

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

CELEBREX 100 mg trde kapsule  
CELEBREX 200 mg trde kapsule

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

*CELEBREX 100 mg trde kapsule*

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg celekoksiba.

*Pomožne snovi:*

Ena trda kapsula vsebuje 149,7 mg laktoze monohidrata.

*CELEBREX 200 mg trde kapsule*

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg celekoksiba.

*Pomožne snovi:*

Ena trda kapsula vsebuje 49,8 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

*CELEBREX 100 mg trde kapsule*

Bele do skoraj bele, trde želatinske kapsule z modro črto na zgornjem in spodnjem delu kapsule in belima oznakama »7767« na zgornjem delu ter »100« na spodnjem delu kapsule.

*CELEBREX 200 mg trde kapsule*

Bele do skoraj bele, trde želatinske kapsule z zlato črto na zgornjem in spodnjem delu kapsule in belima oznakama »7767« na zgornjem delu ter »200« na spodnjem delu kapsule.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje osteoartroze, revmatoidnega artritisa in ankilozirajočega spondilitisa.

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

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

*Osteoartroza:* Običajni priporočeni dnevni odmerek je 200 mg, ki naj ga bolnik vzame enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih. Pri nekaterih bolnikih, pri katerih se simptomi ne izboljšajo v zadostni

meri, lahko poveča učinkovitost zdravljenja večji odmerek 200 mg dvakrat na dan. V kolikor po dveh tednih zdravljenja ni izboljšanja, je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja.

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

*Ankilozirajoči spondilitis:* Priporočeni dnevni odmerek je 200 mg, ki naj ga bolnik vzame enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih. Pri nekaterih bolnikih, pri katerih se simptomi ne izboljšajo v zadostni meri, lahko poveča učinkovitost zdravljenja večji odmerek 400 mg, ki ga bolnik vzame enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih. V kolikor po dveh tednih zdravljenja ni izboljšanja, je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja.

Maksimalni priporočeni dnevni odmerek je 400 mg za vse indikacije.

Zdravilo Celebrex se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

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

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

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

*Otroci:* Celekoksib je kontraindiciran pri otrocih (glejte poglavje 4.3).

*Slabi metabolizatorji s CYP2C9:* Celekoksib je treba previdno uporabljati pri bolnikih, za katere na podlagi genotipizacije, anamneze ali izkušenj z drugimi substrati CYP2C9 vemo ali sumimo, da so slabi metabolizatorji s CYP2C9. Takšni bolniki imajo namreč večje tveganje za neželene učinke, odvisne od odmerka. Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka na polovico najmanjšega priporočenega odmerka (glejte poglavje 5.2).

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
- Znana preobčutljivost za sulfonamide.
- Aktiven peptični ulkus ali krvavitev iz gastrointestinalnega trakta.
- Bolniki, ki so imeli v preteklosti astmo, akutni rinitis, nosne polipe, angionevrotični edem, urtikarijo ali katero drugo alergijsko reakcijo po jemanju acetilsalicilne kisline ali nesteroidnih antirevmatikov, vključno z zaviralci COX-2 (ciklooksigenaze-2).
- V času nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, razen če uporabljajo učinkovito metodo kontracepcije (glejte poglavji 4.5 in 4.6). Pokazalo se je, da celekoksib povzroča malformacije ploda pri dveh testiranih živalskih vrstah (glejte poglavji 4.6 in 5.3). Pri človeku nevarnost za plod zaradi jemanja zdravila v času nosečnosti ni znana, a je ne moremo izključiti.
- Dojenje (glejte poglavji 4.6 in 5.3).
- Huda jetrna okvara (serumski albumin < 25 g/l ali Child-Pugh  $\geq$  10).
- Bolniki z ocenjenim očistkom kreatinina < 30 ml/min (0,5 ml/s).
- Vnetna črevesna bolezen.
- Kongestivno srčno popuščanje (NYHA II-IV).
- Potrjena ishemična bolezen srca, bolezen perifernih arterij in/ali možganskožilna bolezen.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

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

Celekoksiba se ne sme uporabljati sočasno z neaspirinskimi NSAID.

V primerjavi s placebom so povečano število nevarnih srčnožilnih dogodkov, v glavnem miokardni infarkt, ugotovili v dolgotrajni, s placebom nadzirani študiji pri osebah s sporadičnimi adenomatoznimi polipi, zdravljenih s celekoksibom v odmerkih po 200 mg dvakrat na dan in 400 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 5.1).

Ker se tveganje za srčnožilna obolenja pri večjih odmerkih celekoksiba in daljši izpostavljenosti zdravlilu lahko poveča, naj bo trajanje zdravljenja čim krajše, dnevni odmerek pa najmanjši, ki je še učinkovit. Občasno je treba ponovno oceniti potrebo bolnika po lajšanju simptomov in njegov odziv na zdravljenje, še posebej to velja pri bolnikih z osteoartrozo (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.8 in 5.1).

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

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

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

Kot vsi NSAID lahko tudi celekoksib povzroči pojav hipertenzije ali poslabšanje obstoječe hipertenzije; oboje lahko pripomore k večji incidenci srčnožilnih dogodkov. Zato moramo med uvedbo celekoksiba in ves čas zdravljenja natančno nadzirati krvni tlak.

Poslabšanje delovanja ledvic ali jeter, še posebej pa moteno delovanje srca so verjetnejši pri starejših bolnikih. Zato je pri njih stalno potreben ustrezen zdravniški nadzor.

NSAID, vključno s celekoksibom, lahko povzročijo toksične učinke na ledvicah. Klinična preskušanja so pokazala, da ima celekoksib na ledvice podobne učinke kot primerjalni nesteroidni antirevmatiki. Tveganje za toksične učinke na ledvicah je največje pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, srčnim popuščanjem, motenim delovanjem jeter in pri starejših bolnikih. Takšne bolnike moramo med zdravljenjem s celekoksibom natančno nadzirati.

Pri uporabi celekoksiba so poročali o nekaterih primerih hudih jetrnih reakcij, vključno s fulminantnim hepatitisom (nekateri primeri so se končali s smrtnim izidom), nekrozo jeter in odpovedjo jeter (nekateri primeri so se končali s smrtnim izidom ali s potrebno presaditvijo jeter). Med primeri, pri katerih so poročali o času nastopa bolezni, se je večina hudih jetrnih reakcij pojavila v prvem mesecu po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

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

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

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

Celekoksib lahko prikrije zvišano telesno temperaturo in druge znake vnetja.

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

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Celebrex:

Trde kapsule Celebrex 100 mg oz. 200 mg vsebujejo laktozo monohidrat (149,7 mg oz. 49,8 mg). Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

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

##### *Farmakodinamično medsebojno delovanje*

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

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

V 28-dnevni klinični študiji bolnikov s hipertenzijo I. in II. stopnje, uravnano z lizinoprilom, uporaba 200 mg celekoksiba dvakrat na dan v primerjavi s placebom ni povzročila klinično pomembnega zvišanja povprečnega sistoličnega ali diastoličnega krvnega tlaka, ugotovljenega s 24-urnim ambulantnim merjenjem krvnega tlaka. Med bolniki, zdravljenimi z 200 mg celekoksiba dvakrat na

dan, je bilo na zadnjem ambulantnem pregledu 48 % ocenjenih kot neodzivnih za lizinopril (to je bilo opredeljeno kot z manšeto izmerjeni diastolični krvni tlak > 90 mmHg ali z manšeto izmerjeni diastolični krvni tlak za > 10 % višji kot na začetku študije). Med bolniki, ki so dobivali placebo, je bilo takšnih 27 %. Razlika je statistično pomembna.

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

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

#### *Farmakokinetično medsebojno delovanje*

##### *Vplivi celekoksiba na druga zdravila*

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

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

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

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

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

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

##### *Vplivi drugih zdravil na celekoksib*

Pri posameznikih, ki so slabi metabolizatorji s CYP2C9 in je pri njih sistemska izpostavljenost celekoksibu povečana, lahko sočasno zdravljenje z zaviralci CYP2C9 dodatno poveča izpostavljenost celekoksibu. Pri znanih slabih metabolizatorjih s CYP2C9 se ne sme uporabljati takšnih kombinacij (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

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

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

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

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

Celekoksib se izloča v mleko doječih podgan v koncentraciji, podobni koncentraciji v plazmi. Uporaba celekoksiba pri majhnem številu doječih žensk je pokazala zelo majhno prehajanje celekoksiba v materino mleko. Ženske, ki jemljejo celekoksib, ne smejo dojeti (glejte poglavje 4.3).

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

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

#### 4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so navedeni v **tabeli 1** po organskih sistemih in razvrščeni po pogostnosti ter zajemajo podatke iz naslednjih virov:

- Neželeni učinki, opisani pri bolnikih z osteoartrito in revmatoidnim artritisom z incidenco nad 0,01 % in večjo od tiste pri uporabi placeba, med 12 s placebom in/ali zdravilno učinkovino nadzorovanimi kliničnimi preskušanjmi, ki so trajala do 12 tednov in z dnevnimi odmerki celekoksiba od 100 do 800 mg. V dodatnih študijah, v katerih so kot primerjavo uporabljali neselektivne NSAID, so približno 7.400 bolnikov z artritisom zdravili s celekoksibom v dnevni odmerki do 800 mg, vključno s približno 2.300 bolniki, pri katerih je zdravljenje trajalo 1 leto ali več. Neželeni učinki, opaženi s celekoksibom v teh dodatnih študijah, so se skladali s tistimi pri bolnikih z osteoartrito in revmatoidnim artritisom, naštetimi v **tabeli 1**.
- Neželeni učinki z incidenco, večjo kot pri placebo, med preiskovanci, zdravljenimi s celekoksibom 400 mg na dan v dolgoročnih preskušanjih pri bolnikih s polipi, ki so trajala do 3 leta (preskušanja APC in PreSAP; glejte poglavje 5.1, Farmakodinamične lastnosti: Srčnožilna varnost - dolgoročne študije pri bolnikih s sporadičnimi adenomatoznimi polipi).
- Neželeni učinki zdravila med pomarketinškim spremljanjem, spontano prijavljeni v obdobju, med katerim je celekoksib po ocenah dobivalo > 70 milijonov bolnikov (različni odmerki, trajanje in indikacije). Imetniku dovoljenja za promet niso prijavljeni vsi neželeni učinki zdravila in tako tudi niso vsi zajeti v podatkovno bazo o varnosti, zato pogostnosti teh učinkov ni mogoče zanesljivo ugotoviti.

**Tabela 1. Neželeni učinki zdravila v kliničnih preskušanjih celekoksiba in med spremljanjem (prednostni izrazi po MedDRA)<sup>1,2</sup>**

<b>Pogostnost neželenih učinkov</b>				
<b>Zelo pogosti</b> (≥ 1/10)	<b>Pogosti</b> (≥ 1/100 do < 1/10)	<b>Občasni</b> (≥ 1/1.000 do < 1/100)	<b>Redki</b> (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	<b>Neznana</b> (izkušnje v obdobju trženja) <sup>3</sup>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b> sinuzitis, okužba zgornjih dihal, okužba sečil				
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>		anemija	levkopenija, trombocitopenija	pancitopenija
<b>Bolezni imunskega sistema</b> poslabšanje alergije				resne alergijske reakcije, anafilaktični šok, anafilaksija
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		hiperkaliemija		
<b>Psihiatrične motnje</b> nespečnost		anksioznost, depresija, utrujenost	zmedenost	halucinacije
<b>Bolezni živčevja</b> omotica, hipertoniya		parestezije, zaspanost, cerebralni infarkt <sup>1</sup>	ataksija, spremembe okusa	glavobol, poslabšanje epilepsije, aseptični meningitis, agevzija, anozmija, intrakranialna krvavitev s smrtnim izidom
<b>Očesne bolezni</b>		zamegljen vid		konjunktivitis, očesna krvavitev, zapora mrežnične arterije ali vene
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>		tinitus, hipakuza <sup>1</sup>		
<b>Srčne bolezni</b> miokardni infarkt <sup>1</sup>		srčno popuščenje, palpitacije, tahikardija		aritmija

<b>Žilne bolezni</b> Hipertenzija <sup>1</sup>	poslabšanje hipertenzije	zardevanje, vaskulitis, pljučna embolija
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b> faringitis, rinitis, kašelj, dispneja <sup>1</sup>		bronhospazem
<b>Bolezni prebavil</b> bolečine v trebuhu, driska, dispepsija, flatulenca, bruhanje <sup>1</sup> , disfagija <sup>1</sup>	zaprtje, spahovanje, gastritis, stomatitis, poslabšanje gastrointestinalnega vnetja	razjede na dvanajstniku, želodcu, požiralniku, tankem in debelem črevesu; predrtje črevesa; ezofagitis, melena; pankreatitis
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	nenormalno delovanje jeter, zvišanje SGOT in SGPT	zvišanje jetrnih encimov odpoved jeter (v nekaterih primerih s smrtnim izidom ali potrebno presaditvijo jeter), fulminantni hepatitis (v nekaterih primerih s smrtnim izidom), nekroza jeter, hepatitis, zlatenica
<b>Bolezni kože in podkožja</b> izpuščaj, srbenje	urtikarija	alopecija, fotosenzibilnost ekhimoze, bulozen izpuščaj, ekfoliativni dermatitis, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, angioedem, akutna generalizirana eksantematična pustuloza
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	krči v nogah	artralgija, miozitis
<b>Bolezni sečil</b>	zvišan kreatinin, zvišana sečnina	akutna odpoved ledvic, intersticijski nefritis, hiponatriemija



<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	menstruacijska motnja NDO
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b> gripi podobni simptomi, periferni edemi/zastajanje tekočine	bolečina v prsnem košu
<p><sup>1</sup> Neželeni učinki zdravila v preskušanjih pri bolnikih s polipi; nanašajo se na preiskovance, zdravljeni s 400 mg celekoksiba na dan v 2 kliničnih preskušanjih, ki sta trajali do 3 leta (preskušnji APC in PreSAP). Zgoraj naštetih neželenih učinkov zdravila iz preskušanj pri bolnikih s polipi obsegajo samo tiste, ki so jih že pred tem ugotovili med pomarketingškim spremljanjem, ali so se pojavili pogosteje kot v preskušanjih pri bolnikih z artritisom.</p> <p><sup>2</sup> Poleg tega so se v preskušanjih pri bolnikih s polipi pojavili naslednji <i>prej neznan</i> neželeni učinki; nanašajo se na preiskovance, zdravljeni s 400 mg celekoksiba na dan v 2 kliničnih preskušanjih, ki sta trajali do 3 leta (preskušnji APC in PreSAP). <b>Pogosti:</b> angina pectoris, sindrom razdražljivega črevesa, nefrolitiaz, zvišanje kreatinina v krvi, benigna hiperplazija prostate, povečanje telesne mase. <b>Občasni:</b> okužba s helikobaktrom, herpes zoster, erizipel, bronhopnevmonija, labirintitis, okužba dlesni, lipom, delci v steklovini, krvavitev v veznico, globoka venska tromboza, disfonija, krvavitev iz hemoroidov, pogosto odvajanje blata, razjede v ustih, alergijski dermatitis, ganglion, nokturija, krvavitev iz nožnice, občutljivost dojk, zlom noge, zvišanje natrija v krvi.</p> <p><sup>3</sup> Neželeni učinki zdravila, spontano prijavljeni v podatkovno bazo za spremljanje varnosti v obdobju, med katerim je celekoksib po ocenah dobivalo &gt; 70 milijonov bolnikov (različni odmerki, trajanje in indikacije). Zaradi tega pogostnosti teh neželenih učinkov ni mogoče zanesljivo ugotoviti. Za pomarketingško populacijo so navedeni le tisti neželeni učinki zdravila, ki niso navedeni že za preskušanja pri bolnikih z artritisom ali preskušanja pri bolnikih s polipi.</p>	

Po končnih podatkih (presojeno) preskušanj APC in PreSAP pri bolnikih, zdravljenih s 400 mg celekoksiba na dan do 3 leta (kumulativni podatki obeh preskušanj; glejte poglavje 5.1 za rezultate vsakega posameznega preskušanja) je bil presežek miokardnih infarktov v primerjavi s placebom 7,6 dogodka na 1000 bolnikov (občasno), za možgansko kap (nerazvrščeno po tipu) pa v primerjavi s placebom ni bilo presežka.

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

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

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila; koksibi  
Oznaka ATC: M01AH01

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

Ciklooksigenaza je odgovorna za nastajanje prostaglandinov. Znani sta dve izoobliki, COX-1 in COX-2. COX-2 je tista izooblika encima, ki jo dokazano inducirajo provnetni dražljaji in naj bi bila predvsem odgovorna za sintezo prostanoidnih mediatorjev bolečin, vnetja in zvišane telesne temperature. COX-2 je vpletena tudi v ovulacijo, ugnezdenje zarodka in zaprtje arterioznega duktusa, uravnavanje delovanja ledvic in delovanje osrednjega živčevja (indukcija zvišane telesne temperature, zaznavanje bolečine in kognitivno funkcioniranje). Morda ima določeno vlogo tudi pri celjenju ulkusov. COX-2 so pri človeku našli v tkivu okoli želodčnih ulkusov, a njena vloga pri celjenju ulkusov ni ugotovljena.

Razlika v antitrombocitni aktivnosti med nekaterimi nesteroidnimi antirevmatiki, ki zavirajo COX-1, in selektivnimi zaviralci COX-2 bi lahko bila klinično pomembna pri bolnikih, ki jih ogrožajo trombembolične reakcije. Selektivni zaviralci COX-2 zmanjšujejo tvorbo sistemskega (in s tem morda tudi endoteljskega) prostaciklina, ne da bi vplivali na trombocitni tromboksan.

Celekoksib je pirazol, substituiran z diarilom, kemično podoben drugim nearilaminskim sulfonamidom (npr. tiazidom, furosemidu), a drugačen od arilaminskih sulfonamidov (npr. od sulfametoksazola in drugih sulfonamidnih antibiotikov).

Po velikih odmerkih celekoksiba so opažali od odmerka odvisen učinek na nastajanje TxB2. Vendar pri zdravih preiskovancih v majhnih študijah z več odmerki 600 mg (trikratni največji priporočeni odmerek) dvakrat na dan celekoksib v primerjavi s placebom ni vplival na agregacijo trombocitov in čas krvavitve.

Narejenih je bilo več kliničnih študij in potrdile so učinkovitost in varnost pri osteoartrizi, revmatoidnem artritisu in ankilozirajočem spondilitisu. Za zdravljenje vnetja in bolečin pri osteoartrizi kolena in kolka so celekoksib ocenili pri približno 4.200 bolnikih v preskušanjih, nadzorovanih s placebom ali zdravilno učinkovino, ki so trajala do 12 tednov. Ocenili so ga tudi za zdravljenje vnetja in bolečin pri revmatoidnem artritisu, in sicer pri približno 2.100 bolnikih v preskušanjih, nadzorovanih s placebom ali

zdravilno učinkovino, ki so trajala do 24 tednov. Celekoksib v dnevni odmerki od 200 mg do 400 mg je bolečine olajšal v 24 urah po uporabi. Za simptomatsko zdravljenje pri ankilozirajočem spondilitisu so celekoksib ocenili pri 896 bolnikih v preskušanjih, nadzorovanih s placebom ali zdravilno učinkovino, ki so trajala do 12 tednov. Te študije so ob uporabi celekoksiba v odmerkih 100 mg dvakrat na dan, 200 mg enkrat na dan, 200 mg dvakrat na dan in 400 mg enkrat na dan pri ankilozirajočem spondilitisu dokazale pomembno izboljšanje bolečin, celotne aktivnosti boleznin in delovanja.

Izvedenih je bilo pet randomiziranih, dvojno slepih nadzorovanih študij, ki so vključevale elektivno endoskopijo zgornjih prebavil, pri približno 4.500 bolnikih, ki uvodoma niso imeli ulkusov (odmerki celekoksiba od 50 mg do 400 mg dvakrat na dan). V dvanajsttedenskih endoskopskih študijah je bilo tveganje za ulkuse na želodcu in dvanajstniku s celekoksibom (100 do 800 mg na dan) pomembno manjše kot z naproksenom (1.000 mg na dan) oz. ibuprofenom (2.400 mg na dan). V primerjavi z diklofenakom (150 mg na dan) so bili podatki nekonsistentni. V dveh od teh 12-tedenskih študij se odstotek bolnikov z endoskopsko ugotovljenim ulkusom na želodcu ali dvanajstniku ni pomembno razlikoval med placebom in celekoksibom 200 mg dvakrat na dan oz. 400 mg dvakrat na dan.

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

V prospektivni randomizirani 24-tedenski študiji varnosti pri bolnikih, starih 60 let in več, ali pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti gastroduodenalne razjede (izključeni so uporabniki acetilsalicilne kisline), je bil odstotek bolnikov z znižanim hemoglobinom ( $\geq 2$  g/dL) in/ali hematokritom ( $\geq 10$  %) znanega ali domnevnega gastrointestinalnega izvora, nižji pri bolnikih, ki so se zdravili z 200 mg celekoksiba dvakrat na dan (N = 2.238), v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili s 75 mg diklofenaka v obliki s podaljšanim sproščanjem dvakrat na dan skupaj z 20 mg omeprazola enkrat na dan (N = 2.246) (0,2 % proti 1,1 % za znan gastrointestinalni izvor,  $p = 0,004$ ; 0,4 % proti 2,4 % za domnevni gastrointestinalni izvor,  $p = 0,0001$ ). Stopnje klinično vidnih gastrointestinalnih zapletov, kot so perforacija, obstrukcija ali krvavitev, so bile zelo nizke, med zdravljenimi skupinami pa ni bilo razlik (4-5 na skupino).

### **Srčnožilna varnost - dolgoročne študije pri bolnikih s sporadičnimi adenomatoznimi polipi**

S celekoksibom sta bili izvedeni dve študiji preiskovancev s sporadičnimi adenomatoznimi polipi: preskušanje APC (Adenoma Prevention with Celecoxib - Preprečevanje adenomov s celekoksibom) in preskušanje PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps - Preprečevanje spontanih adenomatoznih polipov). V preskušanju APC so med 3-letnim zdravljenjem s celekoksibom v primerjavi s placebom ugotovili z odmerkom povezan porast sestavljenega opazovanega dogodka srčnožilne smrti,

miokardnega infarkta ali možganske kapi (presojeno). Preskušanje PreSAP ni pokazalo statistično pomembno večjega tveganja za isti sestavljeni opazovani dogodek.

V preskušanju APC je bilo relativno tveganje za sestavljeni opazovani dogodek (presojeno) srčnožilne smrti, miokardnega infarkta ali možganske kapi v primerjavi s placebom pri celekoksibu 400 mg dvakrat na dan 3,4 (95 % IZ: 1,4-8,5) in pri celekoksibu 200 mg dvakrat na dan 2,8 (95 % IZ: 1,1-7,2). Kumulativna deleža za ta sestavljeni opazovani dogodek v 3-letnem obdobju sta bila 3,0 % (20/671 preiskovancev) in 2,5 % (17/685 preiskovancev) v primerjavi z 0,9 % (6/679 preiskovancev) pri placebu. V obeh odmernih skupinah celekoksiba je bilo povečanje v primerjavi s placebom predvsem posledica večje incidence miokardnega infarkta.

V preskušanju PreSAP je bilo relativno tveganje za isti sestavljeni opazovani dogodek (presojeno) pri celekoksibu 400 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom 1,2 (95 % IZ: 0,6-2,4). Kumulativna deleža za ta sestavljeni opazovani dogodek v 3-letnem obdobju sta bila 2,3 % (21/933 preiskovancev) in 1,9 % (12/628 preiskovancev). Incidenca miokardnega infarkta (presojeno) je bila 1,0 % (9/933 preiskovancev) pri celekoksibu 400 mg enkrat na dan in 0,6 % (4/628 preiskovancev) pri placebu.

Podatki tretje dolgoročne študije, ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), med uporabo celekoksiba 200 mg dvakrat na dan niso pokazali statistično pomembno večjega srčnožilnega tveganja v primerjavi s placebom. Relativno tveganje za podoben sestavljeni opazovani dogodek (srčnožilna smrt, miokardni infarkt, možganska kap) je bilo med uporabo 200 mg celekoksiba dvakrat na dan v primerjavi s placebom 1,14 (95 % IZ: 0,61-2,12). Incidenca miokardnega infarkta je bila z 200 mg celekoksiba dvakrat na dan 1,1 % (8/717 bolnikov) in s placebom 1,2 % (13/1.070 bolnikov).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

**Porazdelitev:** Pri terapevtskih koncentracijah v plazmi je vezava na beljakovine v plazmi približno 97-odstotna; zdravilo se ne veže prednostno na eritrocite. Koncentracija v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena v 5 dneh zdravljenja.

**Presnova:** Farmakološko aktivna je osnovna spojina. Glavni presnovki v obtoku ne delujejo zaznavno na COX-1 ali COX-2. Celekoksib se presnavlja pretežno s citokromom P450 2C9. V človeški plazmi so ugotovili tri presnovke, ki pa niso aktivni zaviralci COX-1 in COX-2: primarni alkohol, ustrezno karboksilno kislino in njen glukuronidni konjugat.

**Izločanje:** Razpolovni čas izločanja je od 8 do 12 ur. Celekoksib se izloča predvsem s presnovo. Manj kot 1 % odmerka se nespremenjenega izloči z urinom. Interindividualna variabilnost izpostavljenosti celekoksibu je približno 10-kratna. V območju terapevtskih odmerkov farmakokinetika celekoksiba ni odvisna od odmerka in časa.

Aktivnost citokroma P450 2C9 je manjša pri posameznikih z genetskim polimorfizmom, ki zmanjšuje aktivnost encima, npr. pri tistih s homozigotnostjo za polimorfizem CYP2C9\*3.

V farmakokinetični študiji celekoksiba 200 mg enkrat na dan pri zdravih prostovoljcih, genotipiziranih kot CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3 ali CYP2C9\*3/\*3, je bila pri preiskovancih, genotipiziranih kot CYP2C9\*3/\*3, sedmi dan mediana  $C_{max}$  celekoksiba 4-krat tolikšna, njegova mediana  $AUC_{0-24}$  pa 7-krat tolikšna kot pri drugih genotipih. V treh ločenih študijah posamičnih odmerkov, ki so zajele 5 preiskovancev, genotipiziranih kot CYP2C9\*3/\*3, je bila  $AUC_{0-24}$  po posamičnem odmerku približno 3-krat tolikšna kot pri normalnih metabolizatorjih. Ocenjena pogostnost homozigotnosti genotipa \*3/\*3 je v različnih etničnih skupinah od 0,3 do 1,0 %.

Celekoksib je treba previdno uporabljati pri bolnikih, za katere na podlagi anamneze ali izkušenj z drugimi substrati CYP2C9 vemo ali sumimo, da so slabi metabolizatorji s CYP2C9 (glejte poglavje 4.2).

Rasa: Med starejšimi Afroameričani in starejšimi belci niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih parametrih celekoksiba.

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

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

Okvara ledvic: Izkušenj s celekoksibom pri okvari ledvic je malo. Farmakokinetika celekoksiba pri bolnikih z okvaro ledvic ni raziskana, vendar ni verjetno, da bi bila izrazito spremenjena. Pri zdravljenju bolnikov z okvaro ledvic je potrebna previdnost. Huda okvara ledvic je kontraindikacija za uporabo zdravila.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Običajne študije toksičnosti zdravila za zarodek in plod so pokazale od odmerka odvisno pojavnost hernije diafragme pri podganjih plodih in od odmerka odvisno pojavnost srčnožilnih malformacij pri kunčjih plodih pri sistemski izpostavljenosti prostemu zdravilu, ki je bila približno 5x (podgane) oz. 3x (kunci) višja, kot jo dosežemo z maksimalnim priporočenim dnevnim odmerkom za ljudi (400 mg). Hernijo diafragme so ugotavljali tudi pri študijah peri- in postnatalne toksičnosti zdravila pri podganah, v katerih so živali prejemale zdravilo tudi v času organogeneze. V tej študiji, v kateri se je pri najmanjši sistemski izpostavljenosti zdravilu ta anomalija pokazala le pri eni eksperimentalni živali, so ocenili, da je mejna vrednost trikratni maksimalni priporočeni odmerek za ljudi.

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

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

Na osnovi običajnih študij toksičnosti, genotoksičnosti ali kancerogenosti menijo, da zdravilo ne pomeni posebnega tveganja za ljudi, t.j. ne več od tistega, kar je že bilo omenjeno v drugih poglavjih tega dokumenta. V dveletni študiji toksičnosti so pri podganjih samcih ob velikih odmerkih opazili več neadrenalne tromboze.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

Telo kapsule:

- laktoza monohidrat
- natrijev lavrilsulfat
- povidon K30 (E 1201)
- premreženi natrijev karmelozat (E 468)

- magnezijev stearat (E 572)

Pokrovček kapsule:

- želatina (E 441)
- titanov dioksid (E171)

Tiskarsko črnilo:

- šelak (E904)
- propilenglikol (E1520)
- indigotin (E132) - le v 100 mg kapsulah
- rumeni železov oksid (E172) - le v 200 mg kapsulah

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

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

Celebrex 200 mg trde kapsule: škatla z 20 trdimi kapsulami (2 x 10 kapsul v pretisnem omotu) ali škatla s 30 trdimi kapsulami (3 x 10 kapsul v pretisnem omotu).

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.  
Neuporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

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

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

5363-I-236/11 (za 100 mg)

5363-I-237/11 (za 200 mg, 20 kapsul)

5363-I-1103/11 (za 200 mg, 30 kapsul)

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

27.1.2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

5.5.2011