

BILAGA I

**LÄKEMEDLENS NAMN, LÄKEMEDELSFORMER, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT, INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR
FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA OCH NORGE OCH ISLAND**

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Österrike	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Österrike	Celebrex	100 mg	Kapslar	Oral
Österrike	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Österrike	Celebrex	200 mg	Kapslar	Oral
Österrike	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Österrike	Solexa	100 mg	Kapslar	Oral
Österrike	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Österrike	Solexa	200 mg	Kapslar	Oral
Belgien	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgien	Celebrex	100 mg	Kapslar	Oral
Belgien	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgien	Celebrex	200 mg	Kapslar	Oral
Belgien	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgien	Solexa	100 mg	Kapslar	Oral
Belgien	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgien	Solexa	200 mg	Kapslar	Oral

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Cypern	Makides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Cypern	Celebrex	100 mg	Kapslar	Oral
Cypern	Makides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Cypern	Celebrex	200 mg	Kapslar	Oral
Tjeckien	Pharmacia Ltd. Daby Avenue Know hill Milton Keynes MK5 8PH Storbritannien	Celebrex	100 mg	Kapslar	Oral
Tjeckien	Pharmacia Ltd. Daby Avenue Know hill Milton Keynes MK5 8PH Storbritannien	Celebrex	200 mg	Kapslar	Oral
Danmark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danmark	Celebra	100 mg	Kapslar	Oral
Danmark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danmark	Celebra	200 mg	Kapslar	Oral
Danmark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danmark	Solexa	100 mg	Kapslar	Oral
Danmark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danmark	Solexa	200 mg	Kapslar	Oral

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Estland	Pfizer H.C.P: Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Estland	Celebrex	100 mg	Kapslar	Oral
Estland	Pfizer H.C.P: Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Estland	Celebrex	200 mg	Kapslar	Oral
Finland	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Celebra	100 mg	Kapslar	Oral
Finland	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Celebra	200 mg	Kapslar	Oral
Finland	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Solexa	100 mg	Kapslar	Oral
Finland	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Solexa	200 mg	Kapslar	Oral
Frankrike	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Frankrike	Celebrex	100 mg	Kapslar	Oral
Frankrike	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Frankrike	Celebrex	200 mg	Kapslar	Oral

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Frankrike	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Frankrike	Solexa	100 mg	Kapslar	Oral
Frankrike	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Frankrike	Solexa	200 mg	Kapslar	Oral
Tyskland	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Tyskland	Celebra	200 mg	Kapslar	Oral
Tyskland	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Tyskland	Celebra	100 mg	Kapslar	Oral
Tyskland	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Tyskland	Celebrex	200 mg	Kapslar	Oral
Tyskland	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Tyskland	Celebrex	100 mg	Kapslar	Oral
Grekland	Pfizer Hellas A.E. 5, Alketou Street 116 33 Aten Grekland	Celebrex	100 mg	Kapslar	Oral
Grekland	Pfizer Hellas A.E. 5, Alketou Street 116 33 Aten Grekland	Celebrex	200 mg	Kapslar	Oral
Grekland	Pfizer Hellas A.E. 5, Alketou Street 116 33 Aten Grekland	Aclarex	100 mg	Kapslar	Oral

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Grekland	Pfizer Hellas A.E. 5, Alketou Street 116 33 Aten Grekland Pfizer Kft. Alkotás utca 53. MOM Park "F"	Aclarex	200 mg	Kapslar	Oral
Ungern	Épület H-1123 Budapest Ungern Pfizer ApS	Celebrex	200 mg	Kapslar	Oral
Island	Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danmark Pfizer ApS	Celebra	100 mg	Kapslar	Oral
Island	Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danmark	Celebra	200 mg	Kapslar	Oral
Irland	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irland	Celebrex	100 mg	Kapslar	Oral
Irland	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irland	Celebrex	200 mg	Kapslar	Oral
Irland	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irland	Solexa	100 mg	Kapslar	Oral
Irland	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irland	Solexa	200 mg	Kapslar	Oral
Italien	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italien	Artilog	100 mg	Kapslar	Oral

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Italien	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italien	Artilog	200 mg	Kapslar	Oral
Italien	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italien	Artrid	100 mg	Kapslar	Oral
Italien	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italien	Artrid	200 mg	Kapslar	Oral
Italien	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Italien	Solexa	100 mg	Kapslar	Oral
Italien	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Italien	Solexa	200 mg	Kapslar	Oral
Italien	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italien	Celebrex	100 mg	Kapslar	Oral
Italien	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italien	Celebrex	200 mg	Kapslar	Oral
Lettland	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ England	Celebrex	100 mg	Kapslar	Oral

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Lettland	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ England Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lethuania	Celebrex	200 mg	Kapslar	Oral
Litauen	A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Litauen Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lethuania	Celebrex	100 mg	Kapslar	Oral
Litauen	A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Litauen	Celebrex	200 mg	Kapslar	Oral
Luxemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgien	Celebrex	100 mg	Kapslar	Oral
Luxemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgien	Celebrex	200 mg	Kapslar	Oral
Luxemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgien	Solexa	100 mg	Kapslar	Oral
Luxemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgien	Solexa	200 mg	Kapslar	Oral
Malta	Pfizer Hellas A.E. 5, Alketou Street 116 33 Aten Grekland	Celebrex	100 mg	Kapslar	Oral

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Malta	Pfizer Hellas A.E. 5, Alketou Street 116 33 Aten Grekland	Celebrex	200 mg	Kapslar	Oral
Norge	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norge	Celebra	100 mg	Kapslar	Oral
Norge	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norge	Celebra	200 mg	Kapslar	Oral
Polen	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannien	Celebrex	100 mg	Kapslar	Oral
Polen	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannien	Celebrex	200 mg	Kapslar	Oral
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º10 2740-244 Porto Salvo Portugal	Celebrex	100 mg	Kapslar	Oral
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º10 2740-244 Porto Salvo Portugal	Celebrex	200 mg	Kapslar	Oral
Portugal	Lab. Medinfar – Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugal	Solexa	100 mg	Kapslar	Oral

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Portugal	Lab. Medinfar – Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º 1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugal	Solexa	200 mg	Kapslar	Oral
Slovakien	Pfizer Europé MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannien	Celebrex	100 mg	Kapslar	Oral
Slovakien	Pfizer Europé MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannien	Celebrex	200 mg	Kapslar	Oral
Slovenien	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luxemburg	Celebrex	100 mg	Kapslar	Oral
Slovenien	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luxemburg	Celebrex	200 mg	Kapslar	Oral
Spanien	Pharmacia Spain S.S. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Spanien	Celebrex	100 mg	Kapslar	Oral
Spanien	Pharmacia Spain S.S. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Spanien	Artilog	100 mg	Kapslar	Oral

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Spanien	Pharmacia Spain S.S. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Spanien	Celebrex	200 mg	Kapslar	Oral
Spanien	Pharmacia Spain S.S. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Spanien	Artilog	200 mg	Kapslar	Oral
Sverige	Pfizer AB P.O. Box 501 183 25 Täby Sverige	Celebra	100 mg	Kapslar	Oral
Sverige	Pfizer AB P.O. Box 501 183 25 Täby Sverige	Celebra	200 mg	Kapslar	Oral
Sverige	Pfizer AB P.O. Box 501 183 25 Täby Sverige	Solexa	100 mg	Kapslar	Oral
Sverige	Pfizer AB P.O. Box 501 183 25 Täby Sverige	Solexa	200 mg	Kapslar	Oral
Sverige	Pfizer AB P.O. Box 501 183 25 Täby Sverige	Celora	100 mg	Kapslar	Oral
Sverige	Pfizer AB P.O. Box 501 183 25 Täby Sverige	Celora	200 mg	Kapslar	Oral
Sverige	Pfizer AB P.O. Box 501 183 25 Täby Sverige	Aclarix	100 mg	Kapslar	Oral

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Sverige	Pfizer AB P.O. Box 501 183 25 Täby Sverige	Aclarix	200 mg	Kapslar	Oral
Holland	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Holland	Celebrex	100 mg	Kapslar	Oral
Holland	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Holland	Celebrex	200 mg	Kapslar	Oral
Holand	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Holland	Solexa	100 mg	Kapslar	Oral
Holand	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Holland	Solexa	200 mg	Kapslar	Oral
Storbritannien	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannien	Celebrex	100 mg	Kapslar	Oral
Storbritannien	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannien	Celebrex	200 mg	Kapslar	Oral
Storbritannien	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannien	Solexa	100 mg	Kapslar	Oral

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Storbritannien	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannien	Celebrex	200 mg	Kapslar	Oral

BILAGA II

**VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL FÖR ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN,
FRAMLAGDA AV EMEA**

SKÄL FÖR ÄNDRINGEN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

I september 2004 informerade innehavaren av godkännande för försäljning av rofecoxib (en selektiv COX-2-hämmare) EMEA om att det framkommit uppgifter om risk för trombotiska kardiovaskulära händelser från nya kliniska provningsdata (APPROVe) avseende rofecoxib. Dessa uppgifter ledde till att innehavaren av godkännandet för försäljning drog in Vioxx (rofecoxib) från marknaden i hela världen den 30 september 2004 och att man ifrågasatte den kardiovaskulära säkerheten hos andra COX-2-hämmare.

Med anledning av diskussioner vid CHMP:s plenarmöte i oktober 2004 rekommenderade Europeiska kommissionen att denna folkhälsofråga om samtliga aspekter av kardiovaskulär säkerhet inklusive trombotiska- och kardiorenila händelser faller under de hänskjutna gemenskapsärendena i artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, i dess senaste lydelse, om ej centralt godkända läkemedel som innehåller celecoxib, etoricoxib och lumiracoxib och som granskas enligt artikel 18 i rådets förordning (EEG) nr 2309/93, i dess senaste lydelse, om centralt godkända produkter som innehåller celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) och valdecoxib (Bextra/Valdyn). Förfarandena inleddes i november 2004.

Frågan om kardiovaskulär säkerhet diskuterades vid CHMP:s möte i februari 2005. CHMP beslöt att det behövdes en brådskande begränsningsåtgärd avseende kardiovaskulär säkerhet för att införa nya kontraindikationer samt skärpa varningstexten och informationen om biverkningar i produktresumén. Den brådskande begränsningsåtgärden inleddes den 16 februari 2005 och avslutades den 17 februari 2005.

Den 7 april 2005 uppmanade FDA (Food and Drug Administration) och EMEA Pfizer att frivilligt ta bort Bextra (valdecoxib) från marknaden. Pfizer gick med på att tillsvidare upphöra med försäljning och marknadsföring av Bextra i hela världen i avvaktan på vidare diskussioner om det ofördelaktiga nytta/risikförhållandet till följd av uppgifter om allvarliga hudreaktioner.

Under en utfrågning den 20 april 2005 presenterade Pfizer data om allvarliga hudreaktioner av valdecoxib.

På begäran av Europeiska kommissionen utökades omfattningen av den pågående granskningen av läkemedelsgruppen till att omfatta bedömning av allvarliga hudreaktioner i tillägg till de kardiovaskulära säkerhetsaspekterna.

Mellan november 2004 och juni 2005 (den 18 januari, den 15 februari och den 25 maj 2005) lämnade innehavaren av godkännandet för försäljning muntliga förklaringar till CHMP beträffande Celecoxib och kardiovaskulära säkerhetsaspekter samt säkerhetsaspekter rörande hudpåverkan.

Den 23 juni 2005 konkluderade CHMP att:

- Med anledning av bedömningen av:
 - den nya information om rofecoxib som presenterats i den kliniska studien APPROVe, som visade på risk för trombotiska kardiovaskulära händelser,
 - uppgifterna om celecoxib i APC-studien, som tydde på en dosrelaterad riskökning för allvarliga kardiovaskulära händelser,
 - uppgifterna om valdecoxib och parecoxib i studierna CABG (Coronary Artery Bypass Graft) och CABG II, som visade på fler allvarliga kardiovaskulära trombotiska händelser i parecoxib/valdecoxib behandlingsgruppen jämfört med den patientgrupp som fick placebo,
 - uppgifterna om etoricoxib i EDGE-studien och poolade analyser av andra kliniska studier som tydde på ett samband med högre tromboserisk jämfört med naproxen,

- uppgifterna från lumiracoxib-studien Target, som tydde på en liten ökning av trombotiska händelser (särskilt hjärtinfarkt) jämfört med naproxen, alla tillgängliga uppgifter visar på en ökad risk för kardiovaskulära biverkningar för läkemedelsgruppen COX-2-hämmare och kommittén kom fram till att det finns ett samband mellan behandlingstid och dos för läkemedlet och sannolikheten att drabbas av en kardiovaskulär reaktion.

- Med anledning av bedömningen av uppgifterna om allvarliga hudreaktioner är celecoxib förenat med mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner, vilket framgår av kliniska studier och övervakningsprogrammet efter marknadsföring av produkten – analysen påvisade flera riskfaktorer för förekomst av dessa allvarliga hudreaktioner hos patienter som behandlas med celecoxib.

CHMP bekräftade de ändringar i produktinformationen, vilka redan införts i samband med en typ-II variation som godkändes i maj 2005 efter den brådskande begränsningsåtgärden i februari och krävde ytterligare ändringar.

Nedan ges en sammanfattning av de ändringar i produktinformationen som har samband med kardiovaskulära händelser:

- Tillägg om att beslut om att förskriva en selektiv COX-2 hämmare skall baseras på en individuell bedömning av patientens samtliga riskfaktorer.
- I avsnittet om dosering rekommenderas användning av lägsta effektiva dos under kortast möjliga period och att behovet av smärtlindring omprövas ofta.
- Tillägg av kontraindikationerna *Etablerad ischemisk hjärtsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom och perifer kärlsjukdom*.
- Tillägg i form av en kort information om kardiovaskulära resultaten från PreSAP-studien (Efficacy and safety of celecoxib (SC-58635) in the prevention of colorectal sporadic adenomatous polyps – Effekt och säkerhet för celecoxib (SC-58635) vid förebyggande av adenomatösa kolorektala polyper) och APC-studien (Prevention of sporadic colorectal adenomas with celecoxib – Förebyggande av colorectal adenom) för att införa en strigare ordalydelse vad gäller de kardiovaskulära riskgrupperna.
- Tillägg av en varning för patienter med riskfaktorer för hjärtsjukdomar, såsom hypertoni, hyperlipidemi (höga kolesterolnivåer), diabetes och rökning.
- Tillägg av en varning till förskrivande läkare att överväga att avbryta behandlingen om patientens tillstånd försämras under behandlingen vad gäller någon av de angivna händelserna.
- Tillägg i form av en varning till förskrivande läkare att vara försiktiga när de skriver ut NSAID, inklusive celecoxib, tillsammans med ACE-hämmare eller angiotensin-II-receptorantagonister.

Nedan ges en sammanfattning av de ändringar i produktinformationen som har samband med SCAR:

- Tillägg av en varning om att de flesta hudreaktionerna debuterar under den första månaden av behandlingen.
- Tillägg av en varning för patienter med någon form av läkemedelsallergi i anamnesen.
- Förstärkning av en varning för att framhäva att det förekommit allvarliga hudreaktioner med dödlig utgång vid behandling med celecoxib.
- Tillägg i form av en mer ingående beskrivning av de första tecknen på hudreaktioner som gör att behandlingen skall avbrytas.

SKÄL FÖR ÄNDRINGEN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

CHMP

- anser att nytta/riskförhållandet för läkemedel som innehåller celecoxib enligt de godkända indikationerna fortfarande är positivt och godkännandet för försäljning skall bibehållas i enlighet med de reviderade produktresuméerna (se bilaga III till CHMP:s yttrande),
- har beslutat att den kardiovaskulära säkerheten och de allvarliga hudreaktionerna skall övervakas och bedömas kontinuerligt och noggrant,
- har rekommenderat att man inleder en långtidsstudie för att undersöka säkerheten hos celecoxib i förhållande till icke-selektiva NSAID,
- har rekommenderat uppföljande åtgärder för att utreda säkerheten hos celecoxib ytterligare.

BILAGA III

PRODUKTRESUMÉ

Anmärkning. Denna produktresumé var bilagd till kommissionens beslut för detta hänskjutande enligt artikel 31 för innehållande läkemedel celecoxib. Texten var giltig vid detta tillfälle.

Efter kommissionens beslut kommer vederbörande myndigheter i medlemsländerna att uppdatera produktinformationen som erfordrar. Därför representerar denna produktresumé inte nödvändigtvis den nuvarande texten.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

{INVENTED NAME, see Annex I} 100 mg kapsel, hård

{INVENTED NAME, see Annex I} 200 mg kapsel, hård

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 100 mg respektive 200 mg celecoxib.

Beträffande hjälpämnen se 6.1

3 LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel

100 mg kapseln är ogenomskinlig, vit med två blå ränder, märkt 7767 och {INVENTED NAME, see Annex I} 100

200 mg kapseln är ogenomskinlig, vit med två gula ränder, märkt 7767 och {INVENTED NAME, see Annex I} 200

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symptomlindring vid behandling av artros eller reumatoid artrit.

Beslut om att förskriva en selektiv COX-2-hämmare ska baseras på en individuell bedömning av patientens samtliga riskfaktorer (se 4.3, 4.4).

4.2 Dosering och administreringssätt

Eftersom de kardiovaskulära riskerna med celecoxib kan öka med dos och behandlingstid, bör kortast möjliga behandlingstid eftersträvas och lägsta effektiva dygnsdos användas. Patientens behov av symptomlindring bör, liksom terapivaret, utvärderas regelbundet, speciellt hos patienter med artros (se 4.3, 4.4, 4.8 och 5.1).

Artros: Vanlig rekommenderad dygnsdos är 200 mg en gång dagligen. Denna dos kan också delas upp på två doseringstillfällen. Hos patienter som inte får tillräcklig symptomlindring kan en högre dos på 200 mg 2 gånger dagligen öka effekten. Om ingen ökad effekt uppnås efter två veckors behandling bör andra behandlingsalternativ övervägas.

Reumatoid artrit: Rekommenderad initial dygnsdos är 200 mg uppdelat på två doseringstillfällen. Vid behov kan dosen senare ökas till 200 mg två gånger dagligen. Om ingen ökad effekt uppnås efter två veckors behandling bör andra behandlingsalternativ övervägas.

Maximal rekommenderad dygnsdos är 400 mg för respektive indikation.

{INVENTED NAME, see Annex I} kan tas med eller utan föda.

Äldre (över 65 år): Liksom hos yngre vuxna bör behandlingen påbörjas med 200 mg/dygn. Dosen kan senare, vid behov, ökas till 200 mg två gånger/dygn. Särskild försiktighet bör iakttas vid behandling av äldre patienter som väger mindre än 50 kg (se 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion: Behandling bör påbörjas med halva rekommenderade dosen hos patienter med konstaterad, måttligt nedsatt leverfunktion med serumalbumin 25-35 g/l. Erfarenheten är begränsad till patienter med cirrhos (se 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion: Erfarenhet med celecoxib hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion är begränsad, därför bör dessa patienter behandlas med försiktighet (se 4.3, 4.4 och 5.2).

Barn: Celecoxib är inte indicerat för användning till barn.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot aktivt innehållsämne eller mot något hjälpämne (se 6.1) i anamnesen.

Känd sulfonamid-överkänslighet.

Aktivt ulcus eller pågående gastrointestinal blödning.

Patienter som fått symptom på astma, akut rinit, näspolyper, angioneurotiskt ödem, urtikaria eller annan typ av allergisk reaktion vid intag av acetylsalicylsyra eller NSAID, inklusive COX-2 (cyklooxygenas-2)-hämmare.

Graviditet och kvinnor som kan bli gravida såvida inte fullgod antikonception används (se 4.5). Celecoxib har orsakat missbildningar hos två djurslag som studerats (se 4.6 och 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd, men kan inte uteslutas.

Amning (se 4.6 och 5.3).

Svår leverfunktionsnedsättning (serumalbumin <25 g/l eller Child-Pugh-skala =10).

Patienter med beräknat kreatininclearance <30 ml/min.

Inflammatorisk tarmsjukdom.

Kronisk hjärtsvikt (NYHA II-IV).

Etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer kärlsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Övre gastrointestinala komplikationer [perforationer, ulcus eller blödningar (PUB)], vissa med fatal utgång, har förekommit hos patienter som behandlats med celecoxib. Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med stor risk att utveckla gastrointestinala komplikationer av NSAID: äldre, patienter som samtidigt använder andra NSAID eller acetylsalicylsyra och patienter med gastrointestinala sjukdomar såsom ulcerationer och gastrointestinal blödning i anamnesen. Risken för gastrointestinala biverkningar (gastrointestinala ulcerationer eller andra gastrointestinala komplikationer) ökar ytterligare när celecoxib tas tillsammans med acetylsalicylsyra (även vid låga doser). Kliniska långtidsstudier har inte visat någon signifikant skillnad i gastrointestinal säkerhet mellan selektiva COX-2-hämmare + acetylsalicylsyra jämfört med NSAID + acetylsalicylsyra (se 5.1).

Ett ökat antal allvarliga kardiovaskulära händelser, främst hjärtinfarkt, sågs i en placebo-kontrollerad långtidsstudie på patienter med sporadisk adenomatös polypos. Patienterna behandlades med celecoxib 200 mg 2 gånger/dygn eller 400 mg 2 gånger/dygn, jämfört med placebo (se 5.1).

Eftersom den kardiovaskulära risken med celecoxib kan öka med dosen och behandlingstiden, bör kortast möjliga behandlingstid eftersträvas och lägsta effektiva dygnsdos användas. Patientens behov av symptomlindring bör, liksom terapisvaret, utvärderas regelbundet, särskilt hos artrospatienter (4.2, 4.3, 4.8 och 5.1).

Patienter med betydande riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t ex hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) bör endast behandlas med celecoxib efter noggrant övervägande (se 5.1).

Selektiva COX-2-hämmare kan inte ersätta acetylsalicylsyra som profylax mot kardiovaskulära tromboemboliska sjukdomar, då de saknar trombocytaggregationshämmande effekt. Trombocyttaggregationshämmande behandling skall därför inte avbrytas (se 5.1).

I likhet med andra läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen, har vätskeretention och ödem observerats hos patienter som tagit celecoxib. Därför bör celecoxib användas med försiktighet till patienter med hjärtsvikt, vänsterkammardysfunktion eller hypertoni i anamnesen eller till patienter med ödem av annan orsak, då prostaglandinhämning kan resultera i försämrad njurfunktion och vätskeretention. Försiktighet krävs även beträffande patienter som behandlas med diuretika eller som löper risk för hypovolemi.

Nedsatt njur- eller leverfunktion och speciellt nedsatt hjärtfunktion är vanligare hos äldre patienter. Lämpliga medicinska kontroller bör därför utföras.

Kliniska studier med celecoxib har visat njurpåverkan, liknande den som iakttagits med jämförda NSAID.

Om patientens tillstånd försämras under pågående behandling med avseende på ovan nämnda händelser, skall lämpliga åtgärder vidtas och avbrytande av behandling med celecoxib bör övervägas.

Celecoxib hämmar CYP2D6. Även om det inte är en stark hämmare av detta enzym kan dosreduktion vara nödvändig för individuellt dositerade läkemedel som metaboliseras av CYP2D6 (se 4.5). Kända långsamma metaboliserare avseende CYP2C9 ska behandlas med försiktighet (se 5.2).

Allvarliga hudreaktioner, vissa med fatal utgång, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av celecoxib (se 4.8). Risken för dessa reaktioner förefaller vara störst i början av behandlingen. Reaktionerna debuterar i de flesta fall under den första behandlingsmånaden. Allvarliga överkänslighetsreaktioner (anafylaxi och angioödem) har rapporterats hos patienter som behandlats med celecoxib (se 4.8). Patienter som tidigare uppvisat sulfonamidallergi eller annan läkemedelsallergi kan löpa större risk att drabbas av allvarliga hudreaktioner eller överkänslighetsreaktioner (se 4.3). Behandling med celecoxib bör avbrytas vid första tecken på uppkomst av hudutslag, slemhinneskada eller något annat tecken på överkänslighet.

Celecoxib kan dölja feber och andra tecken på inflammation.

Allvarliga blödningar har rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats med warfarin. Försiktighet ska iakttas när celecoxib kombineras med warfarin och andra orala antikoagulantia (se 4.5).

{INVENTED NAME, see Annex I} 100 mg och 200 mg kapslar innehåller laktos (149,7 mg resp 49,8 mg). Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos-malabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Koagulationsparametrar bör följas hos patienter som behandlas med warfarin eller andra antikoagulantia, speciellt de första dagarna efter insättandet eller vid förändrad dosering av celecoxib, eftersom dessa patienter löper ökad risk för blödningskomplikationer. Patienter som tar orala antikoagulantia ska därför följas noga med avseende på protrombintid, INR, särskilt de första dagarna efter insättandet eller vid förändrad dosering av celecoxib (se 4.4). Fall av blödning, vissa med fatal utgång, har rapporterats i samband med en ökning av protrombintiden, framför allt hos äldre patienter som erhållit celecoxib samtidigt med warfarin.

NSAID kan reducera effekten av diuretika och antihypertensiva läkemedel. Risken för akut njurinsufficiens (vanligen reversibel), kan öka hos en del patienter med nedsatt njurfunktion (t ex dehydrerade patienter eller äldre) när ACE-hämmare eller angiotensin-II-antagonister kombineras med NSAID, inklusive celecoxib. Kombinationen bör därför användas med försiktighet, särskilt till äldre. Patienten bör vara tillräckligt hydrerad. Kontroll av njurfunktionen bör övervägas efter påbörjad kombinerad behandling, samt regelbundet därefter.

Samtidig administrering av NSAID och ciklosporin eller takrolimus kan eventuellt öka den nefrotoxiska effekten av ciklosporin och takrolimus. Njurfunktionen bör övervakas när celecoxib och något av dessa läkemedel kombineras.

Celecoxib kan användas tillsammans med låg dos acetylsalicylsyra men är inget substitut för acetylsalicylsyra som hjärt/kärl-profylax. Liksom för andra NSAID visar studier en ökad risk för gastrointestinala sår eller andra gastrointestinala komplikationer vid samtidig behandling med acetylsalicylsyra i lågdos jämfört med behandling med enbart celecoxib (se 5.1).

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av celecoxib på andra läkemedel

Celecoxib hämmar CYP2D6. Under behandling med celecoxib ökade plasmakoncentrationerna av CYP2D6-substratet dextrometorfan med 136%. Plasmakoncentrationen av läkemedel som är substrat för detta enzym kan öka vid samtidig användning av celecoxib. Exempel på läkemedel som metaboliseras av CYP2D6 är antidepressiva (tricykliska och SSRI), neuroleptika, antiarytmika etc. Dosen av individuellt dositerade CYP2D6-substrat kan behöva reduceras när behandling med celecoxib påbörjas, eller ökas om behandling med celecoxib avslutas.

In vitro-studier har visat en viss förmåga hos celecoxib att hämma CYP2C19-katalyserad metabolism. Den kliniska relevansen av detta *in vitro*-fynd är inte känd. Exempel på läkemedel som metaboliseras av CYP2C19 är diazepam, citalopram och imipramin.

Resultat från en interaktionsstudie visar att celecoxib saknar kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken av orala antikonceptionsmedel (1 mg noretisteron / 35 mikrogram etinylestradiol).

Celecoxib har ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken av tolbutamid (CYP2C9-substrat) eller glibenklamid.

Hos patienter med reumatoid artrit har celecoxib ingen statistiskt signifikant effekt på farmakokinetiken (plasma- eller njurclearance) av metotrexat (i reumatologiska doser). Emellertid bör adekvat övervakning övervägas beträffande metotrexatrelaterad toxicitet vid kombination av dessa två läkemedel.

Samtidig administrering med celecoxib 200 mg 2 gånger dagligen och litium 450 mg 2 gånger dagligen till friska frivilliga, resulterade i en genomsnittlig ökning av $C_{\max}$ på 16% och AUC på 18% för litium. Patienter som behandlas med litium bör därför kontrolleras noggrant vid insättande eller utsättande av celecoxib.

Effekter av andra läkemedel på celecoxib

Eftersom celecoxib i huvudsak metaboliseras via CYP2C9 bör halva rekommenderade dosen användas till patienter som behandlas med flukonazol. Samtidig användning av celecoxib 200 mg som en engångsdos och 200 mg en gång dagligen av flukonazol, en potent CYP2C9-hämmare, resulterade i en genomsnittlig ökning av celecoxibs $C_{\max}$ med 60% och AUC med 130%. Samtidig användning av CYP2C9-inducerare såsom rifampicin, karbamazepin eller barbiturater kan reducera plasmakoncentrationen av celecoxib.

Ketokonazol eller antacida har ej setts påverka farmakokinetiken för celecoxib.

4.6 Graviditet och amning

Kliniska data beträffande behandling med celecoxib under graviditet saknas. Djurstudier (råtta och kanin) har visat reproduktionstoxicitet, inklusive missbildningar (se 4.3 och 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd men kan inte uteslutas. I likhet med andra läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen kan celecoxib hämma uteruskontraktioner och orsaka för tidig slutning av ductus arteriosus under den sista trimestern. Celecoxib är kontraindicerat vid graviditet och till kvinnor som kan bli gravida (se 4.3 och 4.4). Om en kvinna blir gravid under behandling skall celecoxib sättas ut.

Studier på utsöndring av celecoxib i bröstmjölk hos människa saknas. Celecoxib utsöndras i mjölken hos digivande råttor i koncentrationer motsvarande de i plasma. Kvinnor som tar celecoxib bör inte amma.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som upplever yrsel, svindel eller dåsighet under behandling med celecoxib bör avstå från att köra bil eller handha maskiner.

4.8 Biverkningar

Omkring 7 400 patienter har behandlats med celecoxib i kontrollerade kliniska prövningar och av dessa har cirka 2 300 behandlats under ett år eller längre. Följande biverkningar har rapporterats hos patienter som erhöll celecoxib i 12 placebo- och/eller aktivt kontrollerade studier. Frekvensen för nedanstående biverkningar är jämförbar med eller högre än placebo och andelen patienter som avbröt studier beroende på biverkningar var 7,1% för patienter som erhöll celecoxib och 6,1% för de patienter som erhöll placebo.

Ytterligare reaktioner som rapporterats från behandling av > 70 miljoner patienter efter introduktion på marknaden inkluderar huvudvärk, illamående och ledvärk. Mycket sällsynta biverkningar som rapporterats har angivits i kursiv stil nedan.

[Mycket vanliga (>1/10), Vanliga ($\geq$ 1/100, <1/10), Mindre vanliga ($\geq$ 1/1000, <1/100), Sällsynta ($\geq$ 1/10 000, <1/10000), Mycket sällsynta (<1/10 000 inklusive enstaka fall)]

Infektioner och infestationer

Vanliga: Sinuit, övre luftvägsinfektion

Mindre vanliga: Urinvägsinfektion

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: Anemi

Sällsynta: Leukopeni, trombocytopeni

Mycket sällsynta: *Pancytopeni*

Immunsystemet

Mycket sällsynta: *Allvarliga allergiska reaktioner, anafylaktisk chock*

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Hyperkalemi

Psykiska störningar

Vanliga: Insomnia

Mindre vanliga: Oro, depression, trötthet

Mycket sällsynta: *Förvirring, hallucinationer*

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Yrsel

Mindre vanliga: Dimsyn, ökad muskeltonus, parestesier

Sällsynta: Ataxi, smakförändringar

Mycket sällsynta: *Försämrade epilepsi, aseptisk meningit, avsaknad av smak- eller luktsinne*

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: Tinnitus

Mycket sällsynta: *Försämrade hörsel*

Hjärtat

Mindre vanliga: Hjärtinfarkt*, hjärtsvikt, hjärklappning

Blodkärl

Mindre vanliga: Hypertoni, förvärrad hypertoni

Sällsynt: Ischemisk stroke*

Mycket sällsynta: *Vaskulit*

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Vanliga: Faryngit, rinit

Mindre vanliga: Hosta, andnöd

Mycket sällsynta: *Bronkialspasm*

Mag-tarmkanalen

Vanliga: Buksmärta, diarré, dyspepsi, flatulens

Mindre vanliga: Obstipation, rapningar, gastrit, stomatit, kräkningar, förvärrad gastrointestinal inflammation

Sällsynta: Duodenal-, ventrikel-, esofagus-, och tarmsår, dysfagi, intestinal perforation, esofagit, melena

Mycket sällsynta: *Gastrointestinal blödning, akut pankreatit, kolit/förvärrad kolit*

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: Onormal leverfunktion

Mycket sällsynta: *Hepatit, ikterus, leversvikt*

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Utslag

Mindre vanliga: Urtikaria

Sällsynta: Alopeci, fotosensitivitet

Mycket sällsynta: *Angioödem, hudexfoliation, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, epidermal nekrolys,*

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Benkramper

Mycket sällsynta: *Myosit*

Njurar och urinvägar

Mycket sällsynta: *Akut njursvikt, interstitiell nefrit*

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket sällsynta: Menstruationsrubbingar

Allmänna symptom

Vanliga: Perifera ödem/vätskeretention

Undersökningar

Mindre vanliga: Förhöjt ALAT och ASAT, kreatininstegring, ureastegring

* Poolade resultat från 20 placebokontrollerade studier med duration längre än 2 veckor och upp till ett år på patienter med artros och reumatoid artrit visade en högre förekomst av hjärtinfarkt hos patienter som behandlats med en daglig dos av 200 eller 400 mg celecoxib jämfört med placebo. Ökningen var 0,7 fall /1000 patienter (sällsynta). Det fanns ingen ökad förekomst av stroke.

Preliminära data från två studier på patienter med kolorektala polyper behandlade med 400 mg celecoxib per dygn (se 5.1) visade över en 3-årsperiod en högre förekomst av hjärtinfarkt hos celecoxib-patienterna jämfört med placebo. Ökningen var 7 fall/ 1000 patienter (mindre vanliga). I samma studier var, över en 3-årsperiod, förekomsten av diagnostiserad ischemisk stroke (ej inkluderande fall av blödning eller av okänd etiologi) ökad med 0,5 fall/ 1000 patienter (sällsynta) vid dosen 400 mg per dygn. Summan av samtliga strokefall var inte högre med celecoxib jämfört med placebo.

4.9 Överdoser

Det finns ingen klinisk erfarenhet av överdosering. Engångsdoser på upp till 1200 mg och upprepade doser på upp till 1200 mg två gånger dagligen har administrerats till friska försökspersoner under nio dagar utan kliniskt signifikanta biverkningar. I händelse av misstänkt överdos, skall lämplig symptomatisk behandling ges, t ex genom att avlägsna maginnehåll, klinisk övervakning och, om nödvändigt, insättande av symptomatisk behandling. Dialys är sannolikt inte en effektiv metod för elimination av celecoxib p g a hög proteinbindning.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ATC-kod M01AH01

Celecoxib är en oral, selektiv cyklooxygenas-2 (COX-2) hämmare inom det kliniska dosintervallet (200-400 mg dagligen). Ingen statistiskt signifikant hämning av COX-1 (utvärderat som *ex vivo*-hämning av tromboxan B₂(TxB₂)-bildning) har observerats i detta doseringsintervall hos friska frivilliga.

Cyklooxygenas svarar för bildning av prostaglandiner. Två isoformer, COX-1 och COX-2, har identifierats. COX-2 är den isoform som induceras via pro-inflammatoriska stimuli och antas vara primärt involverad i bildningen av prostanoïder som framkallar smärta, inflammation och feber. COX-2 är även involverat i ovulation, implantation och slutning av ductus arteriosus, reglering av njurfunktion och CNS-funktioner (feberinduktion, smärtupplevelse och kognitiv funktion). Det kan också ha en roll vid utläkning av ulcus. COX-2 har påvisats i vävnad runt magsår hos människa men dess betydelse för utläkning av ulcus har inte fastställts.

Skillnaden i trombocyttaggregationshämmande effekt mellan vissa COX-1-hämmande NSAID och selektiva COX-2-hämmare kan vara av klinisk signifikans hos patienter med risk för tromboemboliska sjukdomstillstånd. Selektiva COX-2-hämmare minskar bildning av systemiskt (och därmed möjligen endotelialt) prostacyclin utan att påverka trombocyt-tromboxan.

Celecoxib är en diaryl-substituerad pyrazol, som kemiskt liknar andra icke-arylaminsulfonamider (t ex tiazider, furosemid) men skiljer sig från arylaminsulfonamider (t ex sulfametoxazol och andra sulfonamidantibiotika).

En dosberoende effekt på TxB_2 -bildning har observerats efter höga doser av celecoxib. I små flerdosstudier på friska frivilliga med 600 mg två gånger dagligen (3 gånger den högsta rekommenderade dosen) hade celecoxib dock ingen effekt på trombocyttaggregation eller blödningstid jämfört med placebo.

Ett flertal kliniska studier har utförts vilka visar effekt och säkerhet vid artros och reumatoid artrit. Celecoxib har utvärderats avseende behandling av inflammation och smärta vid artros i knä och höft hos ungefär 4200 patienter i studier med placebo och aktiv kontroll med upp till 12 veckors duration. Celecoxib utvärderades också avseende behandling av inflammation och smärta vid reumatoid artrit hos ungefär 2100 patienter i studier med placebo och aktiv kontroll med upp till 24 veckors duration. Celecoxib gav smärtlindring inom 24 timmar med en dygnsdos på 200-400 mg. Fem randomiserade, dubbel-blinda, kontrollerade studier har utförts inkluderande schemalagda endoskopier av övre gastrointestinalkanalen på ungefär 4500 patienter utan initiala ulcus (doser av celecoxib 50-400 mg 2 gånger dagligen). I tolv veckors endoskopistudier associerades celecoxib (100-800 mg dagligen) med en signifikant lägre risk för gastroduodenala sår jämfört med naproxen (1000 mg dagligen) och ibuprofen (2400 mg dagligen). I jämförelse med diklofenak (150 mg dagligen) kunde inte en statistiskt signifikant skillnad visas. I två av 12-veckors-studierna var andelen patienter med endoskopi-verifierade gastroduodenala ulcus inte signifikant olika mellan placebo, celecoxib 200 mg två gånger dagligen och 400 mg två gånger dagligen.

I en prospektiv säkerhetsstudie under lång tid (6 till 15 månaders duration, CLASS-studien) fick 5800 patienter med artros och 2200 patienter med reumatoid artrit celecoxib 400 mg två gånger dagligen (4 gånger högre resp dubbelt så hög dos som rekommenderad vid artros resp reumatoid artrit), ibuprofen 800 mg tre gånger dagligen eller diklofenak 75 mg två gånger dagligen (båda vid terapeutiska doser). 22% av de inkluderade patienterna använde samtidigt acetylsalicylsyra i lågdos (≤ 325 mg dagligen), främst som hjärt/kärl-profylax. Celecoxib skilde sig inte signifikant från varken ibuprofen eller diklofenak var för sig med avseende på primär endpoint, komplicerat ulcus (definierat som gastrointestinal blödning, perforation eller obstruktion). Inte heller i den kombinerade NSAID-gruppen fanns någon statistiskt signifikant skillnad avseende komplicerat ulcus (relativ risk 0,77, 95% CI 0,41-1,46, baserat på hela studiens duration). Avseende kombinerad endpoint, komplicerat och symptomatiskt ulcus, var incidensen signifikant lägre för celecoxib-gruppen jämfört med NSAID-gruppen (relativ risk 0,66, 95% CI 0,45-0,97), men inte vid jämförelse mellan celecoxib och diklofenak. De patienter som stod på celecoxib och samtidigt acetylsalicylsyra i lågdos hade 4 gånger högre frekvens av komplicerat ulcus jämfört med de som stod på enbart celecoxib. Incidensen av kliniskt signifikant sänkning av hemoglobin (> 2 g/dl), bekräftat vid upprepade tester, var signifikant

lägre hos patienter på celecoxib jämfört med NSAID-gruppen (relativ risk 0,29, 95% CI 0,17-0,48). Den signifikant lägre incidensen av denna sänkning vid celecoxib-behandling var oberoende av acetylsalicylsyra-användning.

Pågående kliniska studier: Preliminära säkerhetsdata finns från tre långtidsstudier med celecoxib inkluderande patienter med sporadisk adenomatös polypos eller patienter predisponerade för att utveckla Alzheimers sjukdom. I en av de tre studierna, APC (Prevention of of Sporadic Colorectal Adenomas with Celecoxib), sågs en dosrelaterad ökning av kardiovaskulära händelser (främst hjärtinfarkt) vid celecoxibdoser på 200 mg två gånger per dygn och 400 mg två gånger per dygn jämfört med placebo. Den ökade risken noterades efter ungefär 1 års behandling. Den relativa risken (RR) vid kombinerad endpoint (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke) var 3,4 för den högre dosen (95% CI 1,4-8,5) och 2,5 för den lägre celecoxibdosen (95% CI 1,0-6,4) jämfört med placebo. Den absoluta risken vid kombinerad endpoint var 3,0% vid den högre dosen celecoxib, 2,2% vid den lägre dosen celecoxib och 0,9% för placebo. Preliminära data från de två andra långtidsstudierna visade ingen signifikant ökad kardiovaskulär risk med celecoxib 200 mg två gånger per dygn och 400 mg per dygn jämfört med placebo. Denna information uppdateras när finala data blir tillgängliga.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Celecoxib absorberas väl och maximal plasmakoncentration uppnås efter ungefär 2-3 timmar. Intag i samband med måltid (fettrik kost) fördröjer absorptionen med ungefär 1 timme.

Celecoxib elimineras huvudsakligen via metabolism. Mindre än 1% av dosen utsöndras oförändrad via urin. Den interindividuella variabiliteten i plasmakoncentration (AUC) är ungefär 10-faldig. Celecoxib uppvisar dos- och tidsberoende farmakokinetik inom det terapeutiska dosområdet. Plasmaproteinbindning är ca 97% vid terapeutiska plasmakoncentrationer och läkemedlet binds företrädesvis inte till erythrocyter. Halveringstiden är 8-12 timmar. Plasmakoncentration vid steady state uppnås inom 5 dagars behandling. Den farmakologiska effekten finns hos modersubstansen. Huvudmetaboliterna, funna i cirkulationen, har ingen mätbar COX-1- eller COX-2-aktivitet.

Celecoxib metaboliseras i levern via hydroxylering, oxidation och i viss mån glukuronidering. Fas I-metabolismen katalyseras huvudsakligen av CYP2C9. Det finns genetisk polymorfism för detta enzym. Mindre än 1% av befolkningen är långsamma metaboliserare och har ett enzym med låg aktivitet. Celecoxibs plasmakoncentration är troligen markant förhöjd hos sådana patienter. Kända långsamma metaboliserare avseende CYP2C9 bör behandlas med försiktighet.

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiska parametrar för celecoxib har observerats mellan äldre afro-amerikaner och kaukasier.

Plasmakoncentrationen av celecoxib är ungefär 100% förhöjd hos äldre kvinnor (>65 år).

Jämfört med personer med normal leverfunktion hade patienter med lätt nedsatt leverfunktion en genomsnittlig ökning av C_{max} på 53% och AUC på 26% av celecoxib. Motsvarande värden hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion var 41% respektive 146%. Den metaboliska kapaciteten hos patienter med lätt till måttlig nedsättning var bäst korrelerad till deras serumalbuminkoncentration. Behandling bör påbörjas med försiktighet och med lägsta rekommenderade dos till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion med serumalbumin 25-35 g/l. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion (serumalbumin <25 g/l) har ej studerats och celecoxib är kontraindicerat i denna patientgrupp.

Erfarenheten av celecoxib vid nedsatt njurfunktion är begränsad. Celecoxibs farmakokinetik har ej studerats på patienter med nedsatt njurfunktion, men är sannolikt inte påtagligt förändrad hos dessa patienter. Således rekommenderas försiktighet vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion. Grav njurfunktionsnedsättning är kontraindicerat.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Konventionella embryo- och foster-toxicitetsstudier resulterade i dosberoende förekomst av diafragmabråck hos råttfoster och kardiovaskulära missbildningar hos kaninfoster vid exponeringsnivåer, fritt läkemedel, 5 gånger (råtta) respektive 3 gånger (kanin) högre än de som uppnås vid den maximalt rekommenderade dagliga dosen (400 mg) till människa. Diafragmabråck observerades också i en peri-post-natal toxicitets-studie på råtta som omfattade exponering under den organogenetiska perioden. Den lägsta systemexponeringsnivå vid vilken denna anomaly uppträdde hos ett djur i den sistnämnda studien, motsvarar en 3-faldig marginal till den rekommenderade dagliga dosen till människa.

I djurförsök medförde celecoxib pre- och postimplantationsförluster under tidig fosterutveckling. Dessa effekter är förväntade vid prostaglandinsynteshämning.

Celecoxib utsöndras i mjölk hos råtta. I en peri-post-natal studie på råtta observerades toxicitet hos avkomman.

Gängse studier avseende genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa utöver de som omnämns i andra delar av produktresumén. I en två-årig toxicitetsstudie sågs vid höga doser en ökning av icke-adrenal trombos hos hanråtta.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapslar 100 mg innehåller: laktosmonohydrat, natriumlaurilsulfat, povidon K30, kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat. Kapslarnas hölje innehåller gelatin och titandioxid E171, kapselmärkningen innehåller indigokarmin E 132.

Kapslar 200 mg innehåller: laktosmonohydrat, natriumlaurilsulfat, povidon K30, kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat. Kapslarnas hölje innehåller gelatin och titandioxid E171, kapselmärkningen innehåller järnoxid E 172.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar eller ogenomskinlig blister av PVC eller kallpressad aluminium.

Förpackningsstorlekar: 2, 5, 6, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 10x10, 10x30, 10x50, 1 x 50 endos, 1 x 100 endos.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

{Namn och adress} (Namn enligt textens språk, ej telefon- eller faxnummer, e-post- eller website adress)

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

(Information fylls i av innehavaren av godkännande för försäljning då godkännande har utfärdats)

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

(Information fylls i av innehavaren av godkännande för försäljning då godkännande för försäljning/ alternativt förnyelse av godkännande för försäljning har utfärdats)

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

BILAGA IV
VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Uppföljningsåtgärder som innehavaren av godkännande för försäljning skall vidta

På CHMP:s begäran har innehavaren av godkännandet för försäljning gått med på att vidta nedanstående uppföljningsåtgärder:

Område	Beskrivning
Klinisk aspekt 1	Innehavaren av godkännandet för försäljning förbinder sig att: -göra en global kardiovaskulär studie för att bekräfta den långsiktiga kardiovaskulära säkerheten för Celecoxib samt att fortsätta dialogen om studiens upplägg med EMEA/CHMP.
Klinisk aspekt 2	-lägga fram en analys av spontana rapporter för samtliga allvarliga hudreaktioner, baserad på den analys som gjorts av databasen RegiScar och därefter vidare diskutera analysresultaten med rapportören.
Klinisk aspekt 3	-tillhandahålla fullständiga finala studierapporter för långtidsstudierna APC/Pre-SAP/ADAPT, när de finns tillgängliga,. Om tillgång till fullständiga studierapporter saknas skall istället publikationer/manuskript redovisas.
Klinisk aspekt 4	-fortsätta rapportera alla biverkningar på basis av den biverkningsprofil som bygger på placebokontrollerade studier, särskilt långtidsstudierna, samt övriga erfarenheter efter marknadsföring, samt göra ändringar i produktresumén i enlighet med standardprocedurer för säkerhetsövervakningen (periodisk säkerhetsrapport (PSUR), typ II ändring inom ramen för proceduren för ömsesidigt erkännande (MRP)).
Klinisk aspekt 5	-tillhandahålla data från samtliga pågående epidemiologiska studier i enlighet med övrig pågående uppföljning efter marknadsföring (t.ex. inom ramen för PSURar för Celebra). - fortsätta att offentliggöra nya kliniska och epidemiologiska data genom publikationer och om möjligt vid vetenskapliga kongresser. De finala studierapporterna kommer när de är tillgängliga att delges de nationella myndigheterna.