrendszeri thromboemboliás megbetegedések profilaxisában. Ezért a thrombocytagátló-kezelést nem szabad leállítani (lásd 5.1 pont).

Hasonlóan az egyéb ismert prosztaglandin-szintézis gátló gyógyszerekhez, celecoxibkezelésben részesülő betegek esetében is megfigyeltek folyadékretenciót és oedemát. Ezért celecoxib csak megfelelő elovigázatossággal alkalmazható kórelőzményben szereplő szívelégtelenség, balkamrai diszfunkció vagy magasvérnyomás esetében, valamint olyan betegekben, akiknek bármilyen más okból fennálló oedemája van, mivel a prosztaglandinszintézis gátlás a vesefunkció romlását idézheti elő, és folyadékretenciót eredményezhet. Ugyancsak elovigázatosság szükséges vízajtót szedő vagy hypovolemiára egyébként hajlamos betegek esetében.

A vese-, a máj- és különösen a szívműködés károsodása idoskorúak esetében valószínűbb, következésképpen klinikailag megfelelő felügyelet szükséges. A celekoxibbal végzett klinikai vizsgálatokban az összehasonlító NSAID készítményekhez hasonló renális hatás volt megfigyelhető.

Amennyiben a kezelés során a betegeknél bármelyik fent említett szervrendszer működése romlik, megfelelő intézkedéseket kell tenni és megfontolandó a celekoxibkezelés felfüggesztése.

A celekoxib gátolja CYP2D6 enzimet. Bár ennek az enzimnek gyenge inhibitora, a CYP2D6 enzimen metabolizálódó, egyéni beállítást igénylő gyógyszerekkel történő együttadása, ezek adagjának csökkentését teheti szükségessé (lásd 4.5 pont).

Az ismerten gyenge CYP2C9 metabolizálókat körültekintően kell kezelni (lásd 5.2 pont).

Súlyos, néhány esetben halálos kimenetelű bőrreakciót – beleértve az exfoliatív dermatitist, a Stevens-Johnson szindrómát és a toxikus epidermális necrolysist – nagyon ritkán jelentettek celekoxibot szedő betegeknél (lásd 4.8 pont). Úgy tűnik, hogy a betegek a terápia kezdeti szakaszában vannak leginkább kitéve ezen reakciók kockázatának: az esetek nagy részében a reakció kezdete a kezelés első hónapjára tehető. Súlyos túlérzékenységi reakciókról (anafilaxia és angiooedema) számoltak be a celekoxibot szedő betegeknél (lásd 4.8 pont). Ismert szulfonamid-allergiával vagy bármely más gyógyszerallergiával rendelkező betegekben nagyobb a súlyos bőrreakciók és túlérzékenységi reakciók kockázata (lásd 4.3 pont). A celekoxibkezelést meg kell szakítani borkiütés, nyálkahártya-elváltozások vagy a túlérzékenység bármely más jelének első megjelenésekor.

A celekoxib elfedheti a lázat és a gyulladás egyéb tüneteit.

Warfarinnal együtt alkalmazott terápia esetén súlyos vérzések jelentkeztek.

Warfarin valamint más orális antikoagulánsok és celekoxib együttadásakor körültekintően kell eljárni (lásd 4.5 pont).

A MÁRKANÉV 200 mg-os kapszula 49,8 mg laktózt tartalmaz kapszulánként. A ritka, örökletes galaktóz intoleranciában (Lapp-laktáz elégtelenség vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavar) szenvedő betegek ezt a gyógyszert ne szedjék.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakodinámiai interakciók

Warfarint vagy más orális antikoagulánst szedő betegek esetében monitorozni kell az antikoaguláns aktivitást, különösen a celekoxibkezelés megkezdését, vagy a celekoxib dózisének megváltoztatását követő első napokban, mivel ezen betegeknél a vérzéses szövődmények kockázata fokozott. Ezért orális antikoaguláns kezelésben részesülő betegek prothrombinidejét (INR) szorosan monitorozni kell, foként a celekoxibterápia kezdetének első napjaiban, illetve, ha a celekoxib adagja módosul (lásd 4.4 pont). A celekoxibot warfarinnal együtt szedő, elsősorban idős, betegeknél a prothrombinidő növekedésével összefüggő vérzéses eseményeket, köztük néhány halálos kimenetelű jelentettek.

A nem-szteroid gyulladásgátlók csökkenthetik a diuretikumok és a vérnyomáscsökkentő gyógyszerekészítmények hatását. A többi nem-szteroid gyulladásgátlóhoz hasonlóan egyes károsodott vesefunkciójú betegeknél (dehidrált vagy idős betegek), nohet az akut, általában reverzibilis, veseelégtelenség kockázata, ha a nem-szteroid gyulladásgátlókat, beleértve a celekoxibot, ACE-gátlókkal vagy angiotenzin II receptor blokkolókkal adják együtt. Ezért együttes alkalmazásuk során körültekintően kell eljárni, különösen idősöknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell, és megfontolandó a vesefunkció monitorozása az együttes terápia kezdését követően, majd utána rendszeres időközönként.

Úgy tűnik, hogy a nem-szteroid gyulladásgátlók ciklosporinnal vagy takrolimusszal együtt adva növelik a ciklosporin és a takrolimusz nefrotoxikus hatását. A celekoxib ezen gyógyszerek bármelyikével való együttadásakor a vesefunkciót monitorozni kell.

A celekoxib adható együtt kis dózisú acetilszalicilsavval, de nem helyettesíti az acetilszalicilsav cardiovascularis profilaktikus hatását. A benyújtott vizsgálatokban, más nem-szteroid

gyulladásgátlókhoz hasonlóan, kis dózisú acetilszalicilsav és celekoxib egyidejű adásakor a celekoxib önmagában való adásához képest a gyomor-bélrendszeri vérzések vagy más gyomor-bélrendszeri komplikációk fokozott kockázatát észlelték (lásd 5.1 pont).

Farmakokinetikai interakciók

- *A celekoxib hatásai más gyógyszerekre*

A celekoxib a citokróm CYP2D6 inhibitora. Celekoxibkezelés során a CYP2D6 enzim szubsztrátjának, a dextrometorfánnak plazmakoncentrációi 136%-kal megemelkedtek. Celekoxib együttdadásakor azon gyógyszerek plazmakoncentrációi, amelyek ennek az enzimnek szubsztrátjai, megnövekedhetnek. A CYP2D6 enzimen metabolizálódnak, például az antidepresszánsok (a triciklikus és a szelektív szerotonin-reuptake gátló szerek), a neuroleptikumok, az antiarrhythmikus szerek, stb. Eloffordulhat, hogy az egyéni beállítást igénylő CYP2D6 szubsztrátok adagját a celekoxib-kezelés megkezdésekor csökkenteni, majd befejezésekor növelni kell.

In vitro vizsgálatokban a celekoxib bizonyos mértékű gátlást mutatott a CYP2C19 katalizálta metabolizmusra. Ennek az *in vitro* felfedezésnek klinikai jelentősége nem ismert. CYP2C19 izoenzimmel metabolizálódó gyógyszerekre példa a diazepam, a citalopram és az imipramin.

Egy interakciós vizsgálatban a celekoxib klinikailag nem volt releváns hatással az orális fogamzásgátlókra (1 mg noretiszteron/35 mikrogramm etinilösztadiol).

A celekoxib klinikailag jelentős mértékben nem befolyásolja a tolbutamid (CYP2C9 szubsztrát) vagy a glibenklamid farmakokinetikáját.

Rheumatoid arthritises betegeknél a celekoxib statisztikailag jelentős mértékben nem befolyásolta a metotrexát (rheumatológiai dózisokban) farmakokinetikáját (plazma vagy vese clearance). A két gyógyszer együttes alkalmazásakor azonban a metotrexát-függő toxicitás megfelelő monitorozását fontolóra kell venni.

Egészséges egyedekben napi kétszeri 200 mg celekoxib és napi kétszeri 450 mg lítium együttdadásakor a lítium C_{max} 16%-kal, az AUC pedig 18%-kal nőtt. Ezért a lítiumkezelésben részesülő betegek monitorozása szükséges a celekoxibterápia megkezdésekor vagy befejezésekor.

- *Más gyógyszerek hatásai a celekoxibra*

Mivel a celekoxibot elsődlegesen a CYP2C9 metabolizálja, ezért a javasolt dózis fele alkalmazandó, ha a beteg flukonazolkezelésben is részesül. A celekoxib (200 mg/nap egyszeri dózisban) és az erős CYP2C9 gátló flukonazol (naponta egyszer 200 mg) egyidejű alkalmazásakor a celekoxib C_{max} 60%-kal, az AUC 130%-kal emelkedett. A CYP2C9 olyan induktorainak, mint a rifampicin, a karbamazepin és a barbiturátok egyidejű alkalmazásakor a celekoxib plazmakoncentrációja csökkenhet.

A ketokonazol vagy az antacidumok a megfigyelések szerint nem befolyásolják a celekoxib farmakokinetikáját.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhességben történő celekoxib expozícióról nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Állatkísérletek (patkány és nyúl) reprodukzív toxicitást mutattak, beleértve a malformációkat is (lásd 4.3 és 5.3 pontok). Humán terhességben előfordulásának kockázata nem ismert, de nem zárható ki. Hasonlóan a prosztatahormon-szintézist gátló egyéb gyógyszerekhez, a celekoxib a terhesség utolsó trimeszterében uterus inertiát (fájdalgyengeséget) és a ductus arteriosus idő előtti elzáródását idézheti elő. A celekoxib ellenjavallt terhességben és azon nők esetében, akiknél fennáll a teherbeesés lehetősége (lásd 4.3 és 4.4 pontok). Abban az esetben, ha a nőbeteg teherbe esik a kezelés alatt, a celekoxib adagolását fel kell függeszteni.

A celekoxib emberi tejbe történő kiválasztását nem vizsgálták. Szoptató patkányok tejébe a celekoxib a plazmáéhoz hasonló koncentrációban választódik ki. A celekoxibkezelésben részesülő nőknek nem szabad szoptatniuk.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A celekoxibot szedő azon betegek, akik szédülést, vertigot vagy álmosságot tapasztalnak, tartózkodjanak a gépkocsivezetéstől és gépek kezelésétől.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Kontrollos klinikai vizsgálatok során megközelítőleg 7400 beteg részesült celekoxibkezelésben, ezek közül kb. 2300 beteget legalább 1 éven át kezeltek. 12 kontrollos vizsgálatban (placebo és/vagy aktív kontrollos) celekoxibkezelésben részesülő betegeknél az alábbi eseményeket jelentették. Azokat a mellékhatásokat sorolták fel, amelyek előfordulási aránya azonos vagy nagyobb volt a placebót kapóknál, és a mellékhatások miatti kezelés felfüggesztés előfordulása 7,1% volt a celekoxibkezelésben részesülteknél, és 6,1% a placebót kapóknál.

A forgalomba hozatal követően a >70 millió kezelt beteg végzett kezelése során további reakciókat jelentettek, többek között fejfájást, hányingert és arthralgiát, illetve azokat a reakciókat, melyeket az alábbi listán a nagyon ritka esetek között dolt betűvel jelöltünk.

[Nagyon gyakori (>1/10), gyakori ($\geq 1/100$, <1/10), nem gyakori ($\geq 1/1000$, <1/100), ritka ($\geq 1/10\,000$, <1/1000), nagyon ritka (<1/10 000), ideértve az egyedi eseteket is.]

Fertőző betegségek és parazitafertőzések

Gyakori: sinusitis, felső légúti fertőzés

Nem gyakori: húgyúti fertőzés

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek

Nem gyakori: anaemia

Ritka: leukopenia, thrombocytopenia

Nagyon ritka: pancytopenia

Immunrendszeri betegségek:

Nagyon ritka: súlyos allergiás reakciók, anafilaxiás sokk

Anyagcsere és táplálkozási betegségek

Nem gyakori: hyperkalaemia

Pszichés zavarok

Gyakori: álmatlanság

Nem gyakori: szorongás, depresszió, fáradtság

Nagyon ritka: zavartság, hallucinációk

Idegrendszeri betegségek

Gyakori: szédülés

Nem gyakori: homályos látás, hypertonia, paraesthesia

Ritka: ataxia, érzés zavar

Nagyon ritka: epilepszia súlyosbodása, aszeptikus meningitis, érzés zavar, anosmia

A fül- és a labirintus betegségei

Nem gyakori: fülzúgás

Nagyon ritka: halláscsökkenés

Szívbetegségek

Nem gyakori: myocardialis infarctus*, szívelégtelenség, palpitáció

Érrendszeri betegségek

Nem gyakori: hypertonia, hypertonia súlyosbodása

Ritka: ischaemiás stroke*

Nagyon ritka: vasculitis

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek

Gyakori: pharyngitis, rhinitis

Nem gyakori: köhögés, dyspnoe

Nagyon ritka: bronchospasmus

Emésztorendszeri betegségek

Gyakori: hasi fájdalom, hasmenés, dyspepsia, flatulencia

Nem gyakori: székrekedés, eructatio, gastritis, stomatitis, hányás, gastroenteritis súlyosbodása

Ritka: nyombél, gyomor-, nyelocso-, vékonybél- és vastagbél fekélyképződés, nyelési zavar, vékonybél perforáció, oesophagitis, melaena

Nagyon ritka: gastroenteritis vérzés, akut pancreatitis, colitis/colitis súlyosbodása

Máj-, epebetegségek

Nem gyakori: májfunkciós eltérések

Nagyon ritka: hepatitis, sárgaság, májelégtelenség

A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei

Gyakori: borkiütés

Nem gyakori: urticaria

Ritka: alopecia, fényérzékenység

Nagyon ritka: angiooedema, exfoliatív dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson szindróma, epidermalis necrolysis

Vázizom és kötőszöveti betegségek

Nem gyakori: lábikra görcs

Nagyon ritka: myositis

Vese- és húgyúti betegségek

Nagyon ritka: akut veseelégtelenség, interstitialis nephritis

A reproduktív rendszer és az emlo betegségei

Nagyon ritka: menstruációs rendellenesség (másként nem specifikált)

Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók

Gyakori: perifériás oedema, folyadékviisszatartás

Laboratóriumi vizsgálatok eredményei

Nem gyakori: emelkedett SGOT és SGPT, emelkedett kreatinin, emelkedett karbamid nitrogén

* 20 placebo-kontrollos, 2 héttől 1 évig tartó, osteoarthritisben és rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken folytatott vizsgálat összegezo elemzésében a 200 vagy 400 mg celecoxibbal kezelt betegek esetén a placebohoz képest a myocardialis infarctus megjelenésének aránya 0,7 eseménnyel több volt 1000 betegre számítva (Ritka), továbbá stroke esetén az arány nem volt nagyobb.

Napi 400 mg celecoxibbal kezelt colorectalis polyposisban szenvedő betegeken végzett két vizsgálat (lásd 5.1 pont) előzetes adataiban a placebohoz képest a myocardialis infarctus megjelenésének aránya 3 év alatt 7 eseménnyel több volt 1000 betegre számítva (Nem gyakori). Ugyanezen vizsgálatokban az egyértelműen azonosított ischaemiás stroke (nem tartoznak ide a vérzéses vagy ismeretlen eredetű esetek) megjelenésének aránya 400 mg napi dózis esetén 0,5 eseménnyel több volt 1000 betegre számítva a 3 év során (Ritka). Az összes stroke-ot figyelembe véve - placebóval összehasonlítva - celecoxib esetén nem volt megfigyelhető az események arányának növekedése.

4.9 Túlادagolás

Túladagolással kapcsolatos klinikai tapasztalat nincs. Egyszeri 1200, ill. többszöri 1200 mg-ot elérő napi összdózsist kilenc napon keresztül alkalmazva egészséges önkéntesek esetében nem észleltek klinikailag szignifikáns, nemkívánatos hatásokat. Túladagolás gyanúja esetén megfelelő támogató orvosi ellátás, pl. gyomortartalom eltávolítása, orvosi felügyelet illetve, ha szükséges tüneti kezelés biztosítandó. Mivel a gyógyszer nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, eltávolítására a dialízis feltehetőleg nem kellemes hatékony módszer.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Nem-szteroid gyulladásgátlók, ATC kód: M01A H01

A celekoxib a napi 200 mg - 400 mg-os terápiás dózistartományban orálisan alkalmazva szelektíven gátolja a ciklooxygenáz-2 (COX-2) enzimet. Egészséges önkéntesekben – ebben a dózistartományban – statisztikailag szignifikáns mértéku COX-1 gátlás nem jelentkezett (amint ezt a thromboxan B2 (TxB2)-képződés gátlása alapján *ex vivo* megállapították).

A ciklooxygenáz a prosztaglandinok képződéséért felelős. Két izoformáját, a COX-1-et és a COX-2-t azonosították. A COX-2 izoenzimről kimutatták, hogy a gyulladásos folyamat kialakulásáért felelős stimulusok indukálják képződését és feltételezik, hogy elsősorban felelős a fájdalom, a gyulladás és a láz prosztanoid mediátorainak szintéziséért. A COX-2 szerepet játszik az ovulációban, a beágyazódásban, a ductus arteriosus elzáródásában, a vesefunkció szabályozásában és központi idegrendszeri funkciókban (lázindukció, fájdalomérzet és kognitív funkciók). A fekély gyógyulásának folyamatában is lehet szerepe. Emberben a gyomorfekély körüli szövetekben kimutattak COX-2-t, de a fekély gyógyulásában játszott szerepét nem bizonyították.

A COX-1-gátló NSAID-k és a COX-2 szelektív inhibitorok trombocytá-gátló aktivitásában különbség figyelhető meg, aminek klinikai jelentősége lehet a thromboemboliás reakciók kockázatának kitett betegek esetében. A COX-2 szelektív inhibitorok csökkentik a szisztémás (és ezáltal esetleg az endothelialis) prosztaciklinképződést, anélkül, hogy befolyásolnák a vérlemezkék tromboxánszintjét.

A celekoxib egy diaril-szubsztituált pirazolszármazék, kémiaiilag hasonló a többi nem-arilamin-szulfonamidhoz (pl. tiazidok, furoszemid), de különbözik az arilamin-szulfonamidoktól (pl. szulfametoxazol és más szulfonamid típusú antibiotikumok).

A celekoxib nagy dózisainak adagolását követően a TxB2 képződésben dózisfüggő hatást figyeltek meg. Mindazonáltal egészséges egyénekben kis, ismételt dózist alkalmazó vizsgálatokban naponta kétszer 600 mg dózisban adott celekoxib (az ajánlott maximális dózis háromszorosa) placebóval összehasonlítva nem gyakorolt hatást a trombocytá-aggregációra és a vérzési időre.

Számos klinikai vizsgálatot végeztek, amelyek megerősítették a celekoxib hatékonyságát és biztonságosságát osteoarthritisben és rheumatoid arthritisben. A celekoxibot kb. 4200 beteg esetében értékelték a térd és a csípő osteoarthritis eredetű gyulladásának és fájdalmának kezelésében 12 hétig tartó, placebo- és aktív-kontrollos klinikai vizsgálatokban. A celekoxibot rheumatoid arthritises eredetű gyulladás és fájdalom kezelésében is értékelték kb. 2100 beteg esetében, 24 hétig terjedő időtartamú placebo- és aktív-kontrollos vizsgálatokban. A celekoxib 200 mg - 400 mg napi dózisban, az adagolást követő 24 órán belül csökkentette a fájdalmat. Öt randomizált, kettősvak, kontrollos vizsgálatot végeztek, köztük tervezett idopontú gastrointestinalis endoszkópiás vizsgálatokkal kb. 4500, kezdetben fekélymentes betegben (a celekoxib dózisok napi kétszeri 50 mg – 400 mg között változtak). Tizenkét hetes endoszkópiás vizsgálatokban a celekoxib (napi 100 – 800 mg) a naproxennel (napi 1000 mg) és az ibuprofennel (napi 2400 mg) összehasonlítva szignifikánsan alacsonyabb gastroduodenalis fekély-kockázattal járt. Az adatok nem voltak konzisztensek a diklofenákkal (napi 150 mg) történt összehasonlításban. A 12 hetes vizsgálatok közül kettőben az endoszkóposan diagnosztizált gastroduodenalis fekélyes betegek százalékos aránya nem különbözött

szignifikánsan a placebo- és a napi kétszer 200 mg, ill. a napi kétszer 400 mg celecoxib adagolás között.

Egy prospektív, hosszú távú gyógyszerbiztonsági vizsgálatban (6 – 15 hónapig tartó CLASS tanulmány) 5800 osteoarthrosisos és 2200 rheumatoid arthritises beteg kapott napi kétszer 400 mg celecoxibot (amely az osteoarthrosisban és a rheumatoid arthritisben ajánlott dózisok 4-szerese, ill. 2-szerese az előző sorrendben), napi háromszor 800 mg ibuprofent, ill. napi kétszer 75 mg diklofenákot (mindegyiket terápiás dózisokban). A beválogatott betegek huszonkét százaléka szedett egyidejűleg alacsony dózisu acetilszalicilsavat (≤ 325 mg/nap), legfőképpen cardiovascularis profilaxis céljából. A szövődmenyes fekélyek (definíció szerint gastrointestinalis vérzés, perforatio, ill. obstructio) mint elsődleges végpont tekintetében a celecoxib nem különbözött szignifikánsan egyenként sem az ibuprofentól, sem a diklofenáktól. A kombinált NSAID-csoport esetében sem figyeltek meg statisztikailag szignifikáns különbséget a szövődmenyes fekélyek esetében (relatív kockázat: 0,77, 95% CI 0,41 – 1,46, a teljes vizsgálati időtartamra vonatkoztatva). A kombinált végpont (szövődmenyes és tünettel járó fekélyek) esetében a celecoxib csoportban a gyakoriság lényegesen alacsonyabb volt, mint a NSAID csoportban (relatív kockázat: 0,66, 95% CI 0,45 – 0,97), de a celecoxib és a diklofenák között nem. A celecoxibot és egyidejűleg alacsony dózisu acetilszalicilsavat is szedő betegek körében 4-szer nagyobb arányban észleltek szövődmenyes fekélyt, szemben a csak celecoxibot szedőkkel. A klinikailag jelentős mértéku hemoglobinszint-csökkenés (> 2 g/dl gyakorisága - megismételt mérésekkel megerősítve - szignifikánsan alacsonyabb volt a celecoxibot szedő betegek körében, mint a NSAID-csoportban (relatív kockázat: 0,29, 95% CI 0,17 – 0,48). Ezen esemény celecoxib esetében tapasztalt szignifikánsan alacsonyabb gyakorisága acetilszalicilsav alkalmazás esetén és anélkül is fennállt.

Jelenleg folyó klinikai vizsgálatok: Celecoxibbal kezelt sporadikus adenomatosus polyposisban szenvedő vagy Alzheimer kór kialakulására hajlamos betegek bevonásával végzett három, hosszú távú vizsgálat előzetes gyógyszerbiztonsági adatai rendelkezésre állnak. A három vizsgálat egyikében (APC: Prevention of Sporadic Colorectal Adenomas with Celecoxib) a cardiovascularis események (főként myocardialis infarctus) gyakoriságának dóziszfüggő emelkedését figyelték meg napi kétszer 200 mg, ill. napi kétszer 400 mg dózisonál, a placebohoz képest. A fokozott kockázat kb. 1 éves kezelés után vált nyilvánvalóvá. Az összetett végpont (cardiovascularis eredetű halálozás, myocardialis infarctus, ill. stroke) relatív kockázata (RK) 3,4 (95% CI 1,4 - 8,5) volt a magasabb és 2,5 (95% CI 1,0 – 6,4) az alacsonyabb celecoxib dózis esetében, a placebohoz képest. Az összetett végpont abszolút kockázata 3% volt a magasabb, 2,2% az alacsonyabb celecoxib dózis és 0,9% a placebo esetén. A másik két hosszútávú vizsgálatból származó előzetes adatok nem mutattak szignifikánsan emelkedett cardiovascularis kockázatot napi kétszer 200 mg vagy napi egyszer 400 mg celecoxib esetén a placebohoz képest. Ez az információ frissítésre kerül, amint a végső adatok hozzáférhetővé válnak.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A celecoxib jól felszívódik és plazma-koncentrációjának csúcsertékét mintegy 2 – 3 óra múlva éri el. A táplálékkal történő bevétel (magas zsírtartalmú ételek) körülbelül 1 órával késlelteti a felszívódást.

A celecoxib eliminációjában a lebomlás játszik döntő szerepet. A dózis 1%-nál kisebb hányada választódik ki változatlan formában a vizelettel. A celecoxib expozíció egyének közötti eltérései mintegy 10-szeres értéket érhetnek el. A celecoxib terápiás dózistartományban dózistól és időtől független farmakokinetikát mutat. Terápiás plazma-koncentrációk mellett a vegyület kb. 97%-ban kötődik a plazmafehérjékhez, és a gyógyszer nem kötődik preferenciálisan a vörösvértestekhez. Az eliminációs felezési idő 8 – 12 óra. Az egyensúlyi plazma-koncentráció a kezelés 5 napja alatt kialakul. Farmakológiai aktivitása az anyavegyületnek van. A vérkeringésben jelenlévő metabolitoknak nincs kimutatható COX-1 vagy COX-2 aktivitása.

A celecoxib a májban hidroxiláció, oxidáció és kisrészt glükuronidáció útján metabolizálódik. Az I. fázisú metabolizmust főképpen a CYP2C9 katalizálja. Ez az enzim genetikailag polimorf. A populáció kevesebb, mint 1%-a gyenge metabolizáló és csökkent aktivitású enzimmel rendelkezik. Az ilyen betegekben a celecoxib plazmakoncentrációja valószínűleg jelentősen emelkedett. Az ismert gyenge CYP2C9 metabolizálókat körültekintően kell kezelni.

A celecoxib farmakokinetikai paramétereiben nem találtak klinikailag jelentős eltérést az idős fekete-, ill. fehérboru populációban.

A celecoxib plazmakoncentrációja idos (> 65 év) emberek esetében megközelítőleg 100%-kal emelkedik.

A normális májfunkciójú személyekhez képest az enyhén májkárosodott betegek esetében a celecoxib C_{max} átlagosan 53%-os és az AUC átlagosan 26%-os emelkedést mutatott. Közepesen súlyos májkárosodott betegek esetén ezek az értékek 41%-nak és 146%-nak adódtak az előző sorrendben. Enyhe és a közepesen súlyos májkárosodás esetén a metabolikus kapacitás legjobban az albuminszintekkel korrelált. Közepesen súlyos májkárosodás (szérum albuminszint 25 – 35 g/l) esetén a kezelést az ajánlott dózis felével kell kezdeni. Súlyos májkárosodás (szérum albuminszint < 25 g/l) esetén nem végeztek vizsgálatokat és a celecoxib ebben a betegcsoportban ellenjavallt.

Kevés tapasztalat áll rendelkezésre celecoxibbal vesekárosodás esetén. Vesekárosodott betegekben nem vizsgálták a celecoxib farmakokinetikáját, de nem valószínű, hogy az jelentősen eltérő lenne ezen betegek esetében. Óvatosság ajánlott vesekárosodott betegek kezelése során. Súlyos vesekárosodásban a celecoxibkezelés ellenjavallt.

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

A maximális humán dózisonál (400 mg) elért értéket kb. 5-szörösen (patkány), ill. 3-szorosan (nyúl) meghaladó szabad hatóanyag szisztémás expozíció esetén patkány magzatokban a rekeszsérvtől, míg nyúl magzatokban a cardiovascularis malformációk dóziszfüggő előfordulását figyelték meg a szokásos embriotoxicitási vizsgálatokban. Patkányokban végzett peri-posztnatális toxicitási vizsgálatban, melyben a hatóanyag-expozíció kiterjedt az organogenezis időszakára is, szintén megfigyeltek rekeszizomsérvet. Az utóbbi vizsgálatban a legkisebb szisztémás expozíció, amely mellett ezek az eltérések előfordultak az egyedekben, a maximális humán dózis háromszorosa volt.

Állatokban a korai embrionális fejlődési szakban bekövetkező celecoxib expozíció preimplantációs és posztimplantációs veszteségeket eredményezett. Ezek a hatások a prosztaglandin-gátlás várható következményei.

Patkányokban a celecoxib kiválasztódott az anyatejbe. Egy patkányokban végzett peri-posztnatális vizsgálatban utódokra gyakorolt toxicitást figyeltek meg.

A szokásos vizsgálatokban, valamint a genotoxicitási, ill. a karcinogenitási tanulmányokban nem figyeltek meg specifikus humán kockázatot azokon túl, amelyek az alkalmazási előírás más fejezeteiben szerepelnek. Egy 2 éves toxicitási vizsgálatban nagy dózisok esetén hím patkányokban a non-adrenális thrombosis gyakoriságának emelkedését figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Laktóz-monohidrát, nátrium-lauril-szulfát, povidon K30, kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát. Kapszulahéj: zselatin, titán-dioxid E171. Festékanyag: vas-oxid E172.

6.2 Inkompatibilitások

Nem ismeretesek.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 db, ill. 20 db, ill. 30 db kapszula átlátszó PVC/Aclar//Alu vagy átlátszó/átlátszatlan PVC//Alu buborékfóliában, dobozban.

6.6 A készítmény felhasználására, kezelésére vonatkozó útmutatások

Nincsenek különleges előírások.

Megjegyzés: ✕(egykeresztes)

Kiadhatóság: **II./1. csoport**

Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszerkészítmények (V).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENORZÁSÉNEK DÁTUMA

IV. SZ. MELLÉKLET

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által elvégzendő követő intézkedések

A CHMP [Emberi felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények értékelő bizottsága, *Committee for Medicinal Products for Human Use*] által előírtaknak megfelelően, a forgalomba hozatali engedély jogosultja beleegyezett a következőkben felsorolt követő intézkedések elvégzésébe:

Terület	Leírás
Klinikai 1	A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezettséget vállal egy átfogó CV (<i>cardiovascularis</i>) vizsgálat elvégzésére, a celecoxib hosszútávú <i>cardiovascularis</i> biztonságosságának igazolása céljából. Ezenfelül, a forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezettséget vállal arra is, hogy a vizsgálat megtervezésével kapcsolatban folytatja a tárgyalásokat az EMEA-val/CHMP-vel.
Klinikai 2	A RegiSCAR adatbázis értékeléséből származó összes, súlyos bőrreakcióra vonatkozó spontán jelentés elemzésének benyújtása és a benyújtást követően az eredmények megvitatása az eloadóval (Rapporteur).
Klinikai 3	A végleges vizsgálati jelentések benyújtása a következő hosszútávú vizsgálatokra vonatkozóan teljes terjedelemben, amikor elérhetők: APC/Pre-SAP/ADAPT Amennyiben teljes vizsgálati jelentések nem állnak a forgalomba hozatali engedély jogosultjának rendelkezésére, lehetőség van publikációk/kéziratok benyújtására is a vizsgálati jelentés(ek) helyett.
Klinikai 4	A placebo-kontrollált vizsgálatokból, különösen a hosszútávú vizsgálatokból és egyéb forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatból származó mellékhatás-profilon alapuló minden mellékhatás gyakoriság folyamatos jelentése, az alkalmazási előírás módosítása a standard gyógyszer mellékhatás jelentéstétellel és eljárásokkal (PSUR [<i>idoszakos gyógyszerbiztonsági jelentések</i>], II. típusú módosítás az MRP-n [<i>kölcsönös elismerési eljárás</i>] belül) összhangban.
Klinikai 5	Az összes folyamatban lévő epidemiológiai vizsgálat értékelése a folyamatban lévő, forgalomba hozatalt követő tevékenységek aktualizálásával összhangban (pl. PSUR-részeként a Celebra esetében). A keletkező klinikai és epidemiológiai adatok folyamatos hozzáférhetővé tétele publikációk és - amennyiben lehetséges – tudományos értekezletek formájában. A végleges vizsgálati jelentéseket megosztják a hatóságokkal, amint rendelkezésre állnak.