

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÝCH FOREM, SIL LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, CEST PODÁNÍ, A
DRŽITELŮ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH A NORSKU A
ISLANDU**

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Rakousko	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Rakousko	Celebrex	100mg	Tobolky	Perorální podání
Rakousko	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Rakousko	Celebrex	200mg	Tobolky	Perorální podání
Rakousko	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Rakousko	Solexa	100mg	Tobolky	Perorální podání
Rakousko	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Rakousko	Solexa	200mg	Tobolky	Perorální podání
Belgie	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgie	Celebrex	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Belgie	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgie	Celebrex	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Belgie	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgie	Solexa	100 mg	Tobolky	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Belgie	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgie	Solexa	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Kypr	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Kypr	Celebrex	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Kypr	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Kypr	Celebrex	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Česká republika	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Knowlhill Milton Keynes MK5 8PH Velká Británie	Celebrex	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Česká republika	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Knowlhill Milton Keynes MK5 8PH Velká Británie	Celebrex	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Dánsko	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dánsko	Celebra	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Dánsko	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dánsko	Celebra	200 mg	Tobolky	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Dánsko	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dánsko	Solexa	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Dánsko	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dánsko	Solexa	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Estonsko	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Estonsko	Celebrex	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Estonsko	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Estonsko	Celebrex	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Finsko	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finsko	Celebra	100mg	Tobolky	Perorální podání
Finsko	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finsko	Celebra	200mg	Tobolky	Perorální podání
Finsko	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finsko	Solexa	100mg	Tobolky	Perorální podání
Finsko	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finsko	Solexa	200mg	Tobolky	Perorální podání
Francie	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Francie	Celebrex	100 mg	Tobolky	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Francie	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Francie	Celebrex	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Francie	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Francie	Solexa	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Francie	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Francie	Solexa	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Německo	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Německo	Celebra	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Německo	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Německo	Celebra	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Německo	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Německo	Celebrex	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Německo	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Německo	Celebrex	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Řecko	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Řecko	Celebrex	100mg	Tobolky	Perorální podání
Řecko	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Řecko	Celebrex	200mg	Tobolky	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Řecko	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Řecko	Aclarex	100mg	Tobolky	Perorální podání
Řecko	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Řecko	Aclarex	200mg	Tobolky	Perorální podání
Maďarsko	Pfizer Kft. Alkotás utca 53. MOM Park "F" Épület H-1123 Budapest Maďarsko	Celebrex	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dánsko	Celebra	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dánsko	Celebra	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Irsko	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irsko	Celebrex	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Irsko	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irsko	Celebrex	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Irsko	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irsko	Solexa	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Irsko	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irsko	Solexa	200 mg	Tobolky	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Itálie	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Itálie	Artilog	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Itálie	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Itálie	Artilog	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Itálie	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Itálie	Artrid	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Itálie	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Itálie	Artrid	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Itálie	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Itálie	Solexa	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Itálie	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Itálie	Solexa	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Itálie	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Itálie	Celebrex	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Itálie	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Itálie	Celebrex	200 mg	Tobolky	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Lotyšsko	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Velká Británie	Celebrex	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Lotyšsko	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Velká Británie	Celebrex	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Litva	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Litva	Celebrex	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Litva	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Litva	Celebrex	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Lucembursko	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgie	Celebrex	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Lucembursko	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgie	Celebrex	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Lucembursko	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgie	Solexa	100 mg	Tobolky	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Lucembursko	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgie	Solexa	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Malta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Řecko	Celebrex	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Malta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Řecko	Celebrex	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Norsko	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norsko	Celebra	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Norsko	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norsko	Celebra	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Polsko	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Velká Británie	Celebrex	100mg	Tobolky	Perorální podání
Polsko	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Velká Británie	Celebrex	200mg	Tobolky	Perorální podání
Portugalsko	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugalsko	Celebrex	100 mg	Tobolky	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Portugalsko	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugalsko	Celebrex	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Portugalsko	Lab. Medinfar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugalsko	Solexa	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Portugalsko	Lab. Medinfar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugalsko	Solexa	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Slovenská republika	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Velká Británie	Celebrex	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Slovenská republika	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Velká Británie	Celebrex	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Slovinsko	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Lucembursko	Celebrex	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Slovinsko	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Lucembursko	Celebrex	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Španělsko	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Španělsko	Celebrex	100mg	Tobolky	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Španělsko	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Španělsko	Artilog	100mg	Tobolky	Perorální podání
Španělsko	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Španělsko	Celebrex	200mg	Tobolky	Perorální podání
Španělsko	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Španělsko	Artilog	200mg	Tobolky	Perorální podání
Švédsko	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švédsko	Celebra	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Švédsko	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švédsko	Celebra	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Švédsko	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švédsko	Solexa	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Švédsko	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švédsko	Solexa	200 mg	Tobolky	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Švédsko	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švédsko	Celora	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Švédsko	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švédsko	Celora	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Švédsko	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švédsko	Aclarix	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Švédsko	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švédsko	Aclarix	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Holandsko	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Holandsko	Celebrex	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Holandsko	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Holandsko	Celebrex	200 mg	Tobolky	Perorální podání
Holandsko	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Holandsko	Solexa	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Holandsko	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Holandsko	Solexa	200 mg	Tobolky	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Velká Británie	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Velká Británie	Celebrex	100 mg	Tobolky	Perorální podání
Velká Británie	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Velká Británie	Celebrex	200 mg	Tobolky	Oral
Velká Británie	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Velká Británie	Solexa	100 mg	Tobolky	Oral
Velká Británie	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Velká Británie	Solexa	200 mg	Tobolky	Oral

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O
PŘÍPRAVKU PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY PRO PROVEDENÍ ÚPRAV V ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

V září 2004 držitel rozhodnutí o registraci (MAH) pro rofekoxib (selektivní inhibitor COX-2) informoval EMEA, že údaje z nové klinické studie s rofekoxibem (APPROVE) odhalily riziko výskytu trombotických kardiovaskulárních příhod. Tyto údaje měly za následek celosvětové stažení přípravku Vioxx (rofekoxib) z trhu dne 30. září 2004 ze strany MAH a vyvolaly otázky týkající se kardiovaskulární bezpečnosti ostatních inhibitorů COX-2.

V návaznosti na diskuse probíhající na plenárním zasedání výboru CHMP v říjnu 2004 Evropská komise doporučila, aby tato otázka veřejného zdraví týkající se všech aspektů kardiovaskulární bezpečnosti, včetně trombotických a kardiorenálních příhod, byla předmětem postoupení záležitosti Společenství dle článku 31 směrnice č. 2001/83/ES, v platném znění, o národně registrovaných přípravcích obsahujících celekoxib, etorikoxib a lumirakoxib, jakož i předmětem přezkoumání dle článku 18 nařízení Rady (EHS) č. 2309/93, v platném znění, o centrálně registrovaných přípravcích obsahujících celekoxib (Onsenal), parekoxib (Dynastat/Rayzon) a valdekokoxib (Bextra/Valdyn), jež byly zahájeny v listopadu 2004.

Diskuse na téma kardiovaskulární bezpečnosti se odehrály i během zasedání výboru CHMP v únoru 2005. Výbor CHMP se shodl na tom, že v otázce kardiovaskulární bezpečnosti je potřeba uplatnit neodkladné bezpečnostní omezení (Urgent Safety Restriction, USR), které by zavedlo nové kontraindikace a posílilo upozornění a informace o nežádoucích účincích uvedené v Souhrnu údajů o přípravku (SPC). USR bylo zahájeno 16. a dokončeno 17. února 2005.

7 dubna 2005 agentury FDA (Food and Drug Administration) a EMEA vyjádřily požadavek, aby společnost Pfizer dobrovolně stáhla z trhu přípravku Bextra (valdekokoxib). Společnost Pfizer souhlasila s tím, že v celosvětovém měřítku pozastaví prodej a marketing přípravku Bextra v očekávání dalších diskusí na téma nepříznivého poměru rizik a přínosu založených na dostupných údajích o závažných kožních reakcích.

Dne 20. dubna 2005 společnost Pfizer během slyšení předložila údaje o závažných kožních reakcích na valdekokoxib.

Vzhledem k žádosti vznesené Evropskou komisí byl rozsah probíhajícího přezkoumání dané třídy léčiv, zaměřené na aspekty kardiovaskulární bezpečnosti, rozšířen o hodnocení závažných kožních reakcí.

V období od listopadu 2004 do června 2005 podal držitel příslušného rozhodnutí o registraci výboru CHMP ústní vysvětlení aspektů kardiovaskulární a kožní bezpečnosti celekoxibu, a to 18. ledna, 15. února a 25. května 2005.

Dne 23. června 2005 výbor CHMP dospěl k rozhodnutí, že:

- S ohledem na posouzení:
 - nových údajů o rofekoxibu zjištěných v rámci klinické studie APPROVE, jež odhalila riziko trombotických kardiovaskulárních příhod,
 - údajů o celekoxibu předložených v rámci APC studie, jež poukázala na zvýšené riziko závažných kardiovaskulárních příhod v závislosti na dávce,
 - údajů o valdekokoxibu a parekoxibu předložených v rámci studií CABG (Coronary Artery Bypass Graft) a CABG II, jež ukázaly vyšší míru závažných kardiovaskulárních tromboembolických příhod ve skupině léčené parekoxibem či valdekokoxibem oproti skupině léčené placebem,
 - údajů o etorikoxibu získaných v rámci studie EDGE a také sdružených analýz prováděných v rámci jiných klinických studií, jež ukazují, že přípravek souvisí s vyšším trombotickým rizikem než naproxen,
 - údajů o lumirakoxibu pořízených na základě studie Target, jež ukázala oproti naproxenu mírný nárůst výskytu tromboembolických příhod (zejména infarktu myokardu),

všechny dostupné údaje ukazují, že existuje zvýšené riziko kardiovaskulárních nežádoucích reakcí inhibitorů COX-2 jako třídy léčiv, a výbor se shodl, že existuje spojení mezi dobou trvání léčby a přijímanou dávkou a pravděpodobností, že u pacienta dojde ke kardiovaskulární reakci.

- S ohledem na hodnocení údajů o závažných kožních reakcích celecoxib vykazuje souvislost s velmi vzácným výskytem závažných kožních reakcí, jak bylo prokázáno v klinických studiích a během sledování po uvedení přípravku na trh. Analýza dostupných údajů odhalila několik rizikových faktorů vedoucích k výskytu těchto závažných kožních reakcí při užívání přípravku celecoxib.

Výbor CHMP potvrdil změny v informacích o přípravku, které již byly zavedeny prostřednictvím změny typu II schválené v červnu 2005 v návaznosti na únorové USR, a vyžádal si další změny.

Změny v informacích o přípravku vztahující se ke kardiovaskulární bezpečnosti (CV) lze shrnout následovně:

- doplnění ustanovení, že rozhodnutí předepsat selektivní inhibitor COX-2 musí být založeno na zhodnocení celkového rizika daného pacienta,
- v odstavci o dávkování se uvede doporučení, že přípravek je vhodné užívat v co možná nejmenších účinných dávkách po co možná nejkratší dobu a že je třeba často přehodnocovat potřebu úlevy od bolesti,
- doplnění kontraindikací *Prokázaná ischemická choroba srdeční a/nebo Cerebrovaskulární onemocnění a Onemocnění periferních cév*,
- doplnění základních informací o kardiovaskulárních nálezech ve studiích PreSAP (Účinnost a bezpečnost přípravku celecoxib (SC-58635) v prevenci sporadických adenomatózních kolorektálních polypů) a APC (Prevence sporadických kolorektálních adenomů při užívání přípravku celecoxib) za účelem zdůraznění upozornění týkajícího se daných rizikových skupin,
- doplnění upozornění pro pacienty s rizikovými faktory srdečního onemocnění, mezi které patří např. hypertenze, hyperlipidémie (vysoká hladina cholesterolu), diabetes či kouření,
- doplnění upozornění pro předepisující lékaře, aby zvážili přerušeni léčby, pokud v jejím průběhu dojde ke zhoršení pacientova stavu s ohledem na funkci kteréhokoli z výše uvedených orgánových systémů,
- doplnění upozornění pro předepisující lékaře, aby byli velmi opatrní při předepisování nesteroidních antirevmatik (NSA), včetně celecoxibu, v kombinaci s ACE inhibitory nebo antagonisty receptoru pro angiotensin II.

Změny v informacích o přípravku vztahující se k závažným kožním nežádoucím reakcím (SCAR) lze shrnout následovně:

- doplnění upozornění, že k výskytu kožních reakcí ve většině případů dojde během prvního měsíce léčby,
- doplnění upozornění pro pacienty s anamnézou jakékoli lékové alergie,
- zdůraznění upozornění, že při užívání přípravku celecoxib se objevily závažné kožní reakce vedoucí k úmrtí pacienta.
- doplnění podrobnějšího popisu prvních příznaků kožních reakcí vedoucích k přerušeni léčby.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

V důsledku toho výbor CHMP

- zastává názor, že poměr přínosu a rizik léčivých přípravků obsahujících celecoxib ve schválených indikacích zůstává i nadále příznivý a že by rozhodnutí o registraci mělo být zachováno, a to v souladu s upravenými Souhrny údajů o přípravcích (uvedenými v příloze III stanoviska výboru CHMP),
- došel k závěru, že kardiovaskulární bezpečnost celecoxibu a závažné kožní reakce je potřeba nepřetržitě a pečlivě sledovat a hodnotit,
- doporučil zahájit dlouhodobou studii za účelem zkoumání bezpečnosti celecoxibu ve vztahu k neselektivním NSA,
- doporučil následná opatření s cílem dále zkoumat bezpečnost celecoxibu.

PŘÍLOHA III

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Poznámka: Tento souhrn údajů o přípravku (SPC) tvořil přílohu rozhodnutí Komise o článku 31 týkajícího se předložení návrhu pro léčivé přípravky obsahující celecoxib. V té době se jednalo o platné znění textu.

Poté, co Komise přijme rozhodnutí, aktualizují příslušné orgány členských států informaci o přípravku dle požadavků. Proto se tento SPC nemusí nutně shodovat se současným zněním textu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

{Smyslený název přípravku , viz Příloha I} 100 mg, tvrdá tobolka
{Smyslený název přípravku , viz Příloha I} 200 mg, tvrdá tobolka

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 100 mg nebo 200 mg celecoxibu.

Pomocné látky - viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdé tobolky

(Smyslený název 100 mg): bílé až téměř bílé tvrdé neprůhledné tobolky, vrchní část s číslem 7767 v modrém proužku a spodní část s číslem 100 v modrém proužku, obsahující bílý až téměř bílý prášek.

(Smyslený název 200 mg): bílé až téměř bílé tvrdé neprůhledné tobolky, vrchní část s číslem 7767 ve zlatém proužku a spodní část s číslem 200 ve zlatém proužku, obsahující bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Celecoxib je určen k symptomatické terapii osteoartrózy a revmatoidní artritidy.

Rozhodnutí předepisovat selektivní inhibitor COX-2 musí vycházet z posouzení celkového rizika každého jednotlivého pacienta (viz 4.3, 4.4).

4.2. Dávkování a způsob podání

Kardiovaskulární rizika celecoxibu se mohou zvyšovat s dávkou a délkou expozice, je proto nutno použít nejkratší možnou dobu léčby a nejnižší účinnou denní dávku. Potřebu symptomatické léčby a odpověď pacienta na léčbu je nutno pravidelně vyhodnocovat, zvláště u pacientů s osteoartrózou (viz 4.3, 4.4, 4.8 a 5.1).

Osteoartróza

Obvyklá doporučená denní dávka je 200 mg, užitá jednou denně nebo rozdělená do dvou dílčích dávek. U některých pacientů, u nichž není dosaženo dostatečné úlevy od symptomů, je možné pro zvýšení účinnosti užít zvýšenou dávku 200 mg 2x denně. Neprojevili-li se zvýšení terapeutického účinku do 2 týdnů, je třeba zvážit jiné možnosti léčby.

Revmatoidní artritida

Doporučená počáteční denní dávka je 200 mg, rozdělená do dvou dílčích dávek. Tuto dávku je později možné zvýšit na 200 mg 2x denně. Neprojevili-li se zvýšení terapeutického účinku do 2 týdnů, je třeba zvážit jiné možnosti léčby.

Maximální doporučená denní dávka je u obou indikací 400 mg.

Užití přípravku {Smyslený název přípravku} není vázáno na příjem potravy.

Starší osoby (nad 65 let):

Stejně jako u dospělých pacientů mladšího věku se nejdříve užívá 200 mg denně. Tuto dávku je

později možné zvýšit na 200 mg 2x denně. Zvláštní pozornost je nutno věnovat starším pacientům s hmotností do 50 kg (viz body 4.4 a 5.2).

Zhoršená činnost jater

U nemocných s jaterní nedostatečností středního stupně (sérový albumin 25-35 g/l) by měla být léčba zahájena s polovinou doporučené denní dávky. Klinické zkušenosti jsou omezeny na nemocné s cirhózou (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Zhoršená činnost ledvin

Protože jsou zatím omezené zkušenosti s léčbou celekoxibem u nemocných s nedostatečností ledvin mírného nebo středního stupně, měli by být tyto nemocní léčeni s obezřetností. (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Děti

Celekoxib není určen pro použití u dětí.

4.3. Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku přípravku (viz bod 6.1) v anamnéze.

Známá přecitlivělost na sulfonamidy.

Pacienti s aktivním peptickým vředem nebo krvácením ze zažívacího traktu (GI).

Pacienti, u nichž se po užití kyseliny acetylsalicylové nebo NSAID, včetně inhibitorů COX-2 (cyklooxygenázy-2), objevil bronchospasmus, akutní zánět nosní sliznice, nosní polypy, angioneurotický edém, kopřivka nebo jiné reakce z přecitlivělosti.

Užití během těhotenství a u žen, které mohou otěhotnět, pokud neužívají účinnou kontracepční metodu (viz bod 4.5). Výzkum dvou živočišných druhů ukázal, že celekoxib působí u těchto druhů malformace (viz body 4.6 a 5.3). Možné riziko pro lidský plod během těhotenství není známo, nelze ho však vyloučit.

Užití během kojení (viz body 4.6 a 5.3).

Pacienti se závažnou dysfunkcí jater (hladina albuminu v séru <25 g/l nebo Child-Pughovo skóre ≥10).

Pacienti s odhadnutou clearance kreatininu <30 ml/min.

Pacienti se zánětlivým střevním onemocněním.

Pacienti s městnavým srdečním selháním (NYHA II-IV).

Pacienti s prokázanou ischemickou chorobou srdeční, periferní arteriální insuficiencí a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním.

4.4. Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

U pacientů léčených celekoxibem se vyskytly komplikace v horní části gastrointestinálního traktu (perforace, vředy nebo krvácení), z nichž některé byly fatální. Opatrnost se doporučuje při léčbě pacientů s významným rizikem rozvoje gastrointestinálních komplikací při podávání NSAID, u starších osob, u pacientů užívajících současně jiná nesteroidní antirevmatika nebo kyselinu acetylsalicylovou, případně u pacientů s anamnézou onemocnění gastrointestinálního traktu, jako jsou vředy nebo gastrointestinální krvácení.

Existuje další zvýšení rizika gastrointestinálních nežádoucích účinků (vzniku gastrointestinálních

vředů nebo jiných gastrointestinálních komplikací), pokud je celekoxib podáván současně s kyselinou acetylsalicylovou (i při nízkých dávkách). V dlouhodobých studiích nebyl prokázán významný rozdíl v GI bezpečnosti mezi COX-2 inhibitory podávanými současně s kyselinou acetylsalicylovou nebo NSAID podávanými současně s kyselinou acetylsalicylovou (viz bod 5.1).

V dlouhodobé studii kontrolované placebem se u pacientů se sporadickými adenomatózními polypy, kteří byli léčeni celekoxibem v dávkách 200 mg 2x denně a 400 mg 2x denně, objevil zvýšený počet závažných kardiovaskulárních příhod, zejména infarktu myokardu, v porovnání s placebem (viz bod 5.1).

Kardiovaskulární riziko léčby celekoxibem se může zvyšovat s dávkou a dobou léčby, proto je nutné užívat nejnižší účinnou dávku, po nejkratší možné léčebné období. Potřebu symptomatické léčby a odpověď pacienta na léčbu je třeba pravidelně vyhodnocovat, zvláště u pacientů s osteoartrózou (viz body 4.2, 4.3, 4.8 a 5.1).

Pacienty s významnými rizikovými faktory pro vznik kardiovaskulárních příhod (např. hypertenze, hyperlipidémie, diabetes mellitus, kouření) je možné léčit celekoxibem pouze po pečlivém uvážení (viz 5.1).

Vzhledem k absenci účinku na funkci destiček nepředstavují selektivní inhibitory COX-2 náhradu kyseliny acetylsalicylové při profylaxi kardiovaskulární tromboembolické choroby. Proto nesmí být antiagregační léčba přerušena (viz bod 5.1).

Stejně jako v případě jiných přípravků, které inhibují syntézu prostaglandinů, bylo u pacientů užívajících celekoxib pozorováno zadržování tekutiny a otoky. Z tohoto důvodu by se měl celekoxib nasazovat opatrně u pacientů s anamnézou srdečního selhání, dysfunkce levé komory srdeční nebo hypertenze, a dále u pacientů s již přítomným otokem z jakéhokoliv jiného důvodu, jelikož inhibice prostaglandinů může vést ke zhoršení funkce ledvin a k zadržování tekutiny. Rovněž je nutno postupovat opatrně u pacientů léčených diuretiky nebo s jiným rizikem hypovolemie.

Zhoršení funkce ledvin a jater a zejména dysfunkce srdce jsou pravděpodobnější u starších pacientů, u nichž by tudíž měl být udržován příslušný lékařský dohled. Data z klinických studií ukazují, že celekoxib má podobný vliv na renální funkce jako NSAID.

Jestliže během léčby dojde u pacienta ke zhoršení funkce jakéhokoliv orgánového systému popsaného výše, musejí být přijata vhodná opatření a musí být zváženo ukončení léčby celekoxibem.

Celekoxib inhibuje CYP2D6. I když se nejedná o silný inhibitor tohoto enzymu, u individuálně dávkovaných přípravků, které se metabolizují prostřednictvím CYP2D6, může být nutné snížit dávku (viz bod 4.5). U pacientů se známým pomalým metabolismem CYP2D6 by se mělo postupovat opatrně (viz bod 5.2).

V souvislosti s užitím celekoxibu byly velmi vzácně hlášeny závažné kožní reakce, včetně exfoliativní dermatitidy, Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy, z nichž některé byly fatální (viz bod 4.8). Nejvyššímu riziku těchto reakcí jsou pacienti vystaveni v časně fázi terapie, nástup těchto reakcí se objevil ve většině případů během prvního měsíce léčby. U pacientů užívajících celekoxib byly hlášeny závažné reakce z přecitlivělosti (anafylaxe a angioedém) (viz bod 4.8). U pacientů s anamnézou alergie na sulfonamidy nebo na jiné přípravky může být zvýšené riziko závažných kožních reakcí nebo reakcí z přecitlivělosti (viz bod 4.3). Celekoxib musí být vysazen při prvním výskytu kožní vyrážky, slizničních lézí nebo jakémkoliv příznaku přecitlivělosti.

Celekoxib může maskovat horečku a další známky zánětu.

U pacientů se současnou léčbou warfarinem se objevily závažné příhody krvácení. Při kombinaci celekoxibu s warfarinem nebo jinými perorálními antikoagulantii by se mělo postupovat opatrně (viz bod 4.5).

Tobolky přípravku {Smyslený název přípravku} 100 mg a 200 mg obsahují laktózu (149,7 mg, resp. 49,8 mg). Tento přípravek by neměli užívat pacienti se vzácně se vyskytujícími dědičnými obtížemi jako je nesnášenlivost galaktózy, Lappova deficience laktázy a porucha vstřebávání glukózy - galaktózy.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Antikoagulační aktivita by měla být sledována zejména během prvních několika dnů po zahájení léčby nebo po změně dávkování celekoxibu u pacientů užívajících warfarin nebo jiná antikoagulantia, jelikož u těchto pacientů je zvýšené riziko krvácení. Z tohoto důvodu by měl být u pacientů užívajících perorální antikoagulantia pečlivě sledován INR čas protrombinu, zejména během prvních několika dnů po zahájení léčby celekoxibem nebo po změně jeho dávkování (viz bod 4.4). Byly hlášeny případy krvácení ve spojení s prodloužením protrombinového času, převážně u starších pacientů, u pacientů užívajících celekoxib současně s warfarinem, přičemž některé z těchto příhod byly fatální.

NSAID mohou zeslabovat účinek diuretik a antihypertenziv. Obdobně jako u NSAID, se může zvýšit riziko akutní renální nedostatečnosti (obvykle reversibilní) u některých pacientů s ohroženou funkcí ledvin (např. dehydratovaní nebo starší pacienti), jsou-li ACE inhibitory nebo antagonisté receptorů pro angiotensin II kombinovány s NSAID, včetně celekoxibu. Proto je nutné tuto kombinaci podávat s opatrností, zvláště u starších pacientů. Pacienti musí být dostatečně hydratováni a renální funkce je třeba monitorovat po zahájení souběžné terapie a dále v pravidelných intervalech.

Současné podávání NSAID a cyklosporinu nebo takrolimu by mohlo zvyšovat nefrotoxický účinek cyklosporinu a takrolimu. Pokud je celekoxib užíván v kombinaci s těmito látkami, je nutné monitorovat renální funkce.

Celekoxib může být užit s nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové, ale není náhradou kyseliny acetylsalicylové v kardiovaskulární profylaxi. Na základě předložených studií bylo při současném užívání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové ukázáno, stejně jako u ostatních NSAID, zvýšené riziko vředů v zažívacím ústrojí či jiných komplikací v zažívacím ústrojí v porovnání s užíváním samotného celekoxibu (viz bod 5.1).

Farmakokinetické interakce

Účinek celekoxibu na jiné léky

Celekoxib je inhibitorem CYP2D6. Během léčby celekoxibem vzrostly plazmatické koncentrace dextromethorfanu, substrátu CYP2D6, o 136%. Plazmatické koncentrace látek, které jsou substráty tohoto enzymu, mohou být zvýšeny při současném podávání celekoxibu. Příkladem látek, které jsou metabolizovány CYP2D6, jsou antidepressiva (tricyklická a SSRI), neuroleptika, antiarytmika apod. Dávka individuálně dávkovaných substrátů CYP2D6 může vyžadovat redukci po zahájení léčby celekoxibem nebo zvýšení, pokud byla léčba celekoxibem ukončena.

In vitro studie prokázaly jistý potenciál celekoxibu inhibovat metabolismus katalyzovaný CYP2C19. Klinický význam těchto in vitro nálezů je nejasný. Příkladem látek metabolizovaných prostřednictvím CYP2C19 jsou diazepam, citalopram a imipramin.

V interakčních studiích nebyl zjištěn žádný klinicky významný účinek celekoxibu na farmakokinetiku perorálních kontraceptiv (1 mg norethisteronu / 35 µg ethinylestradiolu).

Celekoxib klinicky významně neovlivňuje farmakokinetiku tolbutamidu (substrát CYP2C9) či glíbenklamidu.

U nemocných s revmatoidní artritidou neměl celekoxib statisticky významný účinek na

farmakokinetiku (plazmatická nebo renální clearance) methotrexátu (v revmatologických dávkách). Při současném podávání těchto látek je však nutné zvážit adekvátní monitorování toxicity související s methotrexátem.

U zdravých dobrovolníků způsobilo současné podávání celecoxibu 200 mg dvakrát denně se 450 mg lithia dvakrát denně střední nárůst C_{max} lithia o 16% a AUC lithia o 18%. Nemocní léčení lithiem by proto měli být pečlivě monitorováni při zahájení nebo ukončení podávání celecoxibu.

Vliv jiných přípravků na celecoxib

Protože je celecoxib převážně metabolizován CYP2C9, měl by být užit v poloviční než doporučené dávce u nemocných užívajících též flukonazol. Současné užití celecoxibu (v jediné dávce 200 mg) a silného inhibitoru CYP2C9, flukonazolu (v jediné dávce 200 mg) způsobilo střední zvýšení C_{max} celecoxibu o 60% a zvýšení AUC o 130%. Současné užití induktorů CYP2C9, jako jsou rifampicin, karbamazepin a barbituráty, může plazmatické koncentrace celecoxibu snižovat.

U ketokonazolu nebo antacid nebylo ovlivnění farmakokinetiky celecoxibu pozorováno.

4.6. Těhotenství a kojení

Žádné klinické údaje o užití celecoxibu u těhotných žen nejsou k dispozici. Ve studiích na zvířatech (potkan a králík) byla pozorována reprodukční toxicita, včetně malformací (viz body 4.3 a 5.3). Možné riziko pro lidský plod během těhotenství není známo, nelze ho však vyloučit.

Stejně jako jiné přípravky inhibující syntézu prostaglandinů, může celecoxib, je-li užíván ve třetím trimestru, způsobit děložní inerci a předčasný uzávěr ductus arteriosus.

Celecoxib je kontraindikován v těhotenství a u žen, které mohou otěhotnět (viz body 4.3 a 4.4). Pokud žena otěhotní během léčby, podávání přípravku musí být ukončeno.

Studie vylučování celecoxibu do lidského mateřského mléka nejsou k dispozici. Celecoxib přechází do mléka kojících potkanů v koncentracích srovnatelných s plazmatickými. Ženy užívající celecoxib nesmí kojit.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nemocní, kteří během užívání celecoxibu pocítí vertigo nebo somnolenci, by se měli zdržet řízení motorových vozidel a obsluhy strojů.

4.8. Nežádoucí účinky

V kontrolovaných klinických studiích bylo léčeno celecoxibem kolem 7400 nemocných, z nichž zhruba 2300 užívalo celecoxib po dobu 1 roku a déle. Byly pozorovány následující nežádoucí účinky, které se projevily u nemocných léčených celecoxibem v rámci 12 kontrolovaných studií, které zahrnovaly placebo a/nebo aktivní kontrolní skupinu. Uvedené nežádoucí účinky měly stejnou nebo vyšší četnost než placebo a četnost vyřazení ze studie v důsledku nežádoucích účinků byla 7,1% u celecoxibu a 6,1% u placeba.

Hlášení z postmarketingových zkušeností s více než 70 miliony pacientů zahrnovala bolest hlavy, nauseu, artralgií a reakce popsané níže jako velmi vzácné.

(Velmi časté [$>1/10$], časté [$\geq 1/100$, $<1/10$], méně časté [$\geq 1/1000$, $<1/100$], vzácné [$\geq 1/10000$, $<1/1000$], velmi vzácné [$<1/10000$ včetně jednotlivých hlášených případů])

Infekční a parazitární onemocnění

Časté: sinusitida, infekce horních cest dýchacích

Méně časté: infekce močového ústrojí

Porucha krve a lymfatického systému

Méně časté: anemie

Vzácné: leukopenie, trombocytopenie

Velmi vzácné: *pancytopenie*

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: *závažné alergické reakce, anafylaktický šok*

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: hyperkalemie

Psychiatrické poruchy

Časté: nespavost

Méně časté: úzkost, deprese, únava

Velmi vzácné: *zmatenost, halucinace*

Poruchy nervového systému

Časté: závratě

Méně časté: neostré vidění, hypertonie, parestázie

Vzácné: ataxie, změny chuti

Velmi vzácné: *zhoršení epilepsie, aseptická meningitida, ageuzie, anosmie*

Ušní poruchy

Méně časté: tinitus

Velmi vzácné: *zhoršení sluchu*

Srdeční poruchy

Méně časté: infarkt myokardu*, srdeční selhání, palpitace

Cévní poruchy

Méně časté: hypertenze, zhoršení hypertenze

Vzácné: cévní mozková příhoda*

Velmi vzácné: *vaskulitida*

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: faryngitida, rhinitida

Méně časté: kašel, dušnost

Velmi vzácné: *bronchospasmus*

Gastrointestinální poruchy

Časté: bolesti břicha, průjem, dyspepsie, flatulence

Méně časté: zácpa, říhání, gastritida, stomatitida, zvracení, zhoršení gastrointestinálního zánětu

Vzácné: ulcerace duodena, žaludku, jícnu, střev a tračnicku, dysfagie, perforace střeva, ezofagitida, melena

Velmi vzácné: *krvácení z gastrointestinálního traktu, akutní pankreatitida, kolitida/zhoršení kolitidy*

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: abnormální funkce jater

Velmi vzácné: *hepatitida, žloutenka, selhání jater*

Poruchy kůže a podkoží

Časté: vyrážka

Méně časté: kopřivka

Vzácné: alopecie, fotosenzitivita

Velmi vzácné: *angioedém, exfoliativní dermatitida, erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, epidermální nekrolýza*

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně

Méně časté: křeče v nohách

Velmi vzácné: *myositida*

Poruchy ledvin a močových cest

Velmi vzácné: *akutní selhání ledvin, intersticiální nefritida*

Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů

Velmi vzácné: *menstruační poruchy - blíže nespecifikované*

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Časté: periferní edém / retence tekutin

Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jiné

Méně časté: zvýšené SGOT (AST) a SGPT (ALT), zvýšená hladina kreatininu, zvýšené BUN

*V souhrnné analýze 20 studií kontrolovaných placebem, které probíhaly po dobu delší než 2 týdny až po dobu jednoho roku u pacientů s osteoartrózou a revmatoidní artritidou, byl u pacientů léčených celekoxibem v dávce 200 nebo 400 mg 1x denně oproti pacientům užívajícím placebo podíl infarktu myokardu 0,7 případů na 1000 pacientů (vzácné). Nebyl zjištěn žádný rozdíl v četnosti cévní mozkové příhody.

Na základě předběžných výsledků dvou studií u pacientů s kolorektálními polypy, kteří byli léčeni celekoxibem 400 mg denně po dobu 3 let (viz bod 5.1), byl podíl infarktu myokardu oproti placebo 7 případů na 1000 pacientů (méně časté). Ve stejných studiích byl při dávce 400 mg denně po dobu 3 let podíl jednoznačně rozpoznávaných ischemických cévních mozkových příhod (nezahrnuje příhody krvácení nebo příhody neznámého původu) 0,5 případů na 1000 (vzácné). U celekoxibu nebyl pozorován zvýšený výskyt všech cévních mozkových příhod v porovnání s placebem.

4.9. Předávkování

Nejsou klinické zkušenosti s předávkováním. Jednotlivé dávky až do 1200 mg a opakované dávky až do 1200 mg 2x denně byly podávány zdravým dobrovolníkům po dobu 9 dnů bez klinicky významných nežádoucích příhod. V případě podezření na předávkování je na místě podpurná léčebná péče, tzn. vyprázdnění žaludku, lékařský dohled a v případě potřeby symptomatická léčba. Vzhledem k silné vazbě na bílkoviny je nepravděpodobné, že by dialýza byla účinnou metodou k odstranění látky z organismu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kód ATC (MO1AH01)

Celekoxib je v terapeutickém rozmezí (200-400 mg denně) perorální selektivní inhibitor cyklooxygenázy-2 (COX-2). V tomto rozmezí dávek nebyla u zdravých dobrovolníků pozorována statisticky významná inhibice COX-1 (posuzovaná ex vivo jako inhibice tvorby thromboxanu B₂ [TxB₂]).

Cyklooxygenáza je zodpovědná za tvorbu prostaglandinů. Byly identifikovány dvě izoformy -COX-1 a COX-2. COX-2 je izoforma enzymu, která je produkována jako odpověď na zánětlivé podněty a předpokládá se, že je primárně zodpovědná za syntézu prostanoidních mediátorů bolesti, zánětu a

horečky. COX-2 se účastní též ovulace, implantace zárodku a uzavírání ductus arteriosus, regulace renálních funkcí a funkcí centrálního nervového systému (vyvolání horečky, pocitování bolesti a kognitivní funkce). Může též hrát roli při hojení vředů. U člověka byla COX-2 izoforma identifikována ve tkáních okolo žaludečních vředů, ale její vztah k hojení vředů nebyl stanoven.

Rozdíl v protidestičkové aktivitě mezi některými NSAID inhibujícími COX-1 a selektivními inhibitory COX-2 může být klinicky významný u pacientů s rizikem tromboembolických reakcí. Selektivní inhibitory COX-2 omezují tvorbu systémového (a tudíž případně endoteliálního) prostacyklinu, aniž by byl tímto ovlivněn destičkový tromboxan.

Celekoxib je diaryl-substituovaný pyrazol, chemicky podobný jiným nearylaminovým sulfonamidům (thiazidy, furosemid), ale liší se od arylaminových sulfonamidů (např. sulfamethoxizol a jiná sulfonamidová antibiotika).

Na dávce závislý účinek na tvorbu TxB₂ byl pozorován po vysokých dávkách celekoxibu.

Nicméně u zdravých dobrovolníků v rámci malých studií s opakovanými dávkami 600 mg 2x denně (trojnásobek nejvyšší doporučené dávky) neměl celekoxib v porovnání s placebem efekt na agregaci krevních destiček a dobu krvácení.

Bylo provedeno několik studií potvrzujících účinnost a bezpečnost přípravku v léčbě osteoartrózy a revmatoidní artritidy. Celekoxib byl hodnocen v léčbě zánětu a bolesti při osteoartróze kolene a kyčle na zhruba 4200 nemocných užívajících placebo nebo léčivou látku po dobu až 12 týdnů. Byl též hodnocen v léčbě zánětu a bolesti u revmatoidní artritidy na zhruba 2100 nemocných užívajících placebo nebo léčivou látku po dobu až 24 týdnů.

Celekoxib podávaný v denních dávkách 200-400 mg poskytoval úlevu od bolesti během 24 hodin od zahájení užívání.

Bylo provedeno pět randomizovaných dvojitě zaslepených studií s endoskopií horní části GIT na zhruba 4500 pacientech bez počáteční přítomnosti vředu (dávka celekoxibu 50-400 mg 2x denně). V rámci endoskopických studií o délce 12 týdnů byl celekoxib (100-800 mg na den) spojen s významně nižším rizikem gastroduodenálních vředů v porovnání s naproxenem (1000 mg na den) a ibuprofenem (2400 mg na den). Údaje nebyly konzistentní v porovnání s diklofenakem (150 mg na den). V rámci dvou z těchto studií o délce 12 týdnů se procentuální část pacientů s endoskopickou gastroduodenální ulcerací významně nelišila mezi skupinami s placebem a celekoxibem v dávce 200 mg 2x denně a 400 mg 2x denně.

V prospektivní studii sledující dlouhodobou bezpečnost (délka trvání 6 až 15 měsíců, studie CLASS) dostávalo 5800 pacientů s OA a 2200 pacientů s RA celekoxib v dávce 400 mg 2x denně (čtyřnásobná a dvojnásobná dávka, než jaká je doporučovaná pro pacienty s OA, resp. s RA), ibuprofen 800 mg 3x denně nebo diklofenak 75 mg 2x denně (v obou případech se jedná o léčebné dávky). 22% pacientů zahrnutých do studie současně užívalo nízké dávky kyseliny acetylsalicylové (≤ 325 mg/den), primárně za účelem kardiovaskulární profylaxe. Co se týče primárního výstupu, a to komplikovaných vředů (definovaných jako gastrointestinální krvácení, perforace nebo obstrukce), nebyl zjištěn žádný významný rozdíl mezi celekoxibem a ibuprofenem či diklofenakem jednotlivě. Také v případě kombinované skupiny NSAID nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl z hlediska komplikovaných vředů (relativní riziko 0,77; 95% interval spolehlivosti 0,41 - 1,46; vychází z celkové délky trvání studie). Co se týče kombinovaného výstupu, a to komplikovaných a symptomatických vředů, byl jejich výskyt ve skupině s celekoxibem v porovnání se skupinou s NSAID významně nižší, relativní riziko 0,66; 95% interval spolehlivosti 0,45 - 0,97; ovšem nikoliv ve skupině s celekoxibem v porovnání se skupinou s diklofenakem. U pacientů užívajících celekoxib a současně nízkou dávku kyseliny acetylsalicylové se vyskytovalo 4x více komplikovaných vředů v porovnání s pacienty užívajícími pouze celekoxib. Výskyt klinicky významného poklesu hemoglobinu (>2 g/dl), potvrzený na základě opakovaného testování, byl významně nižší u pacientů s celekoxibem v porovnání se skupinou s NSAID, relativní riziko 0,29; 95% interval spolehlivosti 0,17 - 0,48. Tento významně nižší

výskyt uvedené příhody byl zachován při užívání celekoxibu s či bez kyseliny acetylsalicylové.

Probíhající klinické studie: K dispozici jsou předběžné výsledky ze tří dlouhodobých studií léčby celekoxibem zahrnující pacienty se sporadickými adenomatózními polypy nebo s rizikem vzniku Alzheimerovy demence. V jedné ze 3 studií – APC (Prevence sporadického kolorektálního adenomu celekoxibem) byl nárůst kardiovaskulárních příhod závislý na dávce (zejména infarkt myokardu, IM) – a to při dávkách celekoxibu 200 mg 2x denně a 400 mg 2x denně, v porovnání s placebem. Zvýšené riziko se objevilo po přibližně jednom roce léčby. Relativní riziko (RR) kombinovaného výstupu (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda) bylo 3,4 (95% CI 1,4-8,5) u vyšší dávky a 2,5 (95% CI 1,0-6,4) u nižší dávky celekoxibu, v porovnání s placebem. Absolutní riziko kombinovaného výstupu bylo 3% u vyšší dávky celekoxibu, 2,2% u nižší dávky celekoxibu a 0,9% u placeba. Předběžné údaje ze dvou dalších dlouhodobých studií nevykazovaly významně zvýšené kardiovaskulární riziko celekoxibu 200 mg 2x denně a 400 mg 1x denně, v porovnání s placebem. Tato informace bude aktualizována po konečném vyhodnocení.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Celekoxib je dobře absorbován a dosahuje maximálních plazmatických koncentrací během 2-3 hodin. Podání s jídlem (s vysokým obsahem tuku) zpomaluje absorpci zhruba o 1 hodinu.

Celekoxib v převážné míře podléhá metabolismu, méně než 1% podané látky se vylučuje v nezměněné formě močí. Interindividuální variabilita farmakokinetiky celekoxibu je přibližně desetinásobná. V rozsahu terapeutických dávek má celekoxib farmakokinetiku nezávislou na dávce a času. Vazba na bílkoviny v plasmě činí při terapeutické plazmatické koncentraci zhruba 97% a léčivá látka se preferenčně neváže na erytrocyty. Eliminační poločas je 8-12 hodin. Rovnovážné plazmatické koncentrace je dosaženo po pěti dnech léčby. Farmakologicky účinná je výchozí látka. Hlavní metabolity nalezené v oběhu nemají detekovatelnou COX-1 ani COX-2 inhibiční aktivitu.

Celekoxib je metabolizován v játrech hydroxylací, oxidací a v určité míře glukuronidací. První fáze metabolismu je převážně katalyzována CYP2C9. Tento enzym je geneticky polymorfní. Méně než 1% populace vykazuje nízký metabolismus a má enzym se sníženou aktivitou. Plazmatické koncentrace celekoxibu jsou u těchto nemocných pravděpodobně značně zvýšeny. Nemocní se sníženou aktivitou CYP2C9 musí být léčeni s opatrností. Nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly mezi staršími osobami černošské a bělošské populace v oblasti PK parametrů celekoxibu.

Plazmatická koncentrace celekoxibu je u starších žen (>65 let) zvýšena asi o 100%. U nemocných s mírným stupněm jaterní nedostatečnosti se objevil průměrný nárůst C_{max} celekoxibu o 53% a AUC o 26% v porovnání se subjekty s normální funkcí jater. Odpovídající hodnoty u nemocných se středním stupněm jaterní nedostatečnosti byly 41%, resp. 146%. Metabolická kapacita u nemocných s mírným až středním stupněm jaterního selhání nejlépe korelovala s jejich hodnotami albuminu. U nemocných se středním stupněm jaterní nedostatečnosti (sérový albumin 25-35 g/l) by měla být léčba zahájena s polovinou doporučené dávky. Studie nebyly prováděny u nemocných se závažnou jaterní nedostatečností (sérový albumin pod 25 g/l) a v této skupině nemocných je celekoxib kontraindikován.

Je jen málo zkušeností s celekoxibem u ledvinné nedostatečnosti. Farmakokinetika celekoxibu u nemocných s ledvinnou nedostatečností nebyla studována, nepředpokládá se však, že by u těchto nemocných byla výrazně změněna. Při léčbě nemocných s ledvinnou nedostatečností je tudíž nutná obezřetnost. Léčba u nemocných se závažnou ledvinnou nedostatečností je kontraindikována.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Konvenční studie na embryo-fetální toxicitu ukázaly na dávce závislý výskyt diafragmatické hernie u potkaních plodů a kardiovaskulární malformace u králičích plodů v dávkách přibližně 5x (potkan) a 3x (králík) vyšších než maximální doporučená denní dávka u člověka (400 mg). Diafragmatické hernie byly též pozorovány v peri- a postnatálních studiích toxicity na potkanech, které zahrnovaly

expozici během periody organogeneze. V této posledně zmíněné studii, při nejnižší systémové expozici, kdy se tato anomálie vyskytla pouze u jednoho zvířete, činila odhadovaná hranice trojnásobek maximální doporučené denní dávky pro člověka.

V pokusech na zvířatech expozice celekoxibu ve stádiu časného embryonálního vývoje působila pre- a postimplantační ztráty. Tyto účinky lze předpokládat na základě inhibice syntézy prostaglandinů.

Celekoxib byl vylučován do mléka potkanů. V peri- a postnatálních studiích na potkanech byla pozorována toxicita pro mláďata.

Preklinická data založená na konvenčních studiích toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a karcinogenity, neprokázala zvláštní riziko pro člověka, s výjimkou rizik zmiňovaných v jiných oddílech Souhrnu údajů o přípravku. V rámci dvouleté studie zabývající se toxicitou byl u samců potkanů pozorován nárůst neadrenální trombózy při vysokých dávkách.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Tobolky 100 mg obsahují monohydrát laktosy, natrium-lauryl-sulfát, povidon, sodnou sůl kroskarmelosy a magnesium-stearát.
Plášť tobolek obsahuje želatinu, oxid titaničitý E171, modrý inkoust obsahující indigokarmín.

Tobolky 200 mg obsahují monohydrát laktosy, natrium-lauryl-sulfát, povidon, sodnou sůl kroskarmelosy a magnesium-stearát.
Plášť tobolek obsahuje želatinu, oxid titaničitý E171, zlatý inkoust obsahující oxid železitý.

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Při teplotě do 30°C.

6.5. Druh a velikost balení

Blistr (Al/ bezbarvý PVC), krabička.
Balení 10, 20, 30, 50, 60 a 100 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Návod k použití přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

{Název a adresa}

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

PŘÍLOHA IV
PODMÍNKY ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Opatření pro další sledování přípravku ze strany držitele rozhodnutí o registraci

Na základě žádosti výboru CHMP souhlasil držitel rozhodnutí o registraci s tím, že v rámci dalšího sledování učiní níže uvedená opatření:

Oblast	Popis
Klinický aspekt 1	Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje, že provede globální kardiovaskulární studii za účelem potvrzení dlouhodobé kardiovaskulární bezpečnosti celecoxibu. Držitel rozhodnutí o registraci se dále zavazuje, že s výborem CHMP agentury EMEA bude i nadále diskutovat design studie.
Klinický aspekt 2	Poskytnout analýzu spontánních hlášení o všech závažných kožních reakcích na základě analýzy údajů z databáze RegiSCAR a následně diskutovat výsledky této analýzy se zpravodajem (Rapporteur).
Klinický aspekt 3	Poskytnout plné znění závěrečné zprávy o dlouhodobých studiích APC/Pre-SAP/ADAPT, jakmile bude k dispozici. Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil s tím, že pokud nebude mít k dispozici zprávu v plném znění, poskytne místo této zprávy (těchto zpráv) publikace/rukopisy.
Klinický aspekt 4	Pokračovat v podávání hlášení o četnosti výskytu všech nežádoucích účinků, a to na základě profilu nežádoucích účinků vyvozeného z placebem kontrolovaných studií, zejména těch dlouhodobých, a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Provést změny v Souhrnu údajů o přípravku v souladu se standardními hlášeními a postupy farmakovigilance (PSUR, změna typu II v rámci MRP).
Klinický aspekt 5	Poskytovat údaje o všech probíhajících epidemiologických studiích v souladu s aktuálními informacemi o činnosti z období po registraci přípravku (například v rámci pravidelných aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) přípravku Celebrex). I nadále zpřístupňovat nově se objevující klinické a epidemiologické údaje formou publikací a, pokud je to možné, prostřednictvím vědeckých kongresů. Závěrečné zprávy ze studií budou poskytnuty příslušným národním institucím, jakmile budou k dispozici.