

I PRIEDAS

**VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAI, VAISTO FORMOS, STIPRUMAI, VARTOJIMO
BUDAI IR REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURETOJAI EUROPOS SAJUNGOS ŠALYSE
NARESE IR NORVEGIJOJE BEI ISLANDIJOJE**

Valstybe nare	Registravimo liudijimo turetojas	Sugalvotas pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Vartojimo budas
Austrija	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Austrija	Celebrex	100 mg	Kapsules	Gerti
Austrija	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Austrija	Celebrex	200 mg	Kapsules	Gerti
Austrija	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Austrija	Solexa	100 mg	Kapsules	Gerti
Austrija	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Austrija	Solexa	200 mg	Kapsules	Gerti
Belgija	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgija	Celebrex	100 mg	Kapsules	Gerti
Belgija	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgija	Celebrex	200 mg	Kapsules	Gerti
Belgija	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgija	Solexa	100 mg	Kapsules	Gerti

Valstybe nare	Registravimo liudijimo turetojas	Sugalvotas pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Vartojimo budas
Belgija	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgija	Solexa	200 mg	Kapsules	Gerti
Kipras	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Kipras	Celebrex	100 mg	Kapsules	Gerti
Kipras	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Kipras	Celebrex	200 mg	Kapsules	Gerti
Cekijos Respublika	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Jungtine Karalyste	Celebrex	100 mg	Kapsules	Gerti
Cekijos Respublika	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Jungtine Karalyste	Celebrex	200 mg	Kapsules	Gerti
Danija	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danija	Celebra	100 mg	Kapsules	Gerti

Valstybe nare	Registravimo liudijimo turetojas	Sugavotas pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Vartojimo budas
Danija	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danija	Celebra	200 mg	Kapsules	Gerti
Danija	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danija	Solexa	100 mg	Kapsules	Gerti
Danija	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danija	Solexa	200 mg	Kapsules	Gerti
Estija	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Estija	Celebrex	100 mg	Kapsules	Gerti
Estija	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Estija	Celebrex	200 mg	Kapsules	Gerti
Suomija	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Suomija	Celebra	100 mg	Kapsules	Gerti
Suomija	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Suomija	Celebra	200 mg	Kapsules	Gerti
Suomija	Pfizer Oy Tietokuja 4	Solexa	100 mg	Kapsules	Gerti

Valstybe nare	Registravimo liudijimo turetojas	Sugalvotas pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Vartojimo budas
Suomija	00330 Helsinki Suomija Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Suomija	Solexa	200 mg	Kapsules	Gerti
Prancuzija	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Prancuzija	Celebrex	100 mg	Kapsules	Gerti
Prancuzija	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Prancuzija	Celebrex	200 mg	Kapsules	Gerti
Prancuzija	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Prancuzija	Solexa	100 mg	Kapsules	Gerti
Prancuzija	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Prancuzija	Solexa	200 mg	Kapsules	Gerti
Vokietija	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Vokietija	Celebra	200 mg	Kapsules	Gerti
Vokietija	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Vokietija	Celebra	100 mg	Kapsules	Gerti

Valstybe nare	Registravimo liudijimo turetojas	Sugalvotas pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Vartojimo budas
Vokietija	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Vokietija	Celebrex	200 mg	Kapsules	Gerti
Vokietija	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Vokietija	Celebrex	100 mg	Kapsules	Gerti
Graikija	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Graikija	Celebrex	100 mg	Kapsules	Gerti
Graikija	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Graikija	Celebrex	200 mg	Kapsules	Gerti
Graikija	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Graikija	Aclarex	100 mg	Kapsules	Gerti
Graikija	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Graikija	Aclarex	200 mg	Kapsules	Gerti
Vengrija	Pfizer Kft. Alkotás utca 53. MOM Park "F" Épület H-1123 Budapest	Celebrex	200 mg	Kapsules	Gerti

Valstybe nare	Registravimo liudijimo turetojas	Sugalvotas pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Vartojimo budas
	Vengrija				
Islandija	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danija	Celebra	100 mg	Kapsules	Gerti
Islandija	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danija	Celebra	200 mg	Kapsules	Gerti
Airija	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Airija	Celebrex	100 mg	Kapsules	Gerti
Airija	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Airija	Celebrex	200 mg	Kapsules	Gerti
Airija	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Airija	Solexa	100 mg	Kapsules	Gerti
Airija	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Airija	Solexa	200 mg	Kapsules	Gerti
Italija	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italija	Artilog	100 mg	Kapsules	Gerti

Valstybe nare	Registravimo liudijimo turetojas	Sugalvotas pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Vartojimo budas
Italija	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italija	Artilog	200 mg	Kapsules	Gerti
Italija	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italija	Artrid	100 mg	Kapsules	Gerti
Italija	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italija	Artrid	200 mg	Kapsules	Gerti
Italija	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Italija	Solexa	100 mg	Kapsules	Gerti
Italija	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Italija	Solexa	200 mg	Kapsules	Gerti
Italija	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italija	Celebrex	100 mg	Kapsules	Gerti
Italija	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italija	Celebrex	200 mg	Kapsules	Gerti

Valstybe nare	Registravimo liudijimo turetojas	Sugalvotas pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Vartojimo budas
Latvija	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Jungtine Karalyste	Celebrex	100 mg	Kapsules	Gerti
Latvia	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Jungtine Karalyste	Celebrex	200 mg	Kapsules	Gerti
Lietuva	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Lietuva	Celebrex	100 mg	Kapsules	Gerti
Lietuva	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Lietuva	Celebrex	200 mg	Kapsules	Gerti
Liuksemburgo Kunigaikštystė	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgija	Celebrex	100 mg	Kapsules	Gerti
Liuksemburgo Kunigaikštystė	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgija	Celebrex	200 mg	Kapsules	Gerti

Valstybe nare	Registravimo liudijimo turetojas	Sugalvotas pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Vartojimo budas
Liuksemburgo Kunygaiškystė	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgija	Solexa	100 mg	Kapsules	Gerti
Liuksemburgo Kunygaiškystė	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgija	Solexa	200 mg	Kapsules	Gerti
Malta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Graikija	Celebrex	100 mg	Kapsules	Gerti
Malta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Graikija	Celebrex	200 mg	Kapsules	Gerti
Norvegija	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norvegija	Celebra	100 mg	Kapsules	Gerti
Norvegija	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norvegija	Celebra	200 mg	Kapsules	Gerti
Lenkija	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Jungtinė Karalystė	Celebrex	100 mg	Kapsules	Gerti

Valstybe nare	Registravimo liudijimo turetojas	Sugalvotas pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Vartojimo budas
Lenkija	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Jungtine Karalyste	Celebrex	200 mg	Kapsules	Gerti
Portugalija	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugalija	Celebrex	100 mg	Kapsules	Gerti
Portugalija	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugalija	Celebrex	200 mg	Kapsules	Gerti
Portugalija	Lab. Medinfar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugalija	Solexa	100 mg	Kapsules	Gerti
Portugalija	Lab. Medinfar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugalija	Solexa	200 mg	Kapsules	Gerti
Slovakijos Respublika	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Jungtine Karalyste	Celebrex	100 mg	Kapsules	Gerti
Slovakijos Respublika	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Jungtine Karalyste	Celebrex	200 mg	Kapsules	Gerti

Valstybe nare	Registravimo liudijimo turetojas	Sugalvotas pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Vartojimo budas
Slovenija	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Liuksemburgo Kunigaikštyste	Celebrex	100 mg	Kapsules	Gerti
Slovenija	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Liuksemburgo Kunigaikštyste	Celebrex	200 mg	Kapsules	Gerti
Ispanija	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La MGertieja 28108 Alcobendas, Madrid Ispanija	Celebrex	100 mg	Kapsules	Gerti
Ispanija	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La MGertieja 28108 Alcobendas, Madrid Ispanija	Artilog	100 mg	Kapsules	Gerti
Ispanija	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La MGertieja 28108 Alcobendas, Madrid Ispanija	Celebrex	200 mg	Kapsules	Gerti
Ispanija	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La MGertieja 28108 Alcobendas, Madrid Ispanija	Artilog	200 mg	Kapsules	Gerti

Valstybe nare	Registravimo liudijimo turetojas	Sugalvotas pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Vartojimo budas
Švedija	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švedija	Celebra	100 mg	Kapsules	Gerti
Švedija	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švedija	Celebra	200 mg	Kapsules	Gerti
Švedija	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švedija	Solexa	100 mg	Kapsules	Gerti
Švedija	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švedija	Solexa	200 mg	Kapsules	Gerti
Švedija	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švedija	Celora	100 mg	Kapsules	Gerti
Švedija	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švedija	Celora	200 mg	Kapsules	Gerti

Valstybe nare	Registravimo liudijimo turetojas	Sugalvotas pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Vartojimo budas
Švedija	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švedija	Aclarix	100 mg	Kapsules	Gerti
Švedija	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švedija	Aclarix	200 mg	Kapsules	Gerti
Nyderlandai	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nyderlandai	Celebrex	100 mg	Kapsules	Gerti
Nyderlandai	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nyderlandai	Celebrex	200 mg	Kapsules	Gerti
Nyderlandai	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nyderlandai	Solexa	100 mg	Kapsules	Gerti
Nyderlandai	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nyderlandai	Solexa	200 mg	Kapsules	Gerti
Jungtine Karalyste	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Jungtine Karalyste	Celebrex	100 mg	Kapsules	Gerti

Valstybe nare	Registravimo liudijimo turetojas	Sugalvotas pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Vartojimo budas
Jungtine Karalyste	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Jungtine Karalyste	Celebrex	200 mg	Kapsules	Gerti
Jungtine Karalyste	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Jungtine Karalyste	Solexa	100 mg	Kapsules	Gerti
Jungtine Karalyste	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Jungtine Karalyste	Solexa	200 mg	Kapsules	Gerti

II PRIEDAS

EUROPOS VAISTU AGENTUROS PATEIKTOS MOKSLINES IŠVADOS IR PREPARATO CHARAKTERISTIKU SANTRAUKOS PATAISU PAGRINDIMAS

MOKSLINES IŠVADOS, PADARYTOS SIEKiant PATAISYTI REGISTRAVIMO LIUDIJIMA

2004 m. rugsejo mėnesi rofekoksibo (selektyvaus Cox-2 inhibitoriaus) registravimo liudijimo turetojas (RLT) informavo Europos vaistų agentūra (EMA), jog naujo klinikinio tyrimo (APPROVe) duomenys apie rofekoksibą atskleidė trombozinių širdies ir kraujagyslių sutrikimų riziką. Dėl šių duomenų 2004 m. rugsejo 30 d. RLT visame pasaulyje iš rinkos išėmė Vioxx (rofekoksibą) ir iškele kitą Cox-2 inhibitorių saugumo klausimą širdies ir kraujagyslių atžvilgiu.

Po diskusijų Žmonėms skirtų vaistų komiteto (CHMP) plenariniame posėdyje 2004 m. spalio mėn., Europos Komisija pateikė rekomendavimą šiam visuomenės sveikatos klausimui spresti visais širdies ir kraujagyslių sutrikimų aspektais, įskaitant trombozinius bei širdies ir inkstų sutrikimus. Bendrijos kreipimosi procedūra, remianti direktyvos 2001/83/EB su pakeitimais dėl decentralizuotu būdu registruotu vaistu, kuriu sudėtyje yra celekoksibo, etorikoksibo ir lumirakoksibo, 31 straipsniu, ir peržiūrėjimo procedūra, remianti Tarybos reglamento (EEB) Nr. 2309/93 su pakeitimais dėl centralizuotu būdu registruotu vaistu, kuriu sudėtyje yra celekoksibo (Onsenal), parekoksibo (Dynastat/Rayzon) ir valdekoksibo (Bextra/Valdyn), 18 straipsniu. Šios procedūros buvo pradėtos 2004 m. lapkričio mėn.

2005 m. vasario mėnesi vykusiame CHMP posėdyje buvo svarstomas širdies ir kraujagyslių saugumo klausimas. CHMP sutiko, jog, siekiant pateikti i Preparato charakteristikų santraukoje (PCS) naujas kotreindikacijas ir sugriežtinti išėjimus ir informaciją apie šalutinius poveikius, būtinas skubus apribojimas širdies ir kraujagyslių saugumo sumetimais (USR). Šis skubus apribojimas dėl saugumo sumetimais buvo inicijuotas 2005 m. vasario 16 d. ir informintas 2005 m. vasario 17 d.

2005 m. balandžio 7 d. Maisto ir vaistų administracija (FDA) kartu su EMA paprašė Pfizer kompanijos savo iniciatyva išimti iš rinkos Bextra (valdekoksibą). Pfizer sutiko nutraukti Bextra pardavimą ir rinkodara visame pasaulyje, kol svarstomas neigiamas pavojus ir naudos santykis, kuri lemia duomenys apie sunkias odos reakcijas.

2005 m. balandžio 20 d. vykusio išklusymo metu Pfizer pristatė duomenų apie valdekoksibo sukeltas sunkias odos reakcijas.

Europos Komisijai pateikus prašymą, esamos klases taikymo sritis buvo peržiūreta plačiau, siekiant kartu su širdies ir kraujagyslių saugumo aspektais itraukti sunkias odos reakcijas.

Nuo 2004 m. lapkričio iki 2005 m. birželio, t.y., 2005 m. sausio 18 d., vasario 15 d., ir gegužės 25 d. RLT pateikė CHMP žodinius paaiškinimus dėl celekoksibo saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai bei odai aspektu.

2005 m. birželio 23 d. CHMP nusprendė, jog:

- ivertinus:
 - APPROVe klinikiniu tyrimu naujus duomenis apie rofekoksibą, kurie atskleidžia trombozinių širdies ir kraujagyslių sutrikimų riziką,
 - APC tyrimo metu pateiktus duomenis apie celekoksibą, kurie leidžia manyti, jog padidėjusi sunkių širdies ir kraujagyslių sutrikimų riziką yra susijusi su doze,
 - CABG (vainikines arterijas jungties operacijos) ir CABG II tyrimu metu pateiktus valdekoksibo ir parekoksibo duomenis, kurie parodė didesnę širdies ir kraujagyslių tromboemoliniu sutrikimu dažnį gydymo parekoksibu ir valdekoksibu grupeje, lyginant jį su pacientu, kurie gavo placebo, grupe,
 - EDGE tyrimo metu gautus ir analizuojant kitu klinikiniu tyrimu sukauptus etorikoksibo duomenis, kurie leidžia manyti, jog jis sukelia didesnę trombozių riziką negu naproksenas,
 - Target tyrimo metu gautus lumirakoksibo duomenis, kurie leidžia manyti, jog nežymiai padidėja trombozinių sutrikimų (ypac miokardo infarkto) atvejų, lyginant su naproksenu,

visi turimi duomenys rodo, jog Cox-2 inhibitoriai, kaip klase, kelia nepageidaujamu reiškiniu širdies ir kraujagysliu sistemai pavojui ir Komitetas sutinka, kad yra ryšys tarp vartojimo trukmes ir dozes bei galimybes patirti koki nors širdies ir kraujagysliu sutrikima.

▪ Ivertinus duomenis apie sunkias odos reakcijas, celecoxibas siejamas su labai retai pasitaikanciomis sunkiomis odos reakcijomis. Tai irodyta klinikiniu tyrimu metu ir vykdant poregistracine priežiura, kurios analize parode, kad yra keli rizikos veiksniai, del kuriu celecoxibas sukelia tokias sunkias odos reakcijas.

CHMP jau patvirtino Preparato informacijos pakeitimus, kurie buvo pateikti II tipo variacijoje, priimtoje 2005 m. gegužes men. po vasario men. atlikto skubaus apribojimo saugumo sumetimais ir pareikalavo pateikti kitus pakeitimus.

Su širdies ir kraujagysliu sistema susijusios Preparato informacijos pakeitimai gali buti apibendrinti taip:

- pridedamas pareiškimas, jog sprendimas išrašyti recepta selektyviam Cox-2 inhibitoriui turi buti paremtas kiekvienam pacientui galincios kilti visapusiškos rizikos ivertinimu,
- dozavimo skiltyje rekomenduojama kiek imanoma trumpiau naudoti mažiausia veiksminga doze ir dažnai iš naujo ivertinti poreiki malšinti skausma,
- informacija papildoma kontraindikacijomis: *Nustatyta išemine širdies liga ir (arba) galvos smegenų kraujagysliu liga ir periferine kraujagysliu liga,*
- pridedama trumpa informacija apie širdies ir kraujagysliu sistemos veiklos rezultatus atliekant PreSAP tyrimus (celekoksibo veiksmingumo ir saugumo tyrimus (SC-58635) apsaugant nuo sporadiniu adenomatoziniu kolorektiniu polipu) ir APC tyrimus (celekoksibu užtikrinant sporadiniu kolorektiniu adenomu prevencija), siekiant sugriežtinti informacijos, susijusios su širdies ir kraujagysliu sistemos rizikos grupemis, formulavima,
- pridedamas ispejimas pacientams, priklausantiems širdies ligu rizikos veiksnii grupei – turintiems aukšta kraujo spaudima, sergantiems hiperlipidemija (padidejes cholesterolio kiekis), diabetu ir rukantiems,
- pridedamas ispejimas gydytojams nutraukti šio vaisto skyrima, jei pacientams gydymo metu pablogėja bet kurios iš aprašytu organu sistemu bukle,
- pridedamas ispejimas vaistus išrašantiems asmenims atsargiai išrašineti nesteroidinius priešuždegiminius vaistus, iskaitant celekoksiba, kartu su ACE inhibitoriais arba angiotenzino II receptoriu antagonistais.

Su sunkiomis nepageidaujamomis odos reakcijomis (SCAR) susijusios Preparato informacijos pakeitimai gali buti apibendrinti taip:

- pridedamas ispejimas, kad daugeliu atveju odos reakcijos prasideda per pirma gydymo menesi,
- pridedamas ispejimas pacientams, kuriems anksčiau yra pasireiškusii alergija bet kokiems vaistams,
- sustiprinamas ispejimas, pabrėžiant, kad naudojant celekoksiba yra kilusiu mirtinai pavojingu odos reakciju,
- pridedamas išsamesnis pirmu požymiu apie odos reakcijas aprašymas, del kuriu gydymas turi buti nutrauktas.

REGISTRAVIMO LIUDIJIMO PATAISU PAGRINDIMAS

Kadangi CHMP

- laikosi nuomones, kad vaistiniu preparatu, kuriu sudetyje yra celekoksibo, naudos irpavojaus santykis išlieka teigiamas patvirtintose indikacijose, o registravimo liudijimai ir toliau turi likti galioti atsižvelgiant i patikslintas Preparato charakteristiku santraukas (pridedamas CHMP nuomones III priede),
- todėl nusprendė, kad preparato saugumas širdies ir kraujagysliu sistemai bei sunkios odos reakcijos turi buti nuolat kruopščiai stebimos ir vertinamos,

- rekomendavo inicijuoti ilgalaikius tyrimus, kuriais butu siekiama ištirti celekoksibo sauguma, kuris susijęs su selektyviais nesteroidiniais prieš uždegiminius vaistais,
- rekomendavo stebėjimo priemones, kuriomis toliau bus tiriamas celekoksibo saugumas.

III PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKU SANTRAUKA

Pastaba: ši Preparato charakteristiku santrauka yra vienintelis priedas, kuris buvo pridetas prie Komisijos sprendimo dėl šios kreipimosi procedūros, kurios buvo imtasi remiantis 31 straipsniu dėl vaistų, kurių sudėtyje yra celekoksibo. Tuo metu tekstas galiojo.

Kaip reikalaujama, po Komisijos sprendimo valstybės nares kompetetingos istaigos atnaujina informacija apie preparatą. Todel ši Preparato charakteristiku santrauka nebūtinai atitinka dabartinį tekstą.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

{Sugalvotas pavadinimas, žr. I prieda)} 100 mg kietos kapsules

{Sugalvotas pavadinimas, žr. I prieda)} 200 mg kietos kapsules

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDETIS

100 mg kapsuleje yra 100 mg celekoksibo.

200 mg kapsuleje yra 200 mg celekoksibo.

Pagalbines medžiagas išvardytos 6.1 skyriuje.

3. VAISTO FORMA

Kietos kapsules.

{Sugalvotas pavadinimas} 100 mg kapsules - nepermatomos, baltos, su mėlyna juosta ir užrašu 7767 bei 100.

{Sugalvotas pavadinimas} 200 mg kapsules - nepermatomos, baltos, su auksine juosta ir užrašu 7767 bei 200.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Simptominis osteoartrito ir reumatoidinio artrito gydymas.

Skirti pacientui selektyvu COX-2 inhibitoriu galima tik įvertinus bendrą riziką asmeniškai pacientui (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Kadangi didinant celekoksibo dozę ir vartojimo trukmę gresia didesnė širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizika, reikia vartoti vaisto kiek imanoma trumpiau ir mažiausia veiksminga paros doze. Butina reguliariai įvertinti paciento, ypač sergancio osteoartritu, poreikį simptominiam gydymui ir kaip organizmas reaguoja į gydymą (žr. 4.3, 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Osteoartritas. Paprastai rekomenduojama 200 mg paros doze gerti viena karta per parą arba padalyti į dvi dalis ir gerti du kartus per parą. Jeigu paciento organizmo atsakomoji reakcija per silpna, doze padidinus iki 200 mg du kartus per parą, veiksmingumas padidėja. Jei po dviejų savaitių ligonio būklė nepagerėja, reikia apsvarstyti kitokias gydymo galimybes.

Reumatoidinis artritas. Rekomenduojama pradine 200 mg paros doze padalyti į dvi dalis ir gerti du kartus per parą. Jei reikia, vėliau doze galima didinti ir vartoti 200 mg du kartus per parą. Jei po dviejų savaitių ligonio būklė nepagerėja, reikia apsvarstyti kitokias gydymo galimybes.

Didžiausia rekomenduojama doze abiejų indikacijų atveju — 400 mg per parą.

{Sugalvotas pavadinimas} galima gerti ir valgant, ir nevalgius.

Senyvi pacientai (> 65 metų). Kaip ir jaunesniems suaugusiems, pradžioje vartojama 200 mg doze per parą. Jei reikia, vėliau doze galima didinti ir vartoti 200 mg du kartus per parą. Labai atsargiai preparata reikia vartoti senyviems pacientams, kurie sveria mažiau kaip 50 kg (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas. Ligoniams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (albumino koncentracija kraujo serume — 25-35 g/l), iš pradžių skiriama pusė rekomenduojamos preparato dozės. Trūksta preparato vartojimo kepenų ciroze sergantiems pacientams patirties (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Inksto funkcijos sutrikimas. Rekomenduojama atsargiai celekoksibu gydyti pacientus, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inksto funkcijos sutrikimas, nes stokojama tokiu ligonių gydymo patirties (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikai. Vaikams celekoksibo neskirti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai (žr. 6.1 skyrių).

Padidėjęs jautrumas sulfonamidams.

Aktyvi pepsinė opa arba kraujavimas iš virškinimo trakto (VT).

Astma, uminis rinitas, nosies polipai, angioneurozinė edema, dilgeline arba kitokia alerginė reakcija, kurios buvo pavartojus acetilsalicilo rūgšties arba NVNU, įskaitant COX-2 (ciklooksigenazės 2) inhibitorius.

Nėštumas. Preparato negalima vartoti ir vaisingo amžiaus moterims, nesinaudojantioms veiksmingu kontracepcijos metodu (žr. 4.5 skyrių). Celekoksibas sukele apsigimimu dviejų tirtų rūšių gyvūnams (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius). Galima rizika nėštumo metu žmogui, nežinoma, bet jos negalima paneigti.

Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (albumino koncentracija kraujo serume <25 g/l arba =10 balų pagal *Child-Pugh*).

Kreatinino klirensas <30 ml/min.

Uždegiminė žarna liga.

Stazinis širdies nepakankamumas (II-IV klasės pagal NYHA).

Nustatyta išemine širdies liga, periferiniu arterijų liga ir (arba) smegenų kraujotakos liga.

4.4 Specialus įspėjimai ir atsargumo priemonės

Celekoksiba vartojusiems pacientams nustatyta viršutinės virškinimo trakto dalies komplikacijų kartais mirtinu (perforacijos, opos arba kraujavimas [POK]). Rekomenduojama atsargiai preparatu gydyti pacientus, kuriems vartojant NVNU gresia didesnis virškinimo trakto komplikacijų pavojus: senyviems žmonėms, vartojantiems kartu kitu NVNU arba acetilsalicilo rūgštimi arba pacientams, kurie anksčiau sirgo virškinimo trakto liga, pavyzdžiui, opalige arba VT kraujavimais.

Celekoksiba vartojant kartu su acetilsalicilo rūgštimi (net ir mažomis dozėmis) dar labiau padidėja nepageidaujama reakcija (virškinimo trakto opa ar kitokia virškinimo trakto komplikacija) virškinimo trakte rizika. Ilgalaičiu klinikinio tyrimu, kuriu metu buvo palygintas vienu metu vartojamu COX-2 inhibitoriu ir acetilsalicilo rūgšties derinio su NVNU ir acetilsalicilo rūgšties derinio vartojimu, saugumo VT duomenys reikšmingai nesiskyrė (žr. 5.1 skyrių).

Ilgalaičiu placebo kontroliuojamųjų tyrimų duomenimis, 200 mg ir 400 mg celekoksibo doze du kartus per parą vartojusiems asmenims, turėjusiems pavieniu adenomatozinį polipą, palyginti su

placebu dažniau pasitaikė sunkių širdies ir kraujagyslių reiškinių, dažniausiai miokardo infarktas (žr. 5.1 skyrių).

Kadangi didinant celekoksibo dozę ir vartojimo trukmę gresia didesnė širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizika, reikia vartoti vaistą kiek imanoma trumpiau ir mažiausia veiksminga paros doze. Butina reguliariai įvertinti paciento, ypač sergancio osteoartritu, poreikį simptominiam gydymui ir kaip organizmas reaguoja į gydymą (žr. 4.2, 4.3, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Pacientus, kuriems yra svarbių širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių (pvz.: hipertenzija, hiperlipidemija, cukrinis diabetas, rūkymas), gydyti celekoksibu galima tik kruopščiai apsvačius (žr. 5.1 skyrių).

Selektyviųjų COX-2 inhibitorių netinka vartoti vietoj acetilsalicilo rūgšties širdies ir kraujagyslių tromboemboliniu ligų profilaktikai, nes jie neveikia trombocitų funkcijos. Taigi, antitrombotinio gydymo nutraukti negalima (žr. 5.1 skyrių).

Organizme pacientų, vartojančių celekoksibą, kaip ir kitų prostaglandinų sintezės slopinančių preparatų, kaupiasi skysčiai bei pasireiškia edema. Rekomenduojama atsargiai celekoksibu gydyti pacientus, kuriems yra širdies nepakankamumas, hipertenzija, sutrikusi kairiojo skilvelio veikla, bei tiems, kuriems edema atsirado dėl bet kurių kitų priežasčių, nes slopinant prostaglandinų sintezę, gali sutrikti inkstų funkcija ir organizme kauptis skysčiai. Taip pat rekomenduojama atsargiai celekoksibu gydyti pacientus, kurie vartoja diuretikų, bei tuos, kuriems dėl kokių nors priežasčių gresia hipovolemija.

Rekomenduojama atidžiai tikrinti senyvų pacientų būklę, nes jiems gresia didesnė inkstų, kepenų arba širdies veiklos sutrikimų rizika. Klinikiniu tyrimu duomenimis, celekoksibo poveikis inkstams panašus į lyginamojo NVNU.

Jei gydymo metu pablogėja kurios nors anksčiau minėtos paciento organų sistemos funkcija, reikia imtis atitinkamų priemonių ir apsvaistyti, ar reikia nutraukti celekoksibo vartojimą.

Celekoksibas slopina CYP2D6. Nors toks poveikis nestiprus, tačiau kartais gali tekti mažinti kai kurių kartu vartojamų preparatų, kuriuos metabolizuoja CYP2D6, dozę (žr. 4.5 skyrių).

Pacientus, kurių organizme CYP2D9 metabolizuoja silpnai, gydyti preparatu reikia atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Saugumo tyrimu po vaistinio preparato registracijos duomenimis, pacientams, vartojusiems celekoksibą, labai retai pasireiškė sunkių, kartais mirtinų odos reakcijų, įskaitant eksfoliacinį dermatitą, Stivenso ir Džonsono sindromą ir toksinę epidermio nekrozę (žr. 4.8 skyrių). Gydymo pradžioje tokių reakcijų tikimybė pacientui didesnė: daugeliu atvejų reakcijos prasideda per pirmąjį gydymo mėnesį. Pacientams, vartojusiems celekoksibą, pasireiškė sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų (anafilaksija ir angiodema) (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kurie buvo alergiški sulfonamidams ir kitiems vaistiniams preparatams, gresia didesnė sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų rizika (žr. 4.3 skyrių). Reikia nutraukti celekoksibo vartojimą, vos tik pasireiškus pirmiesiems odos išsiverimams, gleivinės pažeidimams ar kitiems padidėjusio jautrumo požymiams.

Celekoksibas gali slepti karščiavimą ir kitus uždegimo požymius.

Pacientams, kartu vartojusiems varfariną, buvo sunkių kraujavimo atvejų. Celekoksibą kartu su varfarinu ir kitais geriamaisiais antikoagulantais reikia vartoti atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

{Sugalvotas pavadinimas} 100 mg ir 200 mg kapsulėse yra laktozės (atitinkamai 149,7 mg ir 49,8 mg). Pacientams, kuriems yra paveldimas gliukozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stoka ar gliukozės ir galaktozės malabsorbcija, šio preparato vartoti negalima.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinamine saveika

Rekomenduojama tirti, ypač pirmąsias kelias dienas nuo gydymo celekoksibu pradžios, pacientu, kurie vartoja varfarina arba kitu antikoaguliantu, antikoaguliacinį aktyvumą, nes padidėja kraujavimo pavojus, bei keisti celekoksibo dozę. Pacientams, vartojantiems geriamųjų antikoaguliantų, reikia atidžiai tirti protrombino laiką INR, ypač pirmosiomis celekoksibo vartojimo dienomis ir keičiant celekoksibo dozę (žr. 4.4 skyrių). Del ilgo protrombino laiko pacientams, ypač senyviems, kurie vartoja celekoksibą kartu su varfarinu, prasidėjo kraujavimas, kartais pasibaigęs mirtimi.

NVNU gali slopinti diuretikų ir antihipertenzinių vaistinių preparatų poveikį. Kaip ir vartojant kitokių NVNU, kai kuriems ligoniams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (pvz., daug skysčių netekusiems ar senyviems pacientams), NVNU, įskaitant celekoksibą, vartojant kartu su AKF inhibitoriais ar angiotenzino II receptorių antagonistais, gresia didesnė uminio inkstų nepakankamumo, dažniausiai grįžamojo, rizika. Taigi, minetus preparatus vartoti kartu reikia atsargiai, ypač senyviems pacientams. Pacientas turi vartoti pakankamai skysčių, būtina nuolatos stebėti jo inkstų funkciją pradedus kartu vartoti minetus preparatus ir reguliariai tikrinti tesiant gydymą.

Vartojant NVNU kartu su ciklosporinu arba takrolimusu, didėja nefrotoksinis ciklosporino ir takrolimuso poveikis. Reikia tirti inkstų funkciją pacientams, kurie vartoja celekoksibą kartu su minetais preparatais.

Celekoksibą galima vartoti kartu su maža acetilsalicilo rūgšties doze, bet netinka jį vartoti vietoj acetilsalicilo rūgšties širdies bei kraujagyslių sistemos sutrikimų profilaktikai. Tyrimų duomenimis, kaip ir vartojant kitų NVNU, vieno celekoksibo sukeliama virškinimo trakto opa ar kitų komplikacijų virškinimo trakte pavojus didėja vartojant šį preparatą kartu su mažomis acetilsalicilo rūgšties dozėmis (žr. 5.1 skyrių).

Farmakokinetinė saveika

Celekoksibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Celekoksibas slopina CYP2D6. Vartojant celekoksibą, CYP2D6 metabolizuojamo dekstrometorfano koncentracija kraujyje padidėja 136%. Vartojant celekoksibą, gali smarkiai padidėti kartu vartojamų preparatų, kuriuos metabolizuoja minetas fermentas, koncentracija kraujyje. Pavyzdžiui, CYP2D6 metabolizuoja antidepresantus (triciklius ir SSRI), neuroleptikus, antiaritminius preparatus ir kt. Pradedus gydyti celekoksibu, kartais kai kurių CYP2D6 metabolizuojamų preparatų jau nustatyta doze tenka sumažinti, o nutraukus gydymą celekoksibu — vel padidinti.

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad celekoksibas silpnai slopina CYP2C19 katalizuojama metabolizma. Klinikinė šio reiškinio svarba nežinoma. CYP2C19 metabolizuoja diazepamą, citalopramą ir imipraminą.

Saveikos tyrimų duomenimis, celekoksibas nesukele klinikai reikšmingų geriamųjų kontraceptikų farmakokinetikos pokyčių (1 mg noretisterono/35 µg etinilestradiolio).

Celekoksibas klinikai reikšmingai neveikė tolbutamido (metabolizuojamo CYP2C9) ar glibenklamido farmakokinetikos.

Reumatoidiniu artritu serganciu pacientų organizme celekoksibas nekeičia metotreksato, vartojamo doze, kuria gydomas reumatas, farmakokinetikos (klirensas plazmoje ar inkstuose). Visgi šiuos du preparatus kartu vartojancius pacientus reikia tinkamai stebėti dėl galimo metotreksato toksinio poveikio.

Organizme sveiku asmenų, vartojanciu 200 mg celekoksibo du kartus per parą kartu su 450 mg licio du kartus per parą, licio C_{max} padidėjo vidutiniškai 16%, o AUC — 18%. Jei greta licio preparatų pradedama gydyti celekoksibu arba jo vartojimas nutraukiamas, pacientą reikia nuodugniai ištirti.

Kitų preparatų poveikis celekoksibui

Kadangi celekoksibas daugiausiai metabolizuojamas CYP2C9, reikia vartoti tik puse rekomenduojamos jo dozės pacientams, kurie gydomi flukonazoliu. Vartojant vienkartinę 200 mg celekoksibo dozę kartu su stipriu CYP2C9 inhibitoriumi flukonazoliu (200 mg viena karta per parą), celekoksibo C_{max} padidėjo 60%, o AUC — 130%. Kartu vartojant CYP2C9 sužadinanciu preparatu, pavyzdžiui, rifampicina, karbamazepina ir barbituratu, gali sumažėti celekoksibo koncentracija plazmoje.

Nustatyta, kad ketokonazolis ar antacidiniai preparatai neveikia celekoksibo farmakokinetikos.

4.6 Neštumo ir žindymo laikotarpis

Klinikiniu tyrimu duomenų apie celekoksibo vartojimą neštumo metu nėra. Su gyvūnais (žiurkėmis ir triušiais) atlikti tyrimai rodo, kad preparatas daro toksinį poveikį reprodukcijai, iskaitant apsigimimus (žr. 4.3 ir 5.3 skyrius). Koks pavojus gresia žmogui, nežinoma, bet negalima jo paneigti. Celekoksibas, kaip ir kiti prostaglandinų sintezę slopinantys preparatai, gali sukelti gimdos inerciją ir priešlaikini arterinio latako užakimą trečia neštumo trimestre. Celekoksibo draudžiama vartoti nešciosioms ir galincioms pastoti moterims (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Jeigu moteris pastoja gydymo metu, celekoksibo vartojimą reikia nutraukti.

Netirta, ar celekoksibo patenka į motinos pieną. Tiriant žiurkes, nustatyta, kad celekoksibo koncentracija piene beveik prilygsta jo koncentracijai kraujyje plazmoje. Moterims, kurios vartoja celekoksibą, žindyti negalima.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pacientams, kuriems pavartojus celekoksibo, sukasi ar svaigsta galva bei apima mieguistumas, vairuoti ir valdyti mechanizmu negalima.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Kontroliuojamųjų tyrimų metu celekoksibu gydyti maždaug 7400 pacientų. Apie 2300 iš jų vartojo preparatą vienerius metus arba ilgiau. Toliau nurodyti nepageidaujami reiškiniai, kurie pasireiškė celekoksiba vartojusiems pacientams 12-os placebo ir (arba) aktyviai kontroliuojamų tyrimų metu. Vartojusiųjų celekoksibą grupėje nepageidaujamas poveikio dažnumas buvo panašus kaip placebo arba didesnis. 7,1% pacientų, vartojusių celekoksibą, ir 6,1% — placebo nutraukė gydymą dėl nepageidaujamo poveikio.

Paskelbtos ir papildomos reakcijos, tokios kaip galvos skausmas, pykinimas, artralgija, bei labai reti ir pavieniai atvejai, išvardyti toliau kursyvu, kurie pasireiškė, idiegu vaistą į rinką ir pavartojus vaistini preparatą daugiau kaip 70 milijonų pacientų.

[Labai dažni (>1/10), dažni (≥1/100, <1/10), nedažni (≥1/1000, <1/100), reti (≥1/10 000, <1/1000) labai reti (<1/10 000, iskaitant pavienius atvejus)].

Infekcijos ir infestacijos

Dažni: sinusitas, viršutiniu kvėpavimo taku infekcinės ligos.

Nedažni: šlapimo taku infekcinės ligos.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Nedažni: anemija.

Reti: leukopenija, trombocitopenija.

Labai reti: *pancitopenija*

Imuninės sistemos sutrikimai

Labai reti: *sunkios alerginės reakcijos, anafilaksinis šokas.*

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Nedažni: hiperkaliemija.

Psichikos sutrikimai

Dažni: nemiga.

Nedažni: nerimas, depresija, nuovargis.

Labai reti: *sumišimas, haliucinacijos*.

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: galvos svaigimas.

Nedažni: matymas lyg pro migla, hipertonijs, parestezija.

Reti: ataksija, skonio pakitimas.

Labai reti: *epilepsijos pasunkėjimas, aseptinis meningitas, skonio netekimas, kvapu nejutimas*.

Ausies ir labirinto sutrikimai

Nedažni: spengimas ausyse.

Labai reti: *klausos susilpnėjimas*.

Širdies sutrikimai

Nedažni: miokardo infarktas *, širdies nepakankamumas, palpitacija.

Kraujagyslių sutrikimai

Nedažni: hipertenzija, hipertenzijos pasunkėjimas.

Reti: išeminis insultas *.

Labai reti: *vaskulitas*.

Kvėpavimo sistemos, kruties lastos ir tarpusienio sutrikimai

Dažni: laringitas, rinitas.

Nedažni: kosulys, dusulys.

Labai reti: *bronchu spazmas*.

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija, vidurių putimas.

Nedažni: vidurių užkietėjimas, raugėjimas, gastritas, stomatitas, vemimas, virškinimo trakto uždegimo pablogėjimas.

Reti: dvylikapirštės žarnos, skrandžio, stemplės, plonosios ir storosios žarnos išopejimai, disfagija, žarnyno perforacija, ezofagitas, melena.

Labai reti: *kraujavimas iš virškinimo trakto, uminis pankreatitas, kolitas ir kolito pasunkėjimas*.

Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai

Nedažni: kepenų funkcijos sutrikimas.

Labai reti: *hepatitas, gelta, kepenų nepakankamumas*.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: išberimas.

Nedažni: dilgeline.

Reti: alopecija, padidėjęs jautrumas šviesai.

Labai reti: *angioedema, eksfoliacinis dermatitas, daugiaforme eritema, Stivenso ir Džonsono sindromas, epidermio nekrolizė*.

Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Nedažni: kojų mėšlungis.

Labai reti: *miozitas*.

Inksto ir šlapimo takų sutrikimai

Labai reti: *uminis inksto nepakankamumas, intersticinis nefritas*.

Lytinės sistemos ir kruties sutrikimai

Labai reti: *menesiniu ciklo sutrikimai NOS*.

Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Nedažni: periferinė edema ir skysčio kaupimasis.

Tyrimai

Nedažni: AST, ALT, kraujo šlapalo azoto, kreatinino koncentracijos padidėjimas.

* 20 placebo kontroliuojamųjų tyrimu, kuriuose dalyvavo osteoartritu ir reumatoidiniu artritu sergantys ligoniai, jungtines analizes duomenimis, ilgiau kaip 2 savaites ar iki vienerių metų gydant 200-400 mg celekoksibo doze 1000 ligonių teko 0,7 nepageidaujamo reiškiniu atveju daugiau (retai) nei vartojant placebo, o insulto perviršio nebuvo.

Išankstiniais dviejų tyrimu, kuriuose dalyvavo storosios ir tiesiosios žarnos polipais sergantys ligoniai, duomenimis, trejus metus gydant 400 mg celekoksibo paros doze (žr. 5.1 skyriu) 1000 pacientų teko 7 miokardo infarkto atvejais daugiau (nedažnai) nei vartojant placebo. Tu paciu tyrimu duomenimis, trejus metus gydant 400 mg celekoksibo paros doze 1000 pacientų teko 0,5 išeminio insulto (išskyrus reiškinius, kai buvo hemoragiju arba nežinoma etiologija) atvejo daugiau (retai) nei vartojant placebo. Visu insultu atvejai, vartojant celekoksibą, nebuvo dažnesni nei vartojant placebo.

4.9 Perdozavimas

Klinikiniu perdozavimo požymiu nenustatyta. Sveikiems žmonėms vienkartinės iki 1200 mg ir kartotinės iki 1200 mg dozės du kartus per parą, vartotos 9 dienas, kliniškai reikšmingo nepageidaujamo poveikio nesukele. Itarus perdozavimą, skiriamos palaikomosios priemonės, pavyzdžiui, plaunamas skrandis, stebima organizmo būklė ir, jeigu reikia, skiriamas simptominis gydymas. Dialize neefektyvi, nes celekoksibas stipriai susijungia su baltymais.

5. FARMAKOLOGINES SAVYBES

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – koksibai.

ATC kodas – MO1AH01.

Celekoksibas, geriamas gydomosiomis dozėmis (200-400 mg per parą), yra aktyvus selektyvusis ciklooksigenazės 2 (COX-2) inhibitorius. Sveikiems savanoriams tokios preparato dozės statistiškai reikšmingai neslopino COX-1 (tirtas tromboksano B₂ [TxB₂] sintezės slopinimas *ex vivo*).

Ciklooksigenaze skatina prostaglandinų sintezę. Žinomos dvi fermento izoformos — COX-1 ir COX-2. Izoforma COX-2 aktyvuoja uždegiminiai dirgikliai, ji pirmiausia skatina prostanoidinių skausmo, uždegimo ir karščiavimo mediatorių sintezę. Be to, COX-2 daro itaka ovuliacijai, implantacijai ir arterinio latako užakimui, reguliuoja inkstų funkciją ir centrines nervų sistemos funkcijas (karščiavimo sužadinimą, skausmo jutimą, pažintinę funkciją). Galbut ji skatina gyti opas. COX-2 nustatyta audiniuose aplink žmogaus skrandžio opa, tačiau neirodyta, kad ji skatintu opų gijimą.

Skirtingas NVNU slopinanciu COX-1 ir selektyviu COX-2 inhibitoriu poveikis trombocitų funkcijai gali būti kliniškai reikšmingas tais atvejais, kai yra trombemboliniu komplikacijų pavojus. Selektvieji COX-2 inhibitoriai mažina sisteminio (taigi galbut ir endotelinio) prostaciklino susidarymą, neveikdamas trombocitų tromboksanui.

Celekoksibas yra pirazolas su pakeista diarilo grupe, cheminiu požiūriu panašus į kitus ne arilamino sulfonamidus (pvz., tiazidą, furozemidą), bet skiriasi nuo arilamino sulfonamidu (pvz., sulfametoksizolio, kitu sulfonamidiniu antibiotiku).

Vartojant dideles celekoksibo dozes, nustatytas nuo dozes priklausomas poveikis TxB₂ susidarymui. Taciau nedidelio kartotiniu doziu tyrimo duomenimis, sveiku asmenu organizme tris kartus per para vartojama 600 mg celekoksibo doze, palyginti su placebo, neveike trombocitu agregacijos ir kraujavimo laiko.

Atlikti keli klinikiniai celekoksibo efektyvumo ir saugumo tyrimai, kuriu metu buvo gydomi osteoartritu ir reumatoidiniu artritu sergantys pacientai. Gydomo celekoksibu poveikis uždegimui ir skausmui ivertintas 12 savaiciu trukmes placebo ir (arba) aktyviai kontroliuojamais tyrimais, kuriuose dalyvavo 4200 kelio ir klubo osteoartritu serganciu pacientu, ir 24 savaiciu trukmes tokiais pat tyrimais, kuriuose dalyvavo apie 2100 pacientu, serganciu reumatoidiniu artritu. 200-400 mg celekoksibo paros doze per 24 valandas sumažino skausma. Maždaug 4500 opu netureje pacientai dalyvavo penkiuose atsitiktiniu imciu kontroliuojamuosiuose dvigubai akluose tyrimuose (skirta nuo 50 mg iki 400 mg celekoksibo doze du kartus per para), kuriu metu atlikta planine viršutines virškinimo trakto dalies endoskopija. 12 savaiciu trukusiu endoskopijos tyrimu duomenimis, pacientams, vartojusiems celekoksiba (100-800 mg per para), skrandžio ir dvylikapirštes žarnos opu pavojus buvo reikšmingai mažesnis nei vartojusiems naproksena (1000 mg per para) ir ibuprofena (2400 mg per para). Celekoksibo ir diklofenako (150 mg per para) lyginamieji duomenys prieštarīgi. Dvieju 12 savaiciu trukmes tyrimu duomenimis, endoskopijos budu diagnozuoto skrandžio ir dvylikapirštes žarnos išopejimo dažnumas grupese pacientu, vartojusiu placebo, 200 mg bei 400 mg celekoksibo du kartus per para, skyresi nereikšmingai.

Ilgame perspektyviajame saugumo tyrimo (6-15 menesiu trukmes CLASS tyrimas) dalyvavo 5800 osteoartritu ir 2200 reumatoidiniu artritu serganciu pacientu. Vieni ju gydyti 400 mg celekoksibo doze du kartus per para (atitinkamai 4 ir 2 kartus didesne už rekomenduojama osteoartritui ir reumatoidiniam artritui gydyti), kiti — 800 mg ibuprofeno tris kartus per para, treti — 75 mg diklofenako du kartus per para (abiejų preparatu doze gydomoji). 22 procentai pacientu daugiausia širdies ir kraujagysliu sutrikimu profilaktikai kartu gere mažą acetilsalicilo doze (=325 mg per para). Pirminis ivertis rodo, kad opų komplikacijų (kraujavimas iš virškinimo trakto, perforacija ar nepraeinamumas) dažnumas celekoksibo, ibuprofeno ir diklofenako grupese skyresi statistiškai nereikšmingai. Jungtineje NVNU grupėje statistiškai reikšmingo opų komplikacijų skitumo nebuvo (santykinė rizika — 0,77, 95% PI 0,41-1,46, remiantis viso tyrimo duomenimis). Jungtinis ivertis rodo, kad opų komplikacijų ir simptomų celekoksibo grupėje buvo reikšmingai mažiau nei NVNU grupėje (santykinė rizika — 0,66, 95% PI 0,45-0,97), bet ne tarp celekoksibo ir diklofenako. Tiems pacientams, kurie vartojo celekoksiba kartu su mažą acetilsalicilo doze, opų komplikacijų buvo 4 kartus dažniau nei vartojusiems vien celekoksiba. Kartojant hemoglobino koncentracijos tyrimą nustatyta, kad pacientams, kurie vartojo celekoksiba, kliniškai reikšmingai hemoglobino koncentracija sumažėjo (>2 g/dl) rečiau nei NVNU vartojusiųjų grupėje (santykinė rizika — 0,29, 95% PI 0,17-0,48). Šio reiškinio pavojus vartojant celekoksiba mažesnis ir tais atvejais, kai kartu geriama acetilsalicilo rūgštis, ir tais, kai negerinama.

Tebevykstantys klinikiniai tyrimai. Gauti išankstiniai duomenys trijų tebevykstančių ilgalaikiu celekoksibo saugumo klinikiu tyrimu, kuriuose dalyvauja ligoniai, turintys pavieniu storosios žarnos adenomatozinu polipu arba predispozicija susirgti Alzheimerio liga. Viename iš trijų tyrimu, APC tyrimo (pavieniu storosios ir tiesiosios žarnos adenomu profilaktikos celekoksibu tyrimas, angl. *Prevention of Sporadic Colorectal Adenomas with Celecoxib, APC*), nustatytas nuo dozes priklausomas (200 mg ir 400 mg dozes du kartus per para, palyginti su placebo) širdies ir kraujagysliu sistemos sutrikimu (daugiausia miokardo infarkto, MI) padidėjimas. Rizikos padidėjimas pastebetas maždaug po vienerių metų gydymo. Ivertinus jungtini galutini rodikli (mirtis nuo širdies ir kraujagysliu sistemos sutrikimu, MI ar insulto), nustatyta, kad vartojant celekoksiba santykinė rizika (SR), palyginti su placebo, buvo didesne: vartojant didesne celekoksibo doze - 3,4 (95%, PI 1,4-8,5), o mažesne - 2,5 (95%, PI 1,0-6,4). Jungtinio galutinio rodiklio absoliucioji rizika, vartojant celekoksiba, atitinkamai - 3,0% (didesnei celekoksibo dozei) ir 2,2% (mažesnei celekoksibo dozei), o placebo – 0,9%.

Išankstiniais kitu dviejų tyrimų duomenimis, vartojant 200 mg celekoksibo doze du kartus per parą ir 400 mg celekoksibo doze viena karta per parą, palyginti su placebo, širdies ir kraujagyslių reiškinių rizika reikšmingai nepadidėjo. Ši informacija bus atnaujinta, kai tik bus gauti galutiniai duomenys.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Celekoksibas gerai absorbuojamas ir didžiausia jo koncentracija kraujo plazmoje susidaro maždaug po 2-3 valandų. Celekoksibas, vartojamas su maistu (labai riebiu), absorbuojamas maždaug viena valanda ilgiau.

Didele celekoksibo dalis metabolizuojama. Mažiau kaip 1% nepakitusio preparato išsiskiria su šlapimu. Įvairių žmonių organizme celekoksibo farmakokinetika skiriasi apie 10 kartų. Gydant dozių farmakokinetika nepriklauso nuo dozės ir laiko. Kai kraujo plazmoje susidaro gydomoji celekoksibo koncentracija, apie 97% preparato jungiasi su plazmos baltymais, bet nesijungia su eritrocitais. Pusinės eliminacijos laikas — 8-12 valandų. Pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje susidaro per 5 dienas. Nepakites preparatas yra farmakologiškai aktyvus. Pagrindiniai kraujyje cirkuliuojantys celekoksibo metabolitai neslopina COX-1 arba COX-2.

Celekoksibas metabolizuojamas kepenyse hidroksilinimo, oksidacijos ir konjugacijos su gliukurono rūgštimi būdais. Pirmosios fazės metu daugiausia preparato metabolizuojama, dalyvaujant CYP2C9. Nustatytas genetinis šio fermento polimorfizmas. Mažiau kaip 1% žmonių organizme preparatas metabolizuojamas silpnai dėl mažo fermento aktyvumo. Tokiu pacientu kraujo plazmoje susidaro daug didesnė celekoksibo koncentracija. Atsargiai preparatu reikia gydyti pacientus, kurių organizme CYP2C9 metabolizuoja silpnai.

Juodosios rasės pacientu kraujo plazmoje susidaro didesnė celekoksibo koncentracija negu baltosios rasės pacientu.

Senyvu moterų (>65 metų) kraujo plazmoje susidaro maždaug 100% didesnė celekoksibo koncentracija.

Pacientu, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas, celekoksibo C_{max} kraujo plazmoje 53%, o AUC 26% didesnė, palyginti su susidarancia sveiku asmeniu kraujyje. Rodmenys pacientu, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, — atitinkamai 41% ir 146%. Metabolizmo pajėgumas pacientu, serganciu nesunkiu ir vidutinio sunkumo kepenų sutrikimu, organizme susijęs su albumino koncentracija. Pacientus, kurie serga vidutinio sunkumo kepenų sutrikimu (albumino koncentracija kraujo serume 25—35 g/l), reikia pradėti gydyti puse rekomenduojamos dozės. Netirti pacientai, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (albumino koncentracija kraujo serume <25 g/l), todėl jiems vartoti celekoksibą draudžiama.

Pacientu, kurių inkstų funkcija sutrikusi, gydymo celekoksibu patirties stings. Celekoksibo farmakokinetika organizme ligonių, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, netirta, bet tikėtina, kad ji labai pakinta. Taigi, jei paciento inkstų funkcija sutrikusi, preparatu reikia gydyti atsargiai. Pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, preparata vartoti draudžiama.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastiniais preparato toksinio poveikio embrionui ir vaisiui tyrimais nustatyta, kad parenteraliai duodant žiurkėms maždaug 5 kartus, o triušiams maždaug 3 kartus didesnė paros dozė už didžiausią rekomenduojamą žmogui (400 mg), žiurkių jaunikliams pasireiškė nuo dozės priklausoma diafragmos išvarža, o triušių — širdies bei kraujagyslių sistemos sklaidos ydų. Tiriant preparato toksinį poveikį žiurkėms perinataliniu, postnataliniu bei organogenezes laikotarpiais, taip pat nustatyta diafragmos išvarža. Mažiausia šio tyrimo metu duota parenterine paros dozė, sukelusi minėtą apsigimimą viename gyvūnui, buvo 3 kartus didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui.

Duodant celekoksibo gyvūnams ankstyvuoju embrioniniu laikotarpiu, įvyko persileidimu prieš implantaciją ir po jos. Manoma, kad toks poveikis pasireiškia dėl slopinamos prostaglandinų sintezės.

Celekoksibo patenka į žiurkės pieną. Tiriant žiurkės perinataliniu ir postnataliniu laikotarpiams, nustatyta, kad preparatas sukelia toksinį poveikį jų jaunikliams.

Remiantis įprastiniais kartotiniu dozių toksinio, genotoksinio arba kancerogeninio poveikio tyrimu duomenimis, kitokio žmogui žalingo poveikio nenustatyta, išskyrus tą, kuris aprašytas kituose preparato charakteristikų santraukos skyriuose. Dvejus metus trukusiu preparato toksinio poveikio tyrimu duomenimis, žiurkių patinams, gavusiems didelės preparato dozės, padaugejo neadrenalinis trombozų.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

{Sugalvotas pavadinimas} 100 mg kietos kapsulės. Laktozės monohidratas, natrio laurilo sulfatas, povidonas K30, kroskarmeliozės natrio druska ir magnio stearatas. Kapsulėje yra želatinos, titano dioksido E171; dažuose yra indigotino E132.

{Sugalvotas pavadinimas} 200 mg kietos kapsulės. Laktozės monohidratas, natrio laurilo sulfatas, povidonas K30, kroskarmeliozės natrio druska ir magnio stearatas. Kapsulėje yra želatinos, titano dioksido E171; dažuose yra geležies oksido E172.

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Permatomos arba nepermatomos PVC lizdinės plokštelės arba aliuminio folijos lizdinės plokštelės.

{Sugalvotas pavadinimas} 100 mg kietos kapsulės – N10; N20; N30 kapsulių pakuotėje.

{Sugalvotas pavadinimas} 200 mg kietos kapsulės - N10; N20 ir N30 kapsulių pakuotėje.

6.6 Vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu instrukcija

Specialiu reikalavimu nėra.

7. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURETOJAS

{Pavadinimas ir adresas} [Šalies pavadinimas teksto kalba, telefono nr., fakso nr., elektroninio pašto adresas ar internetinis puslapis.]

8. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

[Irašys registravimo liudijimo turetojas po preparato registracijos.]

9. PIRMOJO REGISTRAVIMO ARBA PERREGISTRAVIMO DATA

[Irašys registravimo liudijimo turetojas po preparato registracijos arba perregistracijos.]

10. TEKSTO PERŽIUROS DATA

IV PRIEDAS
REGISTRavimo LIUDIJIMO SUTEIKIMO SALYGOS

Registravimo liudijimo turetojo tolesnio tyrimo priemonės

CHMP prašymu registravimo liudijimo turetojas sutiko pateikti tolesnes tyrimo priemones, kurios nurodytos žemiau:

Sritis	Aprašymas
1 klinikinis aspektas	Registravimo liudijimo turetojas isipareigoja atlikti bendra širdies ir kraujagyslių sistemos tyrimą ir patvirtinti ilgalaikį celekoksibo saugumą širdies ir kraujagyslių sistemai. Registravimo liudijimo turetojas taip pat isipareigoja testuoti dialogą su EMEA/CHMP dėl tyrimų rengimo.
2 klinikinis aspektas	Pateikti gautu pranešimu apie visas sunkias odos reakcijas analizei išanalizavus RegiSCAR duomenų bazę, o po pateikimo toliau nagrinėti rezultatus su pranešėju.
3 klinikinis aspektas	Kai bus galima, pateikti išsamias galutines tyrimų ataskaitas apie šiuos ilgalaikius tyrimus – APC/Pre-SAP/ADAPT. Jei registravimo liudijimo turetojas neturi išsamio tyrimų ataskaitu, jis sutinka vietoj tyrimų ataskaitos (-ų) pateikti leidinius (rankraščius).
4 klinikinis aspektas	Toliau teikti informaciją apie bet kokių nepageidaujamų reakcijų į vaistą dažnumą, remiantis nepageidaujamų reakcijų aprašu, gautu vykdant placebo kontroliuojamus tyrimus, ypač ilgalaikius tyrimus, bei remiantis kita poregistracine patirtimi, bei keisti preparato charakteristikų santrauką pagal standartinius farmacinio budrumo ataskaitu teikimo reikalavimus ir procedūras (PSUR, MRP II tipo keitimas).
5 klinikinis aspektas	Suteikti visiems šiuo metu atliekamiems epidemiologiniams tyrimams naujausia informacija apie vykdomą poregistracinę veiklą (pavyzdžiui, PSUR Celebra vaistui). It toliau skelbti naujai gaunamus klinikinius ir epidemiologinius duomenis leidiniuose, ir, kai imanoma, moksliniu kongresu metu. Užbaigus galutinių tyrimų ataskaitas, apie jas bus pranešta ir agenturoms.