

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÝCH FORIEM, SÍL LIEKOV, CESTY PODANIA A
DRŽITELOV ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII V CLENSKÝCH ŠTÁTOCH A NÓRSKU A
ISLANDE**

Clenský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Vymyslený názov	Sila	Lieková forma	Cesta podania
Rakúsko	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Vieden Rakúsko	Celebrex	100 mg	kapsuly	perorálne
Rakúsko	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Vieden Rakúsko	Celebrex	200 mg	kapsuly	perorálne
Rakúsko	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Vieden Rakúsko	Solexa	100 mg	kapsuly	perorálne
Rakúsko	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Vieden Rakúsko	Solexa	200 mg	kapsuly	perorálne
Belgicko	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgicko	Celebrex	100 mg	kapsuly	perorálne
Belgicko	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgicko	Celebrex	200 mg	kapsuly	perorálne
Belgicko	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgicko	Solexa	100 mg	kapsuly	perorálne

Clenský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Vymyslený názov	Sila	Lieková forma	Cesta podania
Belgicko	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgicko	Solexa	200 mg	kapsuly	perorálne
Cyprus	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Cyprus	Celebrex	100 mg	kapsuly	perorálne
Cyprus	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Cyprus	Celebrex	200 mg	kapsuly	perorálne
Ceská republika	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Velká Británie	Celebrex	100 mg	kapsuly	perorálne
Ceská republika	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Velká Británie	Celebrex	200 mg	kapsuly	perorálne
Dánsko	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dánsko	Celebra	100 mg	kapsuly	perorálne

Clenský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Vymyslený názov	Sila	Lieková forma	Cesta podania
Dánsko	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dánsko	Celebra	200 mg	kapsuly	perorálne
Dánsko	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dánsko	Solexa	100 mg	kapsuly	perorálne
Dánsko	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dánsko	Solexa	200 mg	kapsuly	perorálne
Estónsko	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Talin Estónsko	Celebrex	100 mg	kapsuly	perorálne
Estónsko	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Talin Estónsko	Celebrex	200 mg	kapsuly	perorálne
Fínsko	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Celebra	100 mg	kapsuly	perorálne
Fínsko	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Celebra	200 mg	kapsuly	perorálne

Clenský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Vymyslený názov	Sila	Lieková forma	Cesta podania
Fínsko	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Solexa	100 mg	kapsuly	perorálne
Fínsko	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Solexa	200 mg	kapsuly	perorálne
Francúzsko	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paríž Cedex 14 Francúzsko	Celebrex	100 mg	kapsuly	perorálne
Francúzsko	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paríž Cedex 14 Francúzsko	Celebrex	200 mg	kapsuly	perorálne
Francúzsko	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paríž Cedex 14 Francúzsko	Solexa	100 mg	kapsuly	perorálne
Francúzsko	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paríž Cedex 14 Francúzsko	Solexa	200 mg	kapsuly	perorálne
Nemecko	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Nemecko	Celebra	200 mg	kapsuly	perorálne

Clenský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Vymyslený názov	Sila	Lieková forma	Cesta podania
Nemecko	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Nemecko	Celebra	100 mg	kapsuly	perorálne
Nemecko	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Nemecko	Celebrex	200 mg	kapsuly	perorálne
Nemecko	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Nemecko	Celebrex	100 mg	kapsuly	perorálne
Grécko	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Atény Grécko	Celebrex	100 mg	kapsuly	perorálne
Grécko	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Atény Grécko	Celebrex	200 mg	kapsuly	perorálne
Grécko	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Atény Grécko	Aclarex	100 mg	kapsuly	perorálne
Grécko	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Atény Grécko	Aclarex	200 mg	kapsuly	perorálne

Clenský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Vymyslený názov	Sila	Lieková forma	Cesta podania
Mad arsko	Pfizer Kft. Alkotás utca 53. MOM Park "F" Épület H-1123 Budapešt Mad arsko	Celebrex	200 mg	kapsuly	perorálne
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dánsko	Celebra	100 mg	kapsuly	perorálne
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dánsko	Celebra	200 mg	kapsuly	perorálne
Írsko	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Írsko	Celebrex	100 mg	kapsuly	perorálne
Írsko	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Írsko	Celebrex	200 mg	kapsuly	perorálne
Írsko	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Írsko	Solexa	100 mg	kapsuly	perorálne
Írsko	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Írsko	Solexa	200 mg	kapsuly	perorálne

Clenský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Vymyslený názov	Sila	Lieková forma	Cesta podania
Taliansko	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Miláno Taliansko	Artilog	100 mg	kapsuly	perorálne
Taliansko	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Miláno Taliansko	Artilog	200 mg	kapsuly	perorálne
Taliansko	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Miláno Taliansko	Artrid	100 mg	kapsuly	perorálne
Taliansko	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Miláno Taliansko	Artrid	200 mg	kapsuly	perorálne
Taliansko	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Taliansko	Solexa	100 mg	kapsuly	perorálne
Taliansko	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Taliansko	Solexa	200 mg	kapsuly	perorálne
Taliansko	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Miláno Taliansko	Celebrex	100 mg	kapsuly	perorálne

Clenský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Vymyslený názov	Sila	Lieková forma	Cesta podania
Taliansko	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Miláno Taliansko	Celebrex	200 mg	kapsuly	perorálne
Lotyšsko	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Veľká Británia	Celebrex	100 mg	kapsuly	perorálne
Lotyšsko	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Veľká Británia	Celebrex	200 mg	kapsuly	perorálne
Litva	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Litva	Celebrex	100 mg	kapsuly	perorálne
Litva	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Litva	Celebrex	200 mg	kapsuly	perorálne
Luxembursko	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgicko	Celebrex	100 mg	kapsuly	perorálne

Clenský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Vymyslený názov	Sila	Lieková forma	Cesta podania
Luxembursko	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgicko	Celebrex	200 mg	kapsuly	perorálne
Luxembursko	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgicko	Solexa	100 mg	kapsuly	perorálne
Luxembursko	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgicko	Solexa	200 mg	kapsuly	perorálne
Malta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Atény Grécko	Celebrex	100 mg	kapsuly	perorálne
Malta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Atény Grécko	Celebrex	200 mg	kapsuly	perorálne
Nórsko	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Nórsko	Celebra	100 mg	kapsuly	perorálne
Nórsko	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Nórsko	Celebra	200 mg	kapsuly	perorálne

Clenský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Vymyslený názov	Sila	Lieková forma	Cesta podania
Polsko	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Veľká Británia	Celebrex	100 mg	kapsuly	perorálne
Polsko	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Veľká Británia	Celebrex	200 mg	kapsuly	perorálne
Portugalsko	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugalsko	Celebrex	100 mg	kapsuly	perorálne
Portugalsko	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugalsko	Celebrex	200 mg	kapsuly	perorálne
Portugalsko	Lab. Medinfar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugalsko	Solexa	100 mg	kapsuly	perorálne
Portugalsko	Lab. Medinfar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugalsko	Solexa	200 mg	kapsuly	perorálne

Clenský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Vymyslený názov	Sila	Lieková forma	Cesta podania
Slovenská republika	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Veľká Británia	Celebrex	100 mg	kapsuly	perorálne
Slovenská republika	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Veľká Británia	Celebrex	200 mg	kapsuly	perorálne
Slovinsko	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luxembursko	Celebrex	100 mg	kapsuly	perorálne
Slovinsko	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luxembursko	Celebrex	200 mg	kapsuly	perorálne
Španielsko	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Španielsko	Celebrex	100 mg	kapsuly	perorálne
Španielsko	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Španielsko	Artilog	100 mg	kapsuly	perorálne

Clenský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Vymyslený názov	Sila	Lieková forma	Cesta podania
Španielsko	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Španielsko	Celebrex	200 mg	kapsuly	perorálne
Španielsko	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Španielsko	Artilog	200 mg	kapsuly	perorálne
Švédsko	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švédsko	Celebra	100 mg	kapsuly	perorálne
Švédsko	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švédsko	Celebra	200 mg	kapsuly	perorálne
Švédsko	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švédsko	Solexa	100 mg	kapsuly	perorálne
Švédsko	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švédsko	Solexa	200 mg	kapsuly	perorálne

Clenský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Vymyslený názov	Sila	Lieková forma	Cesta podania
Švédsko	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švédsko	Celora	100 mg	kapsuly	perorálne
Švédsko	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švédsko	Celora	200 mg	kapsuly	perorálne
Švédsko	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švédsko	Aclarix	100 mg	kapsuly	perorálne
Švédsko	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Švédsko	Aclarix	200 mg	kapsuly	perorálne
Holandsko	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Holandsko	Celebrex	100 mg	kapsuly	perorálne
Holandsko	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Holandsko	Celebrex	200 mg	kapsuly	perorálne

Clenský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Vymyslený názov	Sila	Lieková forma	Cesta podania
Holandsko	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Holandsko	Solexa	100 mg	kapsuly	perorálne
Holandsko	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Holandsko	Solexa	200 mg	kapsuly	perorálne
Velká Británie	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Velká Británie	Celebrex	100 mg	kapsuly	perorálne
Velká Británie	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Velká Británie	Celebrex	200 mg	kapsuly	perorálne
Velká Británie	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Velká Británie	Solexa	100 mg	kapsuly	perorálne
Velká Británie	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Velká Británie	Solexa	200 mg	kapsuly	perorálne

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNKOV V SÚHRNE
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU A V PÍSOMNEJ INFORMÁCII PRE
POUŽÍVATELOV PREDLOŽENÝCH AGENTÚROU EMEA**

VEDECKÉ ZÁVERY K ZMENÁM A DOPLNKOM V ROZHODNUTÍ O REGISTRÁCI

V septembri 2004 informoval držiteľ rozhodnutia o registrácii rofekoxibu (selektívny COX-2 inhibítor) agentúru EMEA, že nové údaje o rofekoxibe z klinickej štúdie APPROVe odhalili riziko trombotických kardiovaskulárnych (KV) príhod. Tieto údaje viedli k tomu, že liek Vioxx (rofekoxib) bol držiteľom rozhodnutia o registrácii 30. septembra 2004 stiahnutý z celosvetového trhu a vznikli otázky týkajúce sa kardiovaskulárnej bezpečnosti ostatných inhibítorov COX-2.

Po diskusii na plenárnom zasadaní CHMP v októbri 2004 odporučila Európska komisia, aby táto problematika verejného zdravia týkajúca sa všetkých aspektov kardiovaskulárnej bezpečnosti, vrátane trombotických a kardio renálnych príhod, bola predmetom arbitrážneho konania Spolocenstva podľa článku 31 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnkov vzhľadom na decentralne registrované lieky s obsahom celekoxibu, etorikoxibu a lumirakoxibu a predmetom preskúmania podľa článku 18 nariadenia Rady (EHS) č. 2309/93 v znení zmien a doplnkov vzhľadom na centrálnne registrované lieky s obsahom celekoxibu (Onsenal), parekoxibu (Dynastat/Rayzon) a valdekokoxibu (Bextra/Valdyn). Arbitrážne konanie sa začalo v novembri 2004.

Na zasadaní CHMP vo februári 2005 prebehla diskusia o kardiovaskulárnej bezpečnosti. CHMP súhlasila, že je potrebné urgentné bezpečnostné obmedzenie (Urgent Safety Restriction, USR) týkajúce sa kardiovaskulárnej bezpečnosti na zavedenie nových kontraindikácií a zdôraznenie upozornení a informácií o nežiaducich účinkoch v SPC. Práce na vypracovaní obmedzení USR sa začali 16. februára 2005 a skončili 17. februára 2005.

Úrad FDA (Úrad pre kontrolu potravín a liekov) a agentúra EMEA požiadali 7. apríla 2005 firmu Pfizer, aby dobrovoľne stiahla liek Bextra (valdekokoxib) z trhu. Firma Pfizer súhlasila s pozastavením predaja a marketingu výrobku Bextra na celom svete počas rokovania o nepriaznivom pomere rizika a prínosu vzhľadom na údaje o závažných kožných reakciách.

Firma Pfizer predložila na rokovaní 20. apríla 2005 údaje o závažných kožných reakciách pri liečbe valdekokoxibom.

Na žiadosť Európskej komisie sa rozsah prebiehajúcej revízie tejto liekovej skupiny rozšíril popri aspektoch kardiovaskulárnej bezpečnosti aj na posúdenie závažných kožných reakcií.

V case od novembra 2004 do júna 2005 držiteľ rozhodnutia o registrácii predložil výboru CHMP na zasadaniach, konaných v dňoch 18. januára 2005, 15. februára 2005 a 25. mája 2005 ústne vysvetlenie o kardiovaskulárnej a kožnej bezpečnosti celekoxibu.

CHMP dospela 23. júna 2005 k záveru, že

- na základe ďalšieho vyhodnotenia:
 - nových údajov o rofekoxibe získaných v klinickej štúdií APPROVe, v ktorej bolo zistené riziko trombotických KV príhod,
 - údajov o celekoxibe, uvedených v štúdií APC, ktoré poukazujú na zvýšené riziko závažných KV príhod v závislosti od dávky lieku,
 - údajov o valdekokoxibe a parekoxibe uvedených v štúdiách CABG (Coronary Artery Bypass Graft) a CABG II, ktoré preukázali zvýšený počet závažných KV tromboembolických príhod v ramene liečby parekoxibom/valdekokoxibom v porovnaní so skupinou pacientov liečených placebom,
 - údajov o etorikoxibe v štúdií EDGE a zlúčených analýz ďalších klinických štúdií, ktoré poukazujú na súvislosť s vyšším trombotickým rizikom než má naproxén,
 - údajov o lumirakoxibe v štúdií Target, ktoré poukazujú na malý vzostup výskytu trombotických príhod (najmä infarktu myokardu) v porovnaní s naproxénom,
- všetky dostupné údaje ukazujú zvýšené riziko KV nežiaducich reakcií na COX-2 inhibítory ako

skupinu. CHMP súhlasila s tým, že existuje súvislosť medzi trvaním liečby a požitou dávkou a pravdepodobnosťou výskytu KV reakcie.

- Na základe vyhodnotenia údajov o závažných kožných reakciách sa v klinických štúdiách a počas sledovania po uvedení lieku na trh preukázalo, že pri užívaní celecoxibu sa veľmi zriedkavo vyskytli závažné kožné reakcie. Analýzy spojené s týmito štúdiami odhalili niekoľko rizikových faktorov súvisiacich s výskytom spomínaných závažných kožných reakcií pri používaní celecoxibu.

CHMP potvrdila zmeny a doplnenia písomnej informácie o lieku, ktoré už boli uskutočnené prostredníctvom zmeny typu II schválenej v máji 2005 na základe februárových urgentných bezpečnostných obmedzení a požadoval ďalšie zmeny.

Zmeny v písomnej informácii o lieku súvisiace s KV je možno zhrnúť nasledovne:

- prídanie upozornenia, že rozhodnutie o predpísaní selektívneho COX-2 inhibítora má byť podložené zhodnotením celkového rizika pre individuálneho pacienta,
- doplnenie upozornenia, že predpisujúci lekár má použiť najnižšiu účinnú dávku v čo najkratšom trvaní liečby a že potreba úľavy od bolesti sa má u pacienta často prehodnocovať.
- doplnenie kontraindikácií o *potvrdená ischemická choroba srdca a/alebo cerebrovaskulárne ochorenie a ochorenie periférnych artérií*,
- doplnenie stručných údajov o KV nálezoch v štúdiách PreSAP (Efficacy and safety of celecoxib (SC-58635) in the prevention of colorectal sporadic adenomatous polyps = Účinnosť a bezpečnosť celecoxibu (SC-58635) v prevencii sporadických kolorektálnych adenomatózných polypov) a APC (Prevention of sporadic colorectal adenomas with celecoxib = Prevencia sporadických kolorektálnych adenómov celecoxibom); zahrnutie dôraznejších informácií týkajúcich sa rizikových KV skupín,
- prídanie upozornenia pre pacientov s rizikovými faktormi srdcových chorôb, ako sú vysoký krvný tlak, hyperlipidémia (vysoké hladiny cholesterolu), cukrovka a fajčenie,
- prídanie upozornenia pre predpisujúcich lekárov, aby zvažili ukončenie liečby, ak sa u pacientov počas liečby zhoršia uvedené funkcie orgánových systémov,
- doplnenie upozornenia pre predpisujúcich lekárov, aby boli opatrní pri predpisovaní NSAID v kombinácii s inhibítormi ACE alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II.

Zmeny v písomnej informácii o lieku súvisiace so závažnými kožnými nežiaducimi reakciami (SCAR) je možno zhrnúť nasledovne:

- prídanie upozornenia, že kožné reakcie vo väčšine prípadov nastupujú počas prvého mesiaca liečby,
- prídanie upozornenia pre pacientov s anamnézou liekovej alergie,
- prídanie dôrazného upozornenia, že pri používaní celecoxibu sa vyskytli fatálne kožné reakcie,
- prídanie podrobného opisu prvých príznakov kožných reakcií, ktoré vedú k ukončeniu liečby.

ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNKOV V ROZHODNUTÍ O REGISTRÁCI

Vzhľadom na to CHMP

- sa vyjadrila, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich celecoxib vo schválených indikáciách zostáva priaznivý a rozhodnutie o registrácii má zostať nadalej v platnosti podľa revidovaného Súhrnu charakteristických vlastností lieku (pripojeného v prílohe III stanoviska CHMP),
- dospela k záveru, že kardiovaskulárna bezpečnosť a závažné kožné reakcie majú byť nadalej starostlivo sledované a vyhodnocované,
- odporučila vypracovanie dlhodobej štúdie zameranej na bezpečnosť celecoxibu v porovnaní s neselektívnymi nesteroidovými antiflogistikami (NSAID)
- odporučila opatrenia na ďalšie sledovanie bezpečnosti celecoxibu.

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Poznámka: Tento súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) bol priložený k rozhodnutiu Komisie o článku 31 týkajúceho sa predloženia návrhu o celecoxib, ktorý obsahuje lieky. Jeho znenie bolo v tom case platné.

Po schválení rozhodnutia Komisie príslušné orgány členského štátu podl a požiadaviek zaktualizujú informácie o lieku. Z tohto dôvodu nemusí tento súhrn charakteristických vlastností lieku byť textom, ktorý je platný v súčasnosti.

1. NÁZOV LIEKU

{VYMYSLENÝ NÁZOV, pozri Annex I} 100 mg tvrdá kapsula
{VYMYSLENÝ NÁZOV, pozri Annex I} 200 mg tvrdá kapsula

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 100 mg alebo 200 mg celecoxibu.
Pomocné látky, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Nepriehľadná biela kapsula s dvoma modrými pruhmi označená nápisom 7767 a 100 {VYMYSLENÝ NÁZOV} 100 mg.

Nepriehľadná biela kapsula s dvoma zlatými pruhmi označená nápisom 7767 a 200 {VYMYSLENÝ NÁZOV} 200 mg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická úľava pri liečbe osteoartrózy alebo reumatoidnej artritídy.

Rozhodnutie predpísať selektívny COX-2 inhibítor musí byť podložené zhodnotením celkového rizika pre individuálneho pacienta (pozri časti 4.3, 4.4)

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Keďže kardiovaskulárne riziko celecoxibu sa môže zvyšovať s dávkou a trvaním liečby, dĺžka liečby má byť čo možno najkratšia a má sa použiť najnižšia účinná denná dávka. Pacientova potreba úľavy od príznakov a jeho odpoveď na liečbu sa musia pravidelne prehodnocovať, zvlášť u pacientov s osteoartrózou (4.3, 4.4, 4.8 a 5.1).

Osteoartróza: Obvyklá odporúčaná denná dávka je 200 mg užívaná raz denne alebo v dvoch rozdelených dávkach. U niektorých pacientov s nedostatočnou úľavou od symptómov môže zvýšená dávka 200 mg dvakrát denne zvýšiť účinnosť. V prípade, že sa po dvoch týždňoch nezvýši terapeutický prínos liečby, majú sa zvážiť iné terapeutické možnosti.

Reumatoidná artritída: Odporúčaná úvodná denná dávka je 200 mg užívaná v dvoch rozdelených dávkach. Dávka sa môže neskôr podľa potreby zvýšiť na 200 mg dvakrát denne. V prípade, že sa po dvoch týždňoch nezvýši terapeutický prínos liečby, majú sa zvážiť iné terapeutické možnosti.

Maximálna odporúčaná denná dávka je 400 mg pre obidve indikácie.

{VYMYSLENÝ NÁZOV} sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Starší ľudia (> 65 rokov): Tak ako u mladších dospelých, má sa použiť úvodná dávka 200 mg na deň. Dávka sa môže neskôr podľa potreby zvýšiť na 200 mg dvakrát denne. Obzvlášť opatrne sa má postupovať u starších ľudí s telesnou hmotnosťou menšou ako 50 kg. (pozri 4.4 a 5.2)

Poškodenie funkcie pečene: U pacientov s preukázaným stredne ťažkým poškodením funkcie pečene s hodnotou sérového albumínu 25 – 35 g/l sa má liečba začať polovicou odporúčanej dávky. Skúsenosti u týchto pacientov sú obmedzené na cirhotických pacientov (pozri 4.3, 4.4 a 5.2).

Poškodenie funkcie obličiek: Skúsenosti s celekoxibom u pacientov s miernym alebo stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek sú obmedzené, preto musia byť títo pacienti liečení s opatrnosťou (pozri 4.3, 4.4 a 5.2).

Deti: Celekoxib nie je určený na použitie u detí.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok v anamnéze (pozri 6.1).

Známa precitlivenosť na sulfonamidy.

Aktívny peptický vred alebo gastrointestinálne (GI) krvácanie.

Pacienti, u ktorých sa vyskytla astma, akútna rinitída, nosové polypy, angioneurotický edém, urtikária alebo iné reakcie podobné alergii po podaní kyseliny acetylsalicylovej alebo nesteroidových antiflogistík (NSAIDs) vrátane inhibítorov COX-2 (cyklooxygenázy-2).

V gravidite a u žien vo fertilnom veku, ak nepoužívajú účinnú antikoncepcnú metódu (pozri 4.5). Ukázalo sa, že celekoxib spôsobil malformácie u dvoch študovaných druhov zvierat (pozri 4.6 a 5.3). Nie je známe potenciálne riziko v tehotenstve u ľudí, ale nemožno ho vylúčiť.

Dojčenie (pozri 4.6 a 5.3).

Tažká porucha funkcie pečene (sérový albumín < 25 g/l alebo Child-Pughovo skóre = 10).

Pacienti s poškodením funkcie obličiek s odhadovaným renálnym klírensom kreatinínu < 30 ml/min.

Zápalové ochorenie ciev.

Kongestívne srdcové zlyhanie (NYHA II-IV).

Potvrdená ischemická choroba srdca, ochorenie periférnych artérií a/alebo cerebrovaskulárne ochorenie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov liečených celekoxibom sa vyskytli komplikácie v hornej časti gastrointestinálneho traktu [perforácie, vredy alebo krvácanie (PUBs)], niektoré z nich so smrteľným zakončením. Opatrnosť sa odporúča pri liečbe pacientov s vysokým rizikom vývoja gastrointestinálnych komplikácií pri NSAIDs: u starších ľudí, pacientov užívajúcich súčasne akékoľvek iné NSAIDs alebo kyselinu acetylsalicylovú alebo u pacientov s predošlou anamnézou gastrointestinálneho ochorenia, ako je vred či GI krvácanie.

K ďalšiemu zvýšeniu rizika gastrointestinálnych nežiaducich účinkov pre celekoxib (gastrointestinálne ulcerácie alebo iné gastrointestinálne komplikácie) dochádza, keď sa celekoxib podáva súčasne s kyselinou acetylsalicylovou (aj v nízkych dávkach). Významný rozdiel v GI bezpečnosti medzi liečbou selektívnymi COX-2 inhibítormi + kyselinou acetylsalicylovou vs. NSAIDs + kyselinou acetylsalicylovou nebol v dlhodobých klinických štúdiách preukázaný (pozri 5.1).

Zvýšený počet závažných kardiovaskulárnych príhod, najmä infarktu myokardu, sa vyskytol v dlhodobej placebom kontrolovanej štúdií u jedincov so sporadickými adenomatóznymi polypmi,

ktorí boli liečení celekoxibom v dávkach 200 mg dvakrát denne a 400 mg dvakrát denne v porovnaní s placebom (pozri 5.1)

Keď že kardiovaskulárne riziko celekoxibu sa môže zvyšovať s dávkou a trvaním liečby, dĺžka liečby má byť čo možno najkratšia a má sa použiť najnižšia účinná denná dávka. Pacientova potreba úľavy od príznakov a jeho odpoveď na liečbu sa musia pravidelne prehodnocovať, zvlášť u pacientov s osteoartrózou (4.2, 4.3, 4.8 a 5.1).

Pacienti s významnými rizikovými faktormi vzniku kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie) majú byť liečení celekoxibom až po starostlivom zvážení (pozri 5.1).

COX-2 selektívne inhibítory nie sú náhradou kyseliny acetylsalicylovej v profylaxii tromboembolickej kardiovaskulárnej choroby, pretože nemajú vplyv na krvné doštičky. Preto sa antitrombocytárna liečba nemá ukončiť (pozri časť 5.1).

Ako pri iných liekoch, o ktorých je známe, že inhibujú syntézu prostaglandínov, sa aj u pacientov užívajúcich celekoxib pozorovala retencia tekutín a edémy. Preto sa celekoxib musí používať s opatrnosťou u pacientov s anamnézou srdcového zlyhávania, s poruchou funkcie ľavej komory srdca alebo s hypertenziou a u pacientov s už prítomnými edémami z inej príčiny, pretože inhibícia syntézy prostaglandínov môže viesť k zhoršeniu funkcie obličiek a k retencii tekutín. Opatrnosť sa tiež vyžaduje u pacientov užívajúcich diuretiká alebo s iným rizikom hypovolémie.

Zmenená funkcia obličiek alebo pečene a najmä srdcová dysfunkcia sú oveľa pravdepodobnejšie u starších ľudí, a preto musia byť títo pacienti pod zodpovedajúcim lekárskeym dohľadom. V klinickom skúšaní celekoxib preukazoval podobné účinky na obličky ako nesteroidové antiflogistiká použité ako komparátor.

Ak počas liečby dôjde u pacienta k zhoršeniu ktorejkoľvek z vyššie uvedených funkcií orgánových systémov, majú sa vykonať potrebné opatrenia a má sa zvážiť ukončenie liečby celekoxibom.

Celekoxib inhibuje enzým CYP2D6. Hoci nie je silným inhibítorom tohto enzýmu, u individuálne dávkovo titrovaných liekov, ktoré sú metabolizované enzýmom CYP2D6, môže byť nutná redukcia dávky (pozri 4.5).

Pacienti, o ktorých sa vie, že majú nízku aktivitu CYP2C9, musia byť liečení s opatrnosťou (pozri 5.2).

Závažné kožné reakcie, niektoré z nich fatálne, vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevens-Johnsonovho syndrómu a toxického epidermálneho nekrolýzy boli hlásené veľmi zriedkavo v spojitosti s používaním celekoxibu (pozri 4.8). Zdá sa, že najvyššie riziko týchto reakcií je u pacientov na začiatku liečby, vo väčšine prípadov nastupuje reakcia počas prvého mesiaca liečby. Závažné reakcie z precitlivosti (anafylaxia a angioedém) boli hlásené u pacientov užívajúcich celekoxib (pozri 4.8). Zvýšené riziko závažných kožných reakcií alebo riziko reakcií z precitlivosti môžu mať pacienti s anamnézou alergie na sulfonamidy alebo alergie na akýkoľvek liek (pozri 4.3). Celekoxib sa musí vysadiť pri prvom príznaku precitlivosti. Pri prvom objavení sa kožnej vyrážky, slizničných lézií alebo akéhokoli iného príznaku precitlivosti sa má liečba celekoxibom ukončiť.

Celekoxib môže maskovať horúčku a iné príznaky zápalu.

Závažné príhody krvácania sa vyskytli u pacientov so súbežnou liečbou warfarínom. Opatrne sa má postupovať pri kombinovaní celekoxibu s warfarínom a inými perorálnymi antikoagulantami (pozri 4.5).

{VYMYSLNÝ NÁZOV} 100 mg a 200 mg tvrdé kapsuly obsahujú laktózu (149,7 mg resp. 49,8 mg). Pacienti so zriedkavými vrodenými problémami galaktózovej intolerancie, s Lapp deficitom laktázy alebo s glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú tento liek užívať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Antikoagulačná aktivita sa musí monitorovať, obzvlášť počas prvých dní po začatí liečby celekoxibom alebo pri zmenách dávky celekoxibu, u pacientov užívajúcich warfarín alebo iné antikoagulanty, pretože takíto pacienti majú zvýšené riziko krvácajúcich komplikácií. Preto sa musí pacientom užívajúcim perorálne antikoagulanty starostlivo monitorovať ich protrombínový čas INR, obzvlášť počas prvých dní po začatí liečby celekoxibom alebo pri zmenách dávky celekoxibu (pozri 4.4). Boli hlásené príhody krvácania, niektoré z nich smrteľné, v súvislosti s predĺžením protrombínového času u pacientov, najmä u starších ľudí, užívajúcich celekoxib súčasne s warfarínom.

NSAIDs môžu znižovať účinok diuretík a antihypertenzív. Tak ako pri NSAIDs, riziko akútnej renálnej insuficiencie, ktorá je zvyčajne reverzibilná, môže byť zvýšené u niektorých pacientov s poruchou funkcie obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti), keď sa ACE inhibítory alebo antagonisti receptorov pre angiotenzín II podávajú v kombinácii s NSAIDs vrátane celekoxibu. Preto sa má táto kombinácia podávať s opatrnosťou, obzvlášť u starších ľudí. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zväžiť monitorovanie obličkových funkcií po zahájení sprievodnej liečby, ako aj ďalej v pravidelných intervaloch.

Súbežné podávanie NSAIDs a cyklosporínu alebo takrolímu pravdepodobne zvyšuje nefrotoxický účinok cyklosporínu a takrolímu. Pri súbežnom podávaní celekoxibu a niektorého z týchto liekov sa musí monitorovať renálna funkcia.

Celekoxib sa môže používať s nízkymi dávkami kyseliny acetylsalicylovej, ale nie je náhradou kyseliny acetylsalicylovej v kardiovaskulárnej profylaxii. V predložených štúdiách, tak ako pri iných NSAIDs, sa zvýšené riziko gastrointestinálnej ulcerácie alebo iných gastrointestinálnych komplikácií ukázalo pri súčasnom podávaní celekoxibu s kyselinou acetylsalicylovou v nízkych dávkach v porovnaní s používaním samotného celekoxibu (pozri 5.1).

Farmakokinetické interakcie

Účinky celekoxibu na iné lieky

Celekoxib je inhibítor CYP2D6. Počas liečby celekoxibom bola priemerná plazmatická koncentrácia CYP2D6 substrátu dextrometorfánu zvýšená o 136 %. Plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú substrátmi pre tento enzým, sa môžu zvýšiť, ak sa súčasne používa celekoxib. Lieky metabolizované CYP2D6 sú napríklad antidepresíva (tricyklické aj SSRI), neuroleptiká, antiarytmiká, atď. Dávka individuálne dávkovo titrovaných substrátov CYP2D6 si môže vyžadovať zníženie po začatí liečby celekoxibom alebo zvýšenie po ukončení liečby celekoxibom.

In vitro štúdie preukázali určitý potenciál celekoxibu inhibovať metabolizmus katalyzovaný CYP2C19. Klinický význam tohto *in vitro* nálezu je nejasný. Lieky, ktoré sú metabolizované CYP2C19, sú napríklad diazepam, citalopram a imipramín.

V interakčnej štúdií celekoxib nemal klinicky významné účinky na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (1 mg norethisterónu / 35 µg etinylestradiolu).

Celekoxib neovplyvňuje farmakokinetiku tolbutamidu (substrát CYP2C9) alebo glibenklamidu v klinicky významnom rozsahu.

U pacientov s reumatoidnou artritídou nemal celekoxib štatisticky významný účinok na farmakokinetiku (plazmatický alebo renálny klírens) metotrexátu (v reumatologických dávkach). Avšak pri kombinovaní týchto dvoch liekov sa musí zväžiť adekvátne monitorovanie toxicity súvisiacej s metotrexátom.

Súčasné podávanie celekoxibu v dávke 200 mg dvakrát denne so 450 mg lítia dvakrát denne u zdravých jedincov viedlo k priemernému zvýšeniu C_{max} lítia o 16 % a AUC lítia o 18 %. Preto po zahájení alebo ukončení podávania celekoxibu je potrebné pacientov liečených lítiom starostlivo monitorovať.

Účinky iných liekov na celekoxib

Keďže celekoxib je prevažne metabolizovaný CYP2C9, u pacientov liečených flukonazolom sa má používať polovica odporúčanej dávky. Súčasné používanie celekoxibu v jednorazovej dávke 200 mg a silného inhibítora CYP2C9 flukonazolu v dávke 200 mg raz denne viedlo k priemernému zvýšeniu C_{max} celekoxibu o 60 % a zvýšenie AUC o 130 %. Súčasné používanie induktorov CYP2C9, ako sú rifampicín, karbamazepín a barbituráty, môže plazmatické koncentrácie celekoxibu znižovať.

U ketokonazolu alebo antacid nebolo ovplyvnenie farmakokinetiky celekoxibu pozorované.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku celekoxibu. Štúdie na zvieratách (potkanoch a králikoch) preukázali reprodukčnú toxicitu vrátane malformácií (pozri 4.3 a 5.3). Možnosť rizika pre ľudí v gravidite nie je známa, ale nemožno ho vylúčiť. Celekoxib, tak ako iné lieky inhibujúce syntézu prostaglandínov, môže spôsobiť inerciu maternice a predčasné uzavretie ductus arteriosus počas posledného trimestra. Celekoxib je kontraindikovaný v tehotenstve a u žien, ktoré môžu otehotnieť (pozri 4.3 a 4.5). Ak žena otehotnie počas liečby, celekoxib sa musí vysadiť.

Štúdie o vylučovaní celekoxibu do ľudského materského mlieka nie sú k dispozícii. Celekoxib sa vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov v koncentráciách podobných plazmatickým. Ženy, ktoré užívajú celekoxib nesmú dojčiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti, ktorí pri užívaní celekoxibu pociťujú závraty, vertigo alebo ospalosť, sa majú vyvarovať vedeniu vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

V kontrolovanom klinickom skúšaní bolo celekoxibom liečených približne 7 400 pacientov, z ktorých približne 2 300 užívalo celekoxib počas 1 roka alebo dlhšie. Boli hlásené nasledujúce príhody u pacientov užívajúcich celekoxib v 12-tich kontrolovaných štúdiách, ktoré zahrnali placebo a/alebo aktívne kontrolované skúšky. Uvedené vedľajšie účinky mali rovnaký alebo vyšší výskyt ako u placebo a miera vyradenia zo štúdie v dôsledku vedľajších účinkov bola 7,1 % u pacientov užívajúcich celekoxib a 6,1 % u pacientov užívajúcich placebo.

Ďalšie reakcie hlásené po uvedení lieku do obehu u viac ako 70 miliónov liečených pacientov zahŕňajú bolesti hlavy, nauzeu a artralgie, ako aj reakcie, zaradené ako veľmi zriedkavé, písané kurzívou v doleuvedenom zozname.

[Veľmi časté (> 1/10), Časté (= 1/100, < 1/10), Menej časté (= 1/1 000, < 1/100), Zriedkavé (= 1/10 000, < 1/1 000), Veľmi zriedkavé (< 1/10 000), vrátane jednotlivých hlásení]

Infekcie a nákazy

Časté: sinusitída, infekcie horných dýchacích ciest

Menej časté: infekcie močových ciest

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: anémia

Zriedkavé: leukopénia, trombocytopenia

Velmi zriedkavé: *pancytopénia*.

Poruchy imunitného systému:

Velmi zriedkavé: *závažné alergické reakcie, anafylaktický šok*

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej casté: hyperkaliémia

Psychické poruchy

Casté: nespavosť

Menej casté: *anxieta, depresia, únava*

Velmi zriedkavé: *zmätenosť, halucinácie*

Poruchy nervového systému

Casté: závraty

Menej casté: *rozmazané videnie, hypertónia, parestézie*

Zriedkavé: *ataxia, porucha chuti*

Velmi zriedkavé: *zhoršenie epilepsie, aseptická meningitída, strata chuti a stratauchu*

Poruchy ucha a vnútorného ucha

Menej casté: tinitus

Velmi zriedkavé: *zhoršenie sluchu*

Poruchy srdca

Menej casté: *infarkt myokardu*, zlyhanie srdca, palpitácie*

Cievne poruchy

Menej casté: *hypertenzia, zhoršenie existujúcej hypertenzie*

Zriedkavé: *ischemická náhla cievna mozgová príhoda**

Velmi zriedkavé: *vaskulitída*

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Casté: *faryngitída, rinitída*

Menej casté: *kašeľ, dyspnoe*

Velmi zriedkavé: *bronchospazmus*

Gastrointestinálne poruchy

Casté: *bolesti brucha, hnacka, dyspepsia, flatulencia*

Menej casté: *zápcha, grganie, gastritída, stomatitída, vracanie, zhoršenie gastrointestinálneho zápalu*

Zriedkavé: *duodenálne, žalúdočné, ezofageálne, crevné ulcerácie a ulcerácie hrubého creva, dysfágia, perforácia creva, ezofagitída, meléna*

Velmi zriedkavé: *gastrointestinálne krvácanie, akútna pankreatitída, kolitída, zhoršenie existujúcej kolitídy*.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej casté: *abnormálna funkcia pečene*

Velmi zriedkavé: *hepatitída, žltacka, zlyhanie pečene*.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Casté: vyrážka

Menej casté: *urtikária*

Zriedkavé: *alopécia, fotosenzitivita*

Velmi zriedkavé: *angioedém, exfoliatívna dermatitída, multiformný erytém, Stevens-Johnsonov syndróm, epidermálna nekrolýza*

Poruchy kostrového svalstva, spojivových tkanív a kostí

Menej časté: krce nôh

Velmi zriedkavé: *myozitída*

Poruchy obličiek a mocových ciest

Velmi zriedkavé: *akútne renálne zlyhanie, intersticiálna nefritída*

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:

Velmi zriedkavé: *porucha menštruácie*

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: periférny edém / retencia tekutín

Vyšetrenia

Menej časté: zvýšená hladina ALT a AST, zvýšený kreatinín, zvýšená hladina urey v krvi (BUN)

*V združenej analýze dvadsiatich placebom kontrolovaných štúdií s dĺžkou trvania viac ako 2 týždne až 1 rok u pacientov s osteoartrózou (OA) a reumatoidnou artritídou (RA) bol u pacientov liečených celekoxibom v dávke 200 mg alebo 400 mg denne v porovnaní s placebom častejší výskyt infarktu myokardu o 0,7 prípadov na 1 000 pacientov (Zriedkavé) a nebol prítomný zvýšený počet cievnych mozgových príhod.

Podľa predbežných údajov dvoch štúdií u pacientov s kolorektálnymi polypmi, ktorí boli liečení celekoxibom v dávke 400 mg denne (pozri časť 5.1), sa zaznamenal počas 3 rokov o 7 prípadov na 1 000 pacientov vyšší výskyt infarktu myokardu oproti placebo (Menej časté). V tých istých štúdiách sa zaznamenal vyšší výskyt jasne potvrdenej ischemickej cievnej mozgovej príhody (hemoragické cievne príhody alebo cievne príhody nejasej etiológie neboli zahrnuté) pri dennej dávke 400 mg o 0,5 prípadov na 1 000 počas 3 rokov (Zriedkavé). Výskyt všetkých cievnych mozgových príhod nevykazoval zvýšené hodnoty u celekoxibu v porovnaní s placebom.

4.9 Predávkovanie

Nie sú žiadne klinické skúsenosti s predávkovaním. Jednorazové dávky až do 1200 mg a viacnásobné dávky do 1200 mg dvakrát denne boli podávané zdravým dobrovoľníkom počas 9 dní bez klinicky významných nežiaducich účinkov. V prípade podozrenia na predávkovanie sa musí poskytnúť vhodná podporná liečebná starostlivosť, napr. vyprázdnenie obsahu žalúdka, lekársky dohľad a v prípade potreby zaviesť symptomatickú liečbu. Vzhľadom k pevnej väzbe na bielkoviny je nepravdepodobné, že liek možno účinne odstrániť z organizmu dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ATC kód: M01AH01

Celekoxib je v rozsahu klinickej dávky (200 – 400 mg denne) perorálny selektívny inhibítor cyklooxygenázy-2 (COX-2). V tomto rozsahu dávok nebola u zdravých dobrovoľníkov pozorovaná štatisticky významná inhibícia COX-1 (posudzovaná *ex vivo* ako inhibícia tvorby tromboxánu B₂ [TxB₂]).

Cyklooxygenáza je zodpovedná za tvorbu prostaglandínov. Identifikovali sa dve izoformy, COX-1 a COX-2. COX-2 je izoforma enzýmu, u ktorej sa preukázalo, že je indukovaná prozápalovými stimulmi a predpokladá sa aj jej primárna zodpovednosť za syntézu prostaglandínových mediátorov

bolesti, zápalu a horúcky. COX-2 sa zúčastňuje ovulácie, implantácie a uzatvorenia ductus arteriosus, regulovania renálnych funkcií a funkcií centrálného nervového systému (vyvolanie horúcky, vnímanie bolesti a kognitívne funkcie). Môže mať aj istú úlohu pri hojení vredov. U človeka bola izoforma COX-2 identifikovaná v tkanivách v okolí gastrických vredov, ale jej vzťah k hojeniu vredov nebol stanovený.

Rozdiel v antitrombocytarnej aktivite medzi niektorými COX-1 inhibujúcimi NSAIDs a COX-2 selektívnymi inhibítormi môže mať klinický význam u pacientov s rizikom tromboembolických reakcií. COX-2 selektívne inhibítory znižujú tvorbu systémového (a tým pravdepodobne aj endotelialného) prostacyklínu bez ovplyvnenia tromboxanu krvných doštičiek. Celecoxib je diaryl-substituovaný pyrazol, chemicky podobný iným nearylamínovým sulfonamidom (napr. tiazidy, furosemid), ktorý sa však líši od arylamínových sulfonamidov (napr. sulfametoxazol a iné sulfonamidové antibiotiká).

Na dávke závislý účinok na tvorbu TxB₂ sa pozoroval po vysokých dávkach celecoxibu. Avšak v sérii malých štúdií s viacnásobnými dávkami 600 mg celecoxibu dvakrát denne (trojnásobok najvyššej odporúčanej dávky) u zdravých jedincov nemal celecoxib žiadny účinok na agregáciu krvných doštičiek alebo čas krvácania v porovnaní s placebom.

Boli uskutočnené viaceré štúdie potvrdzujúce účinnosť a bezpečnosť v liečbe osteoartrózy a reumatoidnej artritídy. Celecoxib bol hodnotený v liečbe zápalu a bolesti pri osteoartróze kolena a bedra približne u 4 200 pacientov užívajúcich placebo alebo celecoxib počas 12 týždňov. Hodnotil sa tiež v liečbe zápalu a bolesti pri reumatoidnej artritíde približne u 2 100 pacientov užívajúcich placebo alebo celecoxib počas 24 týždňov.

Celecoxib podávaný v denných dávkach 200 mg – 400 mg poskytoval úľavu od bolesti počas 24 hodín od začiatku užívania. Bolo uskutočnených päť randomizovaných dvojito-zaslepených kontrolovaných štúdií s plánovanou endoskopiou hornej časti gastrointestinálneho traktu približne u 4 500 pacientov bez pociatočnej ulcerácie (dávkou celecoxibu 50 mg – 400 mg dvakrát denne). 12-týždňové endoskopické štúdie s celecoxibom (100 mg – 800 mg denne) boli spojené so signifikantne nižším rizikom gastroduodenálnych vredov v porovnaní s naproxenom (1 000 mg denne) a ibuprofenom (2 400 mg denne). Údaje boli v porovnaní s diklofenakom (150 mg denne) rozporné. V dvoch 12-týždňových štúdiách nebolo percento pacientov s endoskopickými gastroduodenálnymi ulceráciami preukázane odlišné medzi placebom a celecoxibom v dávkach 200 mg dvakrát denne a 400 mg dvakrát denne.

V prospektívnej dlhodobej štúdií na výsledky bezpečnosti (v trvaní 6 až 15 mesiacov, CLASS štúdia) dostávalo 5 800 pacientov s osteoartrózou a 2 200 pacientov s reumatoidnou artritídou 400 mg celecoxibu dvakrát denne (štvornásobok odporúčaných dávok pre osteoartrózu a dvojnásobok pre reumatoidnú artritídu), ibuprofen 800 mg trikrát denne alebo diklofenak 75 mg dvakrát denne (oba v terapeutických dávkach). 22 % zaradených pacientov užívalo súčasne nízku dávku kyseliny acetylsalicylovej (≤ 325 mg/den) predovšetkým ako kardiovaskulárnu profylaxiu. V hlavnom konečnom ciele, ktorým boli komplikované vredy (definované ako gastrointestinálne krvácanie, perforácia alebo obštrukcia) nebol signifikantný rozdiel medzi celecoxibom a ibuprofenom alebo diklofenakom. Tiež v skupine s kombináciou NSAIDs nebol štatisticky významný rozdiel u komplikovaných vredov (relatívne riziko 0,77; 95 % IS 0,41 - 1,46; na základe celého trvania štúdie). Výskyt komplikovaných a symptomatických vredov, ktorý bol kombinovaným cieľom, bol signifikantne nižší v skupine s celecoxibom v porovnaní so skupinou s NSAIDs, relatívne riziko 0,66; 95 % IS 0,45 - 0,97, ale nebol signifikantný rozdiel medzi celecoxibom a diklofenakom. Pacienti užívajúci celecoxib a súčasne nízku dávku kyseliny acetylsalicylovej mali štvornásobne vyšší výskyt komplikovaných vredov v porovnaní s pacientami užívajúcimi samotný celecoxib. Výskyt klinicky signifikantných poklesov hemoglobínu (> 2 g/dl) potvrdených pri opakovanom testovaní bol signifikantne nižší u pacientov užívajúcich celecoxib v porovnaní so skupinou s NSAIDs, relatívne riziko 0,29; 95 % IS 0,17 - 0,48. Preukázane nižší výskyt týchto príhod s celecoxibom sa udržoval s alebo bez použitia kyseliny acetylsalicylovej.

Prebiehajúce klinické štúdie: K dispozícii sú predbežné informácie o bezpečnosti z troch dlhodobých

štúdií, do ktorých boli zaradení celecoxibom liečení pacienti so sporadickými adenomatóznymi polypmi alebo s predispozíciou k vyvinutiu Alzheimerovej choroby. V jednej z troch štúdií, APC (Prevention of Sporadic Colorectal Adenomas with Celecoxib = Prevencia sporadických kolorektálnych adenómov s celecoxibom), bol v závislosti od dávky zvýšený výskyt kardiovaskulárnych príhod (najmä infarktu myokardu) pri dávkach 200 mg dvakrát denne a 400 mg dvakrát denne v porovnaní s placebom. Zvýšené riziko bolo zjavné po približne 1 roku lieby. Relatívne riziko (RR) pre zložený koncový ukazovateľ (zahrňajúci úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, infarkt myokardu alebo náhlu cievnu mozgovú príhodu) bolo 3,4 (95 % IS 1,4 - 8,5) pre vyššiu dávku celecoxibu a 2,5 (95 % IS 1,0 - 6,4) pre nižšiu dávku celecoxibu v porovnaní s placebom. Absolútne riziko pre zložený koncový ukazovateľ bolo 3,0 % pre vyššiu dávku celecoxibu, 2,2 % pre nižšiu dávku celecoxibu a 0,9 % pre placebo. Predbežné údaje z ďalších dvoch dlhodobých štúdií nepreukázali signifikantný vzostup kardiovaskulárneho rizika pre celecoxib v dávke 200 mg dvakrát denne a 400 mg každý den v porovnaní s placebom. Tieto informácie sa doplnia po tom, ako budú dostupné záverečné výsledky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Celecoxib sa dobre absorbuje a dosahuje maximálne plazmatické koncentrácie približne po 2 – 3 hodinách. Podávanie s jedlom (s vysokým obsahom tukov) spomaľuje absorpciu asi o 1 hodinu.

Celecoxib sa z organizmu eliminuje predovšetkým metabolizmom. Menej ako 1 % podanej dávky sa vylučuje v nezmenenej forme mocom. Interindividuálna variabilita po expozícii celecoxibom je asi 10-násobná. V rozsahu terapeutického dávkovania vykazuje celecoxib dávkovo a casovo nezávislú farmakokinetiku. Celecoxib má pri terapeutickú plazmatickú koncentráciu asi 97 %-nú väzbu na plazmatické bielkoviny a neviaže sa prednostne na erytrocyty. Eliminacný polčas je 8 - 12 hodín. Rovnako plazmatické koncentrácie sa dosahujú približne do 5 dní lieby. Farmakologicky účinná je východzia látka. Jej hlavné metabolity nájdené v obehu nemajú detegovateľnú COX-1 ani COX-2 aktivitu.

Celecoxib sa metabolizuje v pečeni hydroxyláciou, oxidáciou a do istej miery glukuronidáciou. Prvá fáza metabolizmu je katalyzovaná hlavne CYP2C9. Tento enzým je geneticky polymorfný. Menej ako 1 % populácie vykazuje slabý metabolizmus a má enzým so zníženou aktivitou. Títo pacienti majú plazmatické koncentrácie celecoxibu pravdepodobne značne zvýšené. Pacienti, o ktorých sa vie, že majú nízku aktivitu CYP2C9, musia byť liečení s opatrnosťou.

Nezistili sa klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických parametroch celecoxibu medzi staršou americkou černoškou populáciou a belochmi.

Staršie ženy (> 65 rokov) majú plazmatickú koncentráciu celecoxibu zvýšenú približne o 100 %.

V porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene majú pacienti s miernym poškodením funkcie pečene zvýšenie C_{max} celecoxibu priemerne o 53 % a AUC priemerne o 26 %. Zodpovedajúce hodnoty u pacientov so stredne až ťažkým poškodením funkcie pečene boli 41 % a 146 %. Metabolická kapacita u pacientov s miernym až stredne až ťažkým poškodením najlepšie korelovala s hodnotami ich albumínov. U pacientov so stredne až ťažkým poškodením funkcie pečene (sérový albumín 25 - 35 g/l) sa má lieba začať polovicou odporúčanej dávky. Pacienti s ťažkým poškodením funkcie pečene (sérový albumín < 25 g/l) neboli skúmaní, a preto je celecoxib v tejto skupine pacientov kontraindikovaný.

S celecoxibom u pacientov s poškodením funkcie obličiek je len málo skúseností. Farmakokinetika celecoxibu sa neštudovala u pacientov s poškodením funkcie obličiek, významné zmeny sú však u týchto pacientov nepravdepodobné. Preto sa pri liebe pacientov s poškodením funkcie obličiek odporúča opatrnosť. Ťažké poškodenie funkcie obličiek je kontraindikáciou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Konvenčné štúdie embryofetálnej toxicity preukázali na dávke závislý výskyt diafragmatickej hernie u

potkaních plodov a kardiovaskulárnych malformácií u králičích plodov pri systémových hodnotách voľného celekoxibu približne 5-krát (potkan) a 3-krát (králik) vyšších, než sa dosahujú pri maximálnej odporúčanej dennej dávke pre človeka (400 mg). Diafragmatická hernia sa vyskytla aj v štúdiu peri- a postnatálnej toxicity u potkanov, vystavených expozícii počas obdobia organogenézy. V druhej štúdiu pri najmenšej systémovej expozícii, kedy sa táto anomália vyskytla u jedného zvierat a, bola odhadovaná hranicná hodnota v porovnaní s maximálnou odporúčanou dennou dávkou u ľudí trikrát vyššia.

U zvierat viedla expozícia celekoxibom v štádiu skorého embryonálneho vývoja ku preimplantacným a postimplantacným stratám. Predpokladá sa, že tieto účinky súvisia s inhibíciou syntézy prostaglandínov.

Celekoxib sa vylučoval do materského mlieka potkanov. V peri- a postnatálnych štúdiách u potkanov bola pozorovaná toxicita u mláďat.

Predklinické údaje založené na konvenčných štúdiách genotoxicity alebo karcinogenity nepreukázali pre ľudí žiadne osobitné riziko okrem tých, ktoré sú uvedené v iných častiach Súhrnu charakteristických vlastností lieku. V dvojročnej štúdiu toxicity sa u samcov potkanov po vysokých dávkach pozoroval vzostup neadrenálnej trombózy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kapsuly 100 mg obsahujú monohydrát laktózy, natriumlaurylsulfát, povidón K30, sodnú sol kroskarmelózy a magnéziumstearát.

Obal kapsuly obsahuje želatínu, oxid titanicitý E171.

Potlac kapsuly obsahuje hlinitý lak indigokarmínu E132.

Kapsuly 200 mg obsahujú monohydrát laktózy, natriumlaurylsulfát, povidón K30, sodnú sol kroskarmelózy a magnéziumstearát.

Obal kapsuly obsahuje želatínu, oxid titanicitý E171.

Potlac kapsuly obsahuje žltý oxid železitý E172.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priehľadné alebo nepriehľadné PVC blistre alebo hliníkové chladom tvarované blistre. Balenia obsahujú 2, 5, 6, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 10 x 10, 10 x 30, 10 x 50 kapsúl, 1 x 50 a 1 x 100 jednodávkové balenia.

6.6 Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

{Názov a adresa} *[Názov štátu v jazyku v súlade stextom, telefónne číslo, faxové číslo, e-mailová adresa alebo web stránka]*

8. REGISTRACNÉ ČÍSLO

[Bod doplní držiteľ rozhodnutia o registrácii, akonáhle bude rozhodnutie o registrácii udelené]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDLŽENIE REGISTRÁCIE

[Bod doplní držiteľ rozhodnutia o registrácii, akonáhle bude rozhodnutie o registrácii udelené alebo predĺžené]

10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU

PRÍLOHA IV
PODMIENKY ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Dalšie opatrenia držiteľ a rozhodnutia o registrácii

Na žiadosť CHMP držiteľ rozhodnutia o registrácii súhlasil predložiť ďalšie opatrenia, ktoré sú uvedené nižšie:

Oblasť	Opis
Klinická 1	Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa zaväzuje vykonať globálnu kardiovaskulárnu (KV) štúdiu, aby sa potvrdila dlhodobá KV bezpečnosť celecoxibu. Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa navyše zaväzuje pokračovať v dialógu s EMEA/CHMP v súvislosti s plánom štúdie.
Klinická 2	Predložiť analýzu spontánnych hlásení pre všetky závažné kožné reakcie na základe analýzy databázy RegiSCAR a výsledky po predložení ďalej prerokovať s raportérom.
Klinická 3	Poskytnúť úplné znenie záverečných správ k nasledujúcim dlhodobým štúdiám APC/Pre-SAP/ADAPT, keď sú k dispozícii. Keď držiteľ rozhodnutia o registrácii nemá k dispozícii úplné znenia správ zo štúdií, súhlasí s poskytnutím publikácií/rukopisov namiesto správ z týchto štúdií.
Klinická 4	Pokračovať v hlásení frekvencie výskytu všetkých nežiaducich reakcií liekov (ADR) na základe profilu nežiaducich reakcií, zostaveného podľa údajov z placebom kontrolovaných štúdií, a to najmä dlhodobých štúdií, ako aj iných skúseností získaných po uvedení lieku na trh a vykonať zmeny v SPC v súlade so štandardnými hláseniami a postupmi dohľadu nad liekmi (PSUR, zmena typu II v rámci postupu vzájomného uznávania (MRP)).
Klinická 5	Poskytovať údaje zo všetkých prebiehajúcich epidemiologických štúdií v súlade s aktuálnymi informáciami o aktivitách, ktoré sa uskutočňujú po uvedení lieku na trh (napr. v rámci PSURov pre Celebrex). Nadalej sprístupňovať nové klinické a epidemiologické údaje prostredníctvom publikácií, a ak je to možné, na vedeckých kongresoch. Záverečné správy zo štúdií budú poskytnuté agentúram, keď budú k dispozícii.