

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Onsenal 200 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 200 mg целекоксиб (*celecoxib*).

Помощни вещества: лактоза монохидрат 49,8 mg

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Бели, непрозрачни капсули с две златни ивици, маркирани с 7767 и 200

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Onsenal е показан за намаляване на броя на аденоматозните интестинални полипи при фамилна аденоматозна полипоза (ФАП), като допълнение към хирургия и допълнително ендоскопско проследяване (вж. точка 4.4).

Не е бил демонстриран ефектът на индуцираната от Onsenal редукция на полипите върху риска от интестинален карцином. (вж. точки 4.4 и 5.1)

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчаната перорална доза е две капсули от 200 mg два пъти дневно, взети с храна (вж. точка 5.2).

Обичайните медицински грижи за пациенти с ФАП трябва да бъдат продължени, докато са на целекоксиб. Максималната препоръчвана дневна доза е 800 mg.

Чернодробно увреждане: При пациенти с умерено чернодробно увреждане (серумен албумин 25-35 g/l) дневната препоръчвана доза целекоксиб трябва да бъде намалена с 50% (вж. точки 4.3 и 5.2) Необходимо е повишено внимание, тъй като липсва опит при такива пациенти с дози, по-високи от 200 mg.

Бъбречно увреждане: Опитът с целекоксиб при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане е ограничен, следователно такива пациенти трябва да бъдат лекувани с повишено внимание (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Педиатрични пациенти: Опитът с целекоксиб при пациенти с ФАП на възраст под 18 години е ограничен до единично пилотно проучване при много малка група, в която пациентите са били лекувани с целекоксиб при дози до 16 mg дневно, което отговаря на препоръчаната доза за възрастни пациенти с ФАП от 800 mg дневно (вж. точка 5.1).

Слаби CYP2C9 метаболизатори: Пациенти, за които е известно или се очаква да бъдат слаби CYP2C9 метаболизатори въз основа на определяне на генотипа или анамнеза/предишен опит с други CYP2C9 субстрати, трябва да приемат целекоксиб с повишено внимание, тъй като рискът от дозозависими нежелани реакции се увеличава.

Пациенти с алел CYP2C9*3 и особено онези с CYP2C9*3*3 хомозиготен генотип могат да бъдат експонирани на нива на целекоксиб, които са по-високи от тези, за които безопасността е изследвана в клинични проучвания. Поради това рискът от висока експозиция на целекоксиб при слаби метаболизатори трябва внимателно да се обмисли при лечение на пациенти с ФАП. Да се има предвид начално лечение с намалена доза (вж. точка 5.2).

Пациенти в напреднала възраст: Дозата при пациенти в напреднала възраст с ФАП не е установена. Необходимо е специално внимание при такива пациенти (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).
- Известна свръхчувствителност към сулфонамиди.
- Активна пептична язва или гастроинтестинално (ГИ) кървене.
- Пациенти, които са имали астма, остър ринит, назални полипи, ангионевротичен едем, уртикария или други алергичен тип реакции след прием на ацетилсалицилова киселина или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително COX-2 (циклооксигеназа-2) селективни инхибитори.
- При бременност и при жени, които могат да забременеят, освен ако не използват ефективен метод на контрацепция (вж. точки 4.5, 4.6 и 5.3).
- Кърмене (вж. точки 4.6 и 5.3).
- Тежка чернодробна дисфункция (серумен албумин $<25 \text{ g/l}$ или ≥ 10 точки по Child-Pugh) (Клас C).
- Пациенти с бъбречна недостатъчност с изчислен креатининов клирънс $<30 \text{ ml/min}$.
- Възпаление на дебелото черво.
- Застойна сърдечна недостатъчност (NYHA клас II-IV).
- Установена исхемична болест на сърцето, периферна съдова болест и/или мозъчно-съдова болест.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Лечение с целекоксиб при ФАП е проучено за срок до 6 месеца и не е показало, че намалява риска от стомашно-чревни или други форми на карцином или нуждата от хирургия. Следователно, обичайните грижи за пациенти с ФАП не трябва да бъдат променени заради едновременното прилагане на целекоксиб. По-специално, честотата на рутинното ендоскопско проследяване не трябва да бъде намалявана и свързаната с ФАП хирургия не трябва да бъде отлагана.

Стомашно-чревни нарушения

Горни стомашно-чревни усложнения [перфорации, язви или кървене (PUBs)], някои от които водещи до фатален изход, са настъпили при пациенти, лекувани с целекоксиб.

Препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с най-голям риск от развитие на стомашно-чревно усложнение с НСПВС: пациенти в напреднала възраст, пациенти употребяващи едновременно което и да е друго НСПВС или ацетилсалицилова киселина, или пациенти с минала анамнеза за стомашно-чревно заболяване като язва и ГИ кървене.

Съществува допълнително повишение на риска от нежелани стомашно-чревни реакции (стомашно-чревна язва или други стомашно-чревни усложнения), когато целекоксиб се приема едновременно с ацетилсалицилова киселина (дори и в ниски дози). Значима разлика в гастроинтестиналната безопасност между селективни COX-2 инхибитори + ацетилсалицилова киселина спрямо НСПВС + ацетилсалицилова киселина не е демонстрирана в дългосрочни клинични проучвания (вж. точка 5.1).

Едновременната употреба на целекоксиб и не-аспиринови НСПВС трябва да се избягва. Пациенти с ФАП имащи илео-ректална анастомоза или илео-анална джоб-анастомоза могат да развият анастомозна язва. Ако е налице анастомозна язва, пациентите не трябва да получават съпътстващо лечение с антикоагуланти или ацетилсалицилова киселина.

Нарушения на кръвта и лимфната система / Сърдечно-съдови нарушения

Повишен брой сериозни сърдечно-съдови събития, главно миокарден инфаркт, са установени в дългосрочно, плацебо-контролирано проучване при индивиди със спорадични аденоматозни полипи лекувани с целекоксиб в дози 200 mg два пъти дневно и 400 mg два пъти дневно в сравнение с плацебо (вж. точка 5.1).

Тъй като сърдечно-съдовият риск с целекоксиб се е увеличил с дозата от 400 mg два пъти дневно при АПК проучването (точка 5.1), отговорът на пациентите с ФАП към целекоксиб трябва да бъде периодично преоценяван с цел предотвратяване на излишна експозиция на пациенти с ФАП, за които целекоксиб е неефективен (точки 4.2, 4.3, 4.8 и 5.1).

Пациенти със значими рискови фактори за сърдечно-съдови инциденти (напр., хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене) трябва да бъдат лекувани с целекоксиб само след внимателна преценка (вж. точка 5.1).

Селективните COX-2 инхибитори не са заместител на ацетилсалициловата киселина за профилактика на сърдечно-съдови тромбо-емболични заболявания, поради липса на антитромбоцитен ефект. Следователно, антитромбоцитното лечение не трябва да бъде спирано (вж. точка 5.1).

Както при други лекарствени продукти, за които е известно, че инхибират простагландиновата синтеза, при пациенти приемащи целекоксиб се наблюдава задръжка на течности и едем. Следователно, целекоксиб трябва да бъде използван с повишено внимание при пациенти с анамнеза за сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция или хипертония и при пациенти с предшестващ едем по всякаква друга причина, тъй като простагландиновата инхибиция може да доведе до влошаване на бъбречната функция и задръжка на течности. Необходимо е повишено внимание също при пациенти, приемащи диуретично лечение или с риск от хиповолемия по други причини.

Както всички НСПВС, целекоксиб може да доведе до възникването на новопоявила се хипертония или влошаване на вече съществуваща такава, всяка от които може да допринесе за увеличаване на броя на сърдечно-съдовите събития. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява стриктно при започване на терапия с целекоксиб и по време на целия курс на лечение.

При пациенти в напреднала възраст с лека до умерена сърдечна дисфункция, изискваща лечение, се налага специално внимание и проследяване. Компрометираната бъбречна или чернодробна функция и особено сърдечната дисфункция са по-вероятни при пациенти в старческа възраст и поради това при тях трябва да се осъществява подходящо медицинско наблюдение.

Бъбречни и чернодробни нарушения

НСПВС, включително целекоксиб, могат да причинят бъбречна токсичност. Клинични проучвания с целекоксиб са показали бъбречни ефекти, подобни на тези, наблюдавани при сравнителни НСПВС. Пациентите с най-голям риск от развитие на бъбречна токсичност са тези с нарушена бъбречна функция, сърдечна недостатъчност, чернодробна дисфункция и пациенти в старческа възраст. Такива пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечение с целекоксиб.

Опитът с целекоксиб при пациенти с леко или умерено бъбречно или чернодробно увреждане е ограничен, следователно, такива пациенти трябва да бъдат лекувани с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2)

Ако по време на лечението при пациентите настъпи влошаване на която и да е от органно-системните функции, описани по-горе, трябва да бъдат предприети съответни мерки и да бъде обсъдено прекратяване на лечението с целекоксиб.

Кожни реакции

Много рядко във връзка с употребата на целекоксиб се съобщава за сериозни кожни реакции, някои от които фатални, включително ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (вж. точка 4.8). Изглежда пациентите са с най-висок риск от такива реакции в началото на лечението; началото на реакцията настъпва в повечето от случаите през първия месец на лечението. Сериозни реакции на свръхчувствителност (анафилаксия и ангиоедем) се съобщават при пациенти, получаващи целекоксиб (вж. точка 4.8). Пациенти с анамнеза за алергия към сулфонамиди или алергия към който и да е лекарствен продукт може би имат по-висок риск от сериозни кожни реакции или реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.3). Целекоксиб трябва да бъде спрял при първата поява на кожен обрив, мукозни лезии или всеки друг признак на свръхчувствителност.

Други

Пациенти, за които е известно, че са слаби метаболитатори на CYP2C9, трябва да бъдат лекувани с повишено внимание (вж. точка 5.2).

Целекоксиб може да маскира температура и други признаци на възпаление.

При пациенти на съпътстващо лечение с варфарин се съобщава за сериозни хеморагични инциденти. Необходимо е повишено внимание при комбиниране на целекоксиб с варфарин и други перорални антикоагуланти (вж. точка 4.5).

Onsenal капсули от 200 mg съдържа лактоза (49.8 mg). Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

По-голямата част от проучванията за взаимодействие са извършени с целекоксиб в дози от 200 mg два пъти дневно (т.е. тези, използвани при остеоартрит/ревматоиден артрит). Следователно, при 400 mg два пъти дневно не може да бъде изключен по-изразен ефект.

При пациенти, приемащи варфарин или други антикоагуланти, особено през първите няколко дни след започване или промяна на дозата на целекоксиб, антикоагулантната активност трябва да бъде проследена, тъй като тези пациенти имат повишен риск от хеморагични усложнения. Следователно, при пациенти получаващи перорални антикоагуланти INR на протромбиновото време трябва да бъде проследявано често. При пациенти с артрит (главно в напреднала възраст), получаващи целекоксиб едновременно с варфарин, се съобщава за хеморагични инциденти, свързани с повишение на протромбиновото време, някои от които фатални (вж. точка 4.4).

НСПВС могат да намалят ефекта на диуретици и антихипертензивни лекарствени продукти. Колкото до НСПВС, при някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (напр., дехидратирани или пациенти в напреднала възраст) може да се повиши рискът от остра бъбречна недостатъчност, която обичайно е обратима, когато ACE инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти се комбинират с НСПВС, включително целекоксиб. Следователно, комбинацията трябва да бъде прилагана с повишено внимание, особено при пациенти в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се има предвид проследяване на бъбречната функция след започване на съпътстващото лечение и периодично след това.

В 28-дневно клинично проучване при пациенти с лизиноприл-контролирана хипертония I и II степен, лечението с целекоксиб 200 mg два пъти дневно не води до клинично значимо увеличение, спрямо плацебо, на средното дневно систолично и диастолично кръвно налягане, определено чрез 24-часово амбулаторно измерване. При пациенти, лекувани с целекоксиб 200 mg два пъти дневно, за 48% от тях се приема, че не се повлияват от лечение с лизиноприл при последната клинична визита (определено като диастолично кръвно налягане >90 mmHg или повишение на диастоличното кръвно налягане с >10% спрямо изходните стойности), в сравнение с 27% от пациентите на плацебо; тази разлика е статистически значима.

При едновременно приложение на НСПВС с производни на циклоспорин D или такролимус се очаква повишаване на нефротоксичния ефект на циклоспорин и такролимус. Бъбречната функция трябва да се следи при комбиниране на целекоксиб с някой от тези лекарствени продукти.

Целекоксиб може да бъде използван с ниска доза ацетилсалицилова киселина, но той не трябва да се разглежда като заместител на ацетилсалициловата киселина за сърдечно-съдова профилактика. Както и с други НСПВС, при едновременно приложение на ниска доза ацетилсалицилова киселина е установен повишен риск от стомашно-чревна язва или други стомашно-чревни усложнения в сравнение със самостоятелна употреба на целекоксиб (вж. точка 5.1).

Фармакокинетични взаимодействия

Ефект на целекоксиб върху други лекарствени продукти

Целекоксиб е слаб инхибитор на CYP2D6. По време на лечение с целекоксиб, средната плазмена концентрация на CYP2D6 субстрата декстрометорфан е нараснала със 136%. Плазмената концентрация на лекарствени продукти, които са субстрати на този ензим, може да нарасне при едновременна употреба на целекоксиб. Примери за лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2D6 са антидепресанти (трициклични и SSRIs), невролептици, антиаритмични средства и т.н. При започване или спиране на лечението с целекоксиб може да се наложи съответно намаляване или увеличаване на индивидуално титрираните дози на CYP2D6 субстратите.

In vitro проучвания са показали известен потенциал на целекоксиб да инхибира CYP2C19 катализиран метаболизъм. Клиничното значение на тези *in vitro* резултати е неизвестно. Примери за лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19, са диазепам, циталопрам и имипрамин.

При проучване за лекарствени взаимодействия целекоксиб няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на пероралните контрацептиви (1 mg норетистерон /35 микрограма етинилестрадиол).

Целекоксиб не повлиява клинично значимо фармакокинетиката на толбутамид (CYP2C9 субстрат) или глибенкламид.

При пациенти с ревматоиден артрит целекоксиб не е имал статистически значим ефект върху фармакокинетиката (плазмен или бъбречен клирънс) на метотрексат (при дози за лечение на ревматоиден артрит). Трябва обаче да се има предвид адекватното проследяване на токсичността, свързана с метотрексат, при комбинирането на тези две лекарства.

При здрави доброволци едновременното приложение на целекоксиб 200 mg два пъти дневно с литий два пъти дневно по 450 mg е довело до средно нарастване на C_{max} с 16% и на AUC с 18% за лития. Следователно, пациенти на лечение с литий трябва да бъдат често мониторирани при включване или спиране на целекоксиб.

Ефекти на други лекарствени продукти върху целекоксиб

При лица, които са слаби CYP2C9 метаболизатори и имат увеличена системна експозиция на целекоксиб, съпътстващо лечение с CYP2C9 инхибитори (напр. флуконазол, амиодарон) би могло да доведе до последващо увеличение на експозицията на целекоксиб. Такива комбинации трябва да се избягват при пациенти, за които се знае, че са слаби CYP2C9 метаболизатори (вж. точка 4.2 и 5.2).

Тъй като целекоксиб се метаболизира предимно чрез CYP2C9, необходимо е да се прилага половината от препоръчаната доза при пациенти, получаващи флуконазол. Едновременното приложение на 200 mg еднократна доза целекоксиб и 200 mg веднъж дневно флуконазол, мощен CYP2C9 инхибитор, са предизвикали средно повишаване на C_{max} с 60% и на AUC със 130% за целекоксиб (не са провеждани аналогични проучвания с амиодарон или други известни CYP2C9 инхибитори). Едновременното приложение на индуктори на CYP2C9 като рифампицин, карбамазепин и барбитурати могат да намалят плазмените концентрации на целекоксиб.

4.6 Бременност и кърмене

Няма клинични данни за случаи на бременност с експозиция на целекоксиб. Проучванията при животни (плъхове и зайци) показват репродуктивна токсичност (вж. точки 4.3 и 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Както и други лекарствени продукти, инхибиращи простагландиновата синтеза, целекоксиб може да предизвика атония на матката и преждевременно затваряне на *ductus arteriosus* по време на последния триместър. Целекоксиб е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, освен ако се използва ефективен метод на контрацепция (вж. точка 4.3). Ако жената забременее по време на лечението, целекоксиб трябва да бъде спрян.

Целекоксиб се екскретира в млякото на лактиращите плъхове в концентрации, подобни на тези в плазмата. Приложението на целекоксиб при малък брой кърмещи жени е показало много ниски концентрации на целекоксиб в кърмата. Жени, които приемат целекоксиб, не трябва да кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак, пациенти получаващи замаяване, световъртеж или сънливост, докато приемат целекоксиб, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по системо-органни класове и подредени по честота в Таблица 1, отразяващи данни от следните източници:

- Нежелани реакции, докладвани при пациенти с остеоартрит и пациенти с ревматоиден артрит с честота, по-висока от 0,01%, и по-висока от честотата, съобщавана за плацебо по време на 12 плацебо и/или активно-контролирани клинични проучвания с продължителност до 12 седмици при дневни дози целекоксиб от 100 mg до 800 mg. В допълнителни проучвания с неселективни НСПВС като сравнително лекарство приблизително 7 400 пациенти с артрит са били лекувани с целекоксиб с дневни дози до 800 mg, включително приблизително 2 300 пациенти, лекувани за период от 1 година или повече. Нежеланите реакции, наблюдавани при лечение с целекоксиб в тези допълнителни проучвания, отговарят на тези при пациенти с остеоартрит и ревматоиден артрит, изброени в Таблица 1.

- Нежелани лекарствени реакции от пост-маркетингово проследяване, докладвани като спонтанни съобщения за период, в който приблизително >70 милиона пациенти са лекувани с целекоксиб (различни дози, продължителност и показания). Тъй като не всички нежелани лекарствени реакции са докладвани до притежателя на разрешението за употреба и

включени в базата данни за безопасност, честотата на тези реакции не може да бъде достоверно определена.

ТАБЛИЦА 1	Чести ($\geq 1/100$ до <1/10)	Нечести ($\geq 1/1000$ до <1/100)	Редки ($\geq 1/10,000$ до <1/1000)	Неизвестна честота (Пост- маркетингово наблюдение) ¹
Инфекции и инфекции	Синузит, инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища			
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия	Левкопения, тромбоцитопения	Панцитопения
Нарушения на имунната система	Влошаване на съществуваща алергия			Сериозни алергични реакции, анафилактичен шок, анафилаксия
Психични нарушения	Безсъние	Тревожност, депресия, уморяемост	Объркване	Халюцинации
Нарушения на метаболизма и храненето		Хиперкалиемия		
Нарушения на нервната система	Замайване, хипертония	Парестезии, сънливост	Атаксия, промени във вкуса	Главоболие, влошаване на съществуваща епилепсия, асептичен менингит, агеузия, аносмия, фатален вътречерепен кръвоизлив
Нарушения на очите		Замъглено виждане		Конюнктивит, ретинален кръвоизлив, ретинална артериална или венозна оклузия
Нарушения на ухото и лабиринта		Шум в ушите		Намален слух
Сърдечни нарушения		Сърдечна недостатъчност, палпитации, тахикардия	Миокарден инфаркт ²	Аритмия

Съдови нарушения		Хипертония, влошаване на съществуваща хипертония		Зачервяване, васкулит, белодробен емболизъм
Распираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Фарингит, ринит, кашлица	Диспнея		Бронхоспазм
Стомашно-чревни нарушения	Болка в корема, диария, диспепсия, флатуленция	Запек, оригване, гастрит, стоматит, повръщане, влошаване на стомашно-чревно възпаление	Дуоденална, гастро-езофагеална, тънкочревна и дебелочревна язва, дисфагия, тънкочревна перфорация, езофагит, мелена, панкреатит	Гадене, остър панкреатит, стомашно-чревен кръвоизлив, колит/влошаване на съществуващ колит
Хепатобилиарни нарушения		Абнормна чернодробна функция, повишени СГОТ и СГПТ	Увеличение на чернодробните ензими	Хепатит, чернодробна недостатъчност, жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив, сърбеж	Уртикария	Алопеция, фоточувствителност	Екхимози, булозен обрив, ексфолиативен дерматит, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, ангиоедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Крампи на долните крайници		Артралгия, миозит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Увеличение на креатинина, увеличение на уреята		Остра бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит, хипонатриемия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				Менструални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Грипоподобни симптоми, периферни отоци/задръжка на течности			Гръдна болка

¹ Нежелани лекарствени реакции, докладвани като спонтанни съобщения до базата данни за проследяване на лекарствената безопасност за период, в който приблизително >70 милиона пациенти са се лекували с целекоксиб (различни дози, продължителност и показания). В резултат на това честотата на тези реакции

не може да бъде достоверно определена. Нежеланите лекарствени реакции, съобщени от пост-маркетинговото проследяване, са само тези, които не са били вече съобщени при проучванията за ревматоиден артрит (Таблица 1) или проучванията за превенция на полипи (Таблица 2).

² В обобщен анализ на 20 плацебо-контролирани проучвания с продължителност повече от 2 седмици до 1 година при пациенти с ОА и РА, честота на миокарден инфаркт при пациенти, лекувани с целекоксиб 200 или 400 mg дневно спрямо плацебо е била 0,7 случая на 1000 пациента (рядко) без увеличение на честотата на инсултите.

Допълнителните нежелани реакции, изброени по системно-органен клас и класифицирани по честота в **Таблица 2**, са докладвани с по-голяма честота спрямо плацебо при пациенти, лекувани с целекоксиб 400 mg до 800 mg дневно при проучвания за дългосрочна превенция на полипите с продължителност до 3 години (APC и PreSAP проучванията; вж. точка 5.1, Фармакодинамични свойства: Сърдечно-съдова безопасност – Дългосрочни проучвания, включващи пациенти със спорадични аденоматозни полипи).

ТАБЛИЦА 2	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1000 до <1/100)
Инфекции и инфестации		Ушна инфекция, гъбична инфекция (гъбичните инфекции са били предимно несистемни)	Хеликобактер инфекция, херпес зостер, еризипел, инфекция на рана, инфекция на венците, лабиринтит, бактериална инфекция
Неоплазми			Липома
Психични нарушения			Нарушение на съня
Нарушения на нервната система			Мозъчен инфаркт
Нарушения на очите			Плаващи частици в стъкловидното тяло; кръвоизлив на конюнктивата
Нарушения на ухото и лабиринта			Намален слух
Сърдечни нарушения		Стенокардия; миокарден инфаркт	Нестабилна стенокардия, аортна клапна недостатъчност, атеросклероза на коронарните артерии, синусова брадикардия, вертрикулна хипертрофия
Съдови нарушения	Хипертония*		Дълбока венозна тромбоза; хематом
Распираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Задух	Дисфония
Стомашно-чревни нарушения	Диария*	Гадене, гастроезофагеална рефлуксна болест, дивертикул, повръщане,* дисфагия, синдром на раздразненото черво	Кървене от хемороиди, увеличена чревна перисталтика , улцерации в устната кухина, стоматит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Алергичен дерматит

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулни спазми	Ганглион
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Нефролитиаза, увеличени нива на креатинин в кръвта	Никтурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Доброкачествена простатна хиперплазия, простатит, увеличени нива на простатен специфичен антиген	Вагинално кървене, увеличена чувствителност на гърди, дисменорея, киста на яйчника, менопаузални симптоми
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Оток	
Изследвания		Увеличено тегло	Увеличени кръвни нива на: калий, натрий, хемоглобин Намалени кръвни нива на: хематокрит, тестостерон
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Счупване на стъпалото, счупване на долен крайник, епикондилит, руптура на сухожилия, счупване
* Хипертония, повръщане и диария са включени в Таблица 2, защото са докладвани по-често в тези проучвания, които са били с продължителност 3 години, в сравнение с Таблица 1, която включва нежелани реакции от проучвания с продължителност 12 седмици.			

В окончателните данни (оценени) от АРС проучването при пациенти, лекувани с целекоксиб 800 mg дневно за период до 3 години, честотата на миокарден инфаркт спрямо плацебо е била 11 случая на 1000 пациенти (чести) и 5 случая на 1000 пациенти за инсулт (нечести; видовете инсулт не са определени).

4.9 Предозиране

Липсва клиничен опит с предозиране в клинични проучвания. Еднократни дози до 1 200 mg и многократни дози до 1 200 mg два пъти дневно са прилагани на здрави доброволци за девет дни без клинично значими нежелани реакции. В случай на съмнение за предозиране трябва да бъдат осигурени подходящи поддържащи медицински грижи, напр. чрез елиминиране на стомашното съдържимо, клинично наблюдение и, ако е необходимо - провеждане на симптоматично лечение. Малко вероятно е диализата да се окаже ефикасен начин за отстраняване на лекарствения продукт поради високата степен на свързване с плазмените протеини.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, АТС код: L01XX33

Целекоксиб е диарил-субституиран пиразол, химически сходен с други неариламинови сулфонамиди (напр., тиазиди, фуросемид), но различаващ се от ариламиновите сулфонамиди (напр., сулфаметоксазол и други сулфонамидни антибиотици).

Целекоксиб е перорален, селективен циклооксигеназа-2 (COX-2) инхибитор. При здрави доброволци в терапевтичната доза за ФАП от 400 mg два пъти дневно не се наблюдава статистически значима инхибиция на COX-1 (оценен като *ex vivo* инхибиция на образуването на тромбаксан B₂ [TxB₂]).

Циклооксигеназата е отговорна за производството на простагландини. Идентифицирани са две изоформи: COX-1 и COX-2. COX-2 е тази изоформа на ензима, за която е доказано, че се индуцира от провъзпалителни стимули и за която се постулира, че е отговорна главно за синтеза на простагландинни медиатори на болката, възпалението и треската. Повишени нива на COX-2 са установяват при много премалигнени лезии (като аденоматозни коло-ректални полипи) и епителни карциноми. Фамилната аденоматозна полипоза (ФАП) е генетично заболяване, резултат на автозомно доминантна алтерация на туморен супресорен ген, гена на аденоматозната полипоза на колона (АПК). Полипи с мутация на АПК свръхекспресират COX-2 и оставени без лечение, такива полипи продължават да се образуват и се увеличават в колона или ректума, което води на практика до 100% шанс за развитие на коло-ректален карцином. COX-2 участва също и в овулацията, имплантацията и затварянето на *ductus arteriosus*, регулацията на бъбречната функция и функции на централната нервна система (предизвикване на треска, възприемчивост за болка и когнитивна функция). Тя може да играе роля и при оздравяване на язви. COX-2 е идентифицирана в тъканите около стомашни язви при хора, но отношението ѝ към оздравяването на язвата не е установено.

Разликата в антитромбоцитната активност между някои COX-1 инхибиращи НСПВС и COX-2 селективните инхибитори може да има клинично значение при пациенти с риск от тромбоемболични реакции. COX-2 инхибиторите потискат образуването на системен (и, по тази причина, вероятно ендотелен) простациклин, без да засягат тромбоцитния тромбаксан.

След високи дози целекоксиб се наблюдава доза-зависим ефект върху образуването на TxB₂. В малки проучвания с многократни дози при здрави индивиди с 600 mg два пъти дневно, обаче, целекоксиб не е имал никакъв ефект върху тромбоцитната агрегация и времето на кървене в сравнение с плацебо.

Експериментални данни показват, че механизмите на действие, чрез който целекоксиб води до туморна смърт може да е свързан с индукция на апоптоза и инхибиция на ангиогенеза. Инхибицията на COX-2 може да има последствия върху туморната жизнеспособност, които не са свързани с възпаление.

Целекоксиб инхибира туморното образуване в предклинични модели на рак на колона, които свръхекспресират COX-2, индуцирани от химична (AOM модел при плъх) или от генетична (MIN модел при мишка) мутация.

Доказано е, че целекоксиб намалява броя и размера на аденоматозните коло-ректални полипи. Рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване е било проведено при 83 пациенти с ФАП. Проучваната популация включва 58 пациента с предшестваща субтотална или тотална колектомия и 25 пациента с интактен колон. Тринайсет пациенти са имали атенюиран ФАП фенотип. Средната редукция на броя на коло-ректалните полипи след шест месеца лечение е била 28% (SD ± 24%) за целекоксиб 400 mg два пъти дневно, което е статистическо превъзходство спрямо плацебо (средно 5%, SD ± 16%). Наблюдавано е и забележимо намаление на площта на дуоденалния аденом в сравнение с плацебо (14,5% за целекоксиб 400 mg два пъти дневно спрямо 1,4% за плацебо), което, обаче, няма статистическа значимост.

Пилотно проучване при пациенти в юношеска възраст с ФАП: Общо 18 деца на възраст от 10 до 14 години, които са били генотипо- или фенотипоположителни за ФАП, са били лекувани с целекоксиб 4 mg/kg/дневно (4 пациента спрямо 2 пациенти на плацебо), целекоксиб 8 mg/kg/дневно (4 пациенти спрямо 2 пациенти на плацебо) или 16 mg/kg/дневно (4 пациенти спрямо 2 пациенти на плацебо). Резултатите показват статистически значимо намаление на

полипите при всички групи, лекувани с целекоксиб спрямо съответните плацебо-групи. Най-голямо намаление е наблюдавано при пациенти, лекувани с целекоксиб 16 mg/kg/дневно, което отговаря на препоръчаната доза за възрастни с ФАП от 800 mg дневно. Комитетът за последяване на данните за безопасност подробно разгледа данните за безопасност и направи заключението, че целекоксиб 16 mg/kg/дневно е безопасна препоръчвана доза за последващи проучвания за пациенти с ФАП в юношеска възраст.

Дългосрочната сърдечно-съдова токсичност при деца, приемали целекоксиб, не е оценена и не е известно дали дългосрочният риск е сравним с този при възрастни, приемали целекоксиб или други COX-2 селективни и неселективни НСПВС (вж. точка 4.4; сърдечно-съдови нарушения).

Сърдечно-съдова безопасност – Дългосрочни проучвания при пациенти със спорадични аденоматозни полипи: Проведени са две проучвания с целекоксиб при пациенти със спорадични аденоматозни полипи, а именно APC проучването (Adenoma Prevention with Celecoxib) и PreSAP проучването (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). В проучването APC има дозозависимо увеличение в комбинираната крайна точка от сърдечно-съдова смърт, миокарден инфаркт, или инсулт (оценени) с целекоксиб спрямо плацебо при 3-годишно лечение. PreSAP проучването не показва статистически значимо увеличение на риска за същата комбинирана крайна точка.

В проучването APC относителните рискове спрямо плацебо за комбинирана крайна точка (оценени) на сърдечно-съдова смърт, миокарден инфаркт или инсулт са били 3,4 (95% CI 1.4 - 8.5) с целекоксиб 400 mg два пъти дневно и 2,8 (95% CI 1.1 - 7.2) с целекоксиб 200 mg два пъти дневно. Кумулативната честота на тази комбинирана крайна цел за 3 години е била 3,0% (20/671 пациенти) и 2,5% (17/685 пациенти) съответно 0,9% (6/679 пациенти) на плацебо. Увеличенията за двете групи дози целекоксиб спрямо плацебо са главно за сметка на увеличената честота на миокарден инфаркт.

В проучването PreSAP относителният риск спрямо плацебо за същата комбинирана крайна точка (оценен) е бил 1,2 (95% CI 0.6 - 2.4) с целекоксиб 400 mg дневно спрямо плацебо. Кумулативната честота на тази комбинирана крайна точка за 3 години е била съответно 2,3% (21/933 пациенти) и 1,9% (12/628 пациенти). Честотата на миокарден инфаркт (оценена) е била 1,0% (9/933 участници) с целекоксиб 400 mg дневно и 0,6% (4/628 участници) с плацебо.

Данните от трето дългосрочно проучване ADAPT (Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) не показват значимо увеличение на сърдечно-съдовия риск с целекоксиб 200 mg два пъти дневно спрямо плацебо. Относителният риск спрямо плацебо за същата комбинирана крайна точка (сърдечно-съдова смърт, МИ, инсулт) е бил 1,14 (95% CI 0.61 - 2.12) с целекоксиб 200 mg два пъти дневно. Честотата на миокарден инфаркт е била 1,1% (8/717 пациенти) с целекоксиб 200 mg два пъти дневно и 1,2% (13/1070 пациенти) с плацебо.

Данни от обобщен анализ на контролирани рандомизирани проучвания също предполагат, че сърдечно-съдовият риск може да се асоциира с употребата на целекоксиб спрямо плацебо, с доказателства за разлики в риска в зависимост от дозата целекоксиб.

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „Извънредни обстоятелства”.

Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е възможно да се разполага с пълната информация за този продукт.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) ще извършва преглед на новата информация за продукта и ще актуализира тази КХП според изискванията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Целекоксиб има добра абсорбция, достигайки пикови плазмени концентрации след приблизително 2-3 часа. Приемът с храна (храна с високо съдържание на мазнини) забавя абсорбцията с близо 1 час при нарастване на общата абсорбция (AUC) с 10 до 20%.

Целекоксиб се елиминира главно чрез метаболизъм. По-малко от 1% от приетата доза се екскретира непроменена в урината. Интериндивидуалната вариабилност в експозицията на целекоксиб е около 10-кратна. Целекоксиб показва независима от доза и време фармакокинетика в рамките на терапевтичния дозов интервал. Свързването с плазмените протеини при терапевтични плазмени концентрации е около 97% и целекоксиб не се свързва преференциално с еритроцитите. Елиминационният полуживот е 8-12 часа. Стационарните плазмени концентрации се достигат в рамките на 5 дни лечение. Фармакологичната активност се дължи на изходното вещество. Главните метаболити, намиращи се в циркулацията, нямат доловима COX-1 или COX-2 активност.

Метаболизмът на целекоксиб се осъществява основно чрез цитохром P450 CYP2C9. Три метаболита, неактивни като инхибитори на COX-1 или COX-2, са били идентифицирани в човешката плазма, а именно първичен алкохол, съответната карбоксилна киселина и нейния глюкуронид. Активността на цитохром P450 CYP2C9 е намалена при пациенти с генетичен полиморфизъм, което води до намалена ензимна активност, както при хомозиготни за CYP2C9*3 полиморфизъм индивиди.

Във фармакокинетично проучване на целекоксиб 200 mg, приеман веднъж дневно при здрави доброволци, със следните генотипи CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 или CYP2C9*3/*3, средната C_{max} и AUC за 24 часа на целекоксиб на ден 7 е били приблизително съответно 4 пъти и 7 пъти увеличена при индивиди с генотип CYP2C9*3/*3 спрямо другите генотипи. В три отделни проучвания с единична доза, включващи общо 5 участници с генотип CYP2C9*3/*3, AUC за 24 часа при еднократна доза е приблизително 3 пъти увеличена спрямо тази при нормалните метаболизатори. Установено е, че честотата на хомозиготния *3/*3 генотип е 0,3-1,0% сред различни етнически групи.

Пациенти, за които е известно или се предполага, че са слаби CYP2C9 метаболизатори въз основа на анамнеза/предишен опит с други CYP2C9 субстрати, целекоксиб трябва да се приема с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Не са установени клинично значими разлики във фармакокинетичните параметри на целекоксиб между представители на афро-американската и кавказката (бялата) раса. Плазмената концентрация на целекоксиб нараства с приблизително 100% при жени в напреднала възраст (>65 години).

В сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция, тези с леко чернодробно увреждане са показали средно нарастване на C_{max} с 53% и на AUC с 26% за целекоксиб. При прием на 200 mg дневно, съответните стойности при пациенти с умерено чернодробно увреждане са 41% и съответно 146%. Метаболитният капацитет при пациенти с леко до умерено увреждане корелира най-добре със стойностите на техния албумин. При пациенти с ФАП и умерено чернодробно увреждане (серумен албумин 25-35 g/l) дневната препоръчвана доза на целекоксиб трябва да бъде намалена с 50%.

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (серумен албумин <25 g/l) не са проучвани и целекоксиб е противопоказан в тази група пациенти.

Фармакокинетиката на целекоксиб не е проучена при пациенти с бъбречно увреждане, но е малко вероятно да бъде значително променена при такива пациенти, тъй като лекарството се елиминира главно чрез чернодробен метаболизъм. Опитът с целекоксиб при бъбречно

увреждане е малък и по тази причина се препоръчва повишено внимание при лечение на пациенти с бъбречно увреждане. Тежко бъбречно увреждане е противопоказание за употреба.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Конвенционалните проучвания за ембрио-фетална токсичност са довели до доза-зависима поява на диафрагмална херния при фетуси на плъх и на сърдечно-съдови малформации при заешки фетуси при системна експозиция на свободен целекоксиб, приблизително 3 пъти (плъх) и 2 пъти (заек) по-високи от постигнатите с препоръчваната при хора дневна доза (800 mg). Диафрагмална херния е била наблюдавана и в пери-постнатално проучване за токсичност при плъхове, което е включвало експозиция през периода на органогенеза. В последното проучване при най-ниската системна експозиция, където тази аномалия се е появила при едно единствено животно, преценената граница спрямо препоръчваната дневна доза при хора е била 2 пъти по-висока от тази доза (800 mg).

При животни, експозицията на целекоксиб по време на ранното ембрионално развитие е довела до преждевременна имплантация и постимплантационни загуби. Тези ефекти се очакват след инхибиране на простагландиновата синтеза.

Целекоксиб се екскретира в млякото на плъхове. В пери-постнатално проучване при плъхове е била наблюдавана токсичност сред малките.

В двугодишно проучване за токсичност е било наблюдавано нарастване на неадrenalната тромбоза при мъжки плъх при високи дози.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:

Лактоза монохидрат

Натриев лаурилсулфат

Повидон K30,

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Съдържание на капсулата:

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Печатното мастило съдържа:

Шеллак

Пропилен гликол

Железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Прозрачни или непрозрачни блистери от PVC/Aclar/алуминиево фолио.

Опаковки от 10 или 60 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/259/001-004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

17 октомври 2003/17 октомври 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Onsenal 400 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 400 mg целекоксиб.

Помощни вещества: лактоза монохидрат 49,8 mg

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Бели, непрозрачни капсули с две зелени ивици, маркирани с 7767 и 400

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Onsenal е показан за намаляване на броя на аденоматозните интестинални полипи при фамилна аденоматозна полипоза (ФАП), като допълнение към хирургия и допълнително ендоскопско проследяване (вж. точка 4.4).

Не е бил демонстриран ефектът на индуцираната от Onsenal редукция на полипите върху риска от интестинален карцином. (вж. точки 4.4 и 5.1)

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчаната перорална доза е една капсула от 400 mg два пъти дневно, взети с храна (вж. точка 5.2).

Обичайните медицински грижи за пациенти с ФАП трябва да бъдат продължени, докато са на целекоксиб. Максималната препоръчвана дневна доза е 800 mg.

Чернодробно увреждане: При пациенти с умерено чернодробно увреждане (серумен албумин 25-35 g/l) дневната препоръчвана доза целекоксиб трябва да бъде намалена с 50% (вж. точки 4.3 и 5.2) Необходимо е повишено внимание, тъй като липсва опит при такива пациенти с дози, по-високи от 200 mg.

Бъбречно увреждане: Опитът с целекоксиб при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане е ограничен, следователно такива пациенти трябва да бъдат лекувани с повишено внимание (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Педиатрични пациенти: Опитът с целекоксиб при пациенти с ФАП на възраст под 18 години е ограничен до единично пилотно проучване при много малка група, в която пациентите са били лекувани с целекоксиб при дози до 16 mg дневно, което отговаря на препоръчаната доза за възрастни пациенти с ФАП от 800 mg дневно (вж. точка 5.1).

Слаби CYP2C9 метаболитатори: Пациенти, за които е известно или се очаква да бъдат слаби CYP2C9 метаболитатори въз основа на определяне на генотипа или анамнеза/предишен опит с други CYP2C9 субстрати, трябва да приемат целекоксиб с повишено внимание, тъй като рискът от дозозависими нежелани реакции се увеличава.

Пациенти с алел CYP2C9*3 и особено онези с CYP2C9*3*3 хомозиготен генотип могат да бъдат експонирани на нива на целекоксиб, които са по-високи от тези, за които безопасността е изследвана в клинични проучвания. Поради това рискът от висока експозиция на целекоксиб при слаби метаболизатори трябва внимателно да се обмисли при лечение на пациенти с ФАП. Да се има предвид начално лечение с намалена доза (вж. точка 5.2).

Пациенти в напреднала възраст: Дозата при пациенти в напреднала възраст с ФАП не е установена. Необходимо е специално внимание при такива пациенти (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).
- Известна свръхчувствителност към сулфонамиди.
- Активна пептична язва или гастроинтестинално (ГИ) кървене.
- Пациенти, които са имали астма, остър ринит, назални полипи, ангионевротичен едем, уртикария или други алергичен тип реакции след прием на ацетилсалицилова киселина или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително COX-2 (циклооксигеназа-2) селективни инхибитори.
- При бременност и при жени, които могат да забременеят, освен ако не използват ефективен метод на контрацепция (вж. точки 4.5, 4.6 и 5.3).
- Кърмене (вж. точки 4.6 и 5.3).
- Тежка чернодробна дисфункция (серумен албумин $<25 \text{ g/l}$ или ≥ 10 точки по Child-Pugh) (Клас C).
- Пациенти с бъбречна недостатъчност с изчислен креатининов клирънс $<30 \text{ ml/min}$.
- Възпаление на дебелото черво.
- Застойна сърдечна недостатъчност (NYHA клас II-IV).
- Установена исхемична болест на сърцето, периферна съдова болест и/или мозъчно-съдова болест.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Лечение с целекоксиб при ФАП е проучено за срок до 6 месеца и не е показало, че намалява риска от стомашно-чревни или други форми на карцином или нуждата от хирургия. Следователно, обичайните грижи за пациенти с ФАП не трябва да бъдат променени заради едновременното прилагане на целекоксиб. По-специално, честотата на рутинното ендоскопско проследяване не трябва да бъде намалявана и свързаната с ФАП хирургия не трябва да бъде отлагана.

Стомашно-чревни нарушения

Горни стомашно-чревни усложнения [перфорации, язви или кървене (PUBs)], някои от които водещи до фатален изход, са настъпили при пациенти, лекувани с целекоксиб.

Препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с най-голям риск от развитие на стомашно-чревно усложнение с НСПВС: пациенти в напреднала възраст, пациенти употребяващи едновременно което и да е друго НСПВС или ацетилсалицилова киселина, или пациенти с минала анамнеза за стомашно-чревно заболяване като язва и ГИ кървене.

Съществува допълнително повишение на риска от нежелани стомашно-чревни реакции (стомашно-чревна язва или други стомашно-чревни усложнения), когато целекоксиб се приема едновременно с ацетилсалицилова киселина (дори и в ниски дози). Значима разлика в гастроинтестиналната безопасност между селективни COX-2 инхибитори + ацетилсалицилова киселина спрямо НСПВС + ацетилсалицилова киселина не е демонстрирана в дългосрочни клинични проучвания (вж. точка 5.1).

Едновременната употреба на целекоксиб и не-аспиринови НСПВС трябва да се избягва.

Пациенти с ФАП имащи илео-ректална анастомоза или илеоанална джоб-анастомоза могат да развият анастомозна язва. Ако е налице анастомозна язва, пациентите не трябва да получават съпътстващо лечение с антикоагуланти или ацетилсалицилова киселина.

Нарушения на кръвта и лимфната система / Сърдечно-съдови нарушения

Повишен брой сериозни сърдечно-съдови събития, главно миокарден инфаркт, са установени в дългосрочно, плацебо-контролирано проучване при индивиди със спорадични аденоматозни полипи лекувани с целекоксиб в дози 200 mg два пъти дневно и 400 mg два пъти дневно в сравнение с плацебо (вж. точка 5.1).

Тъй като сърдечно-съдовият риск с целекоксиб се е увеличил с дозата от 400 mg два пъти дневно при АПК проучването (точка 5.1), отговорът на пациентите с ФАП към целекоксиб трябва да бъде периодично преоценяван с цел предотвратяване на излишна експозиция на пациенти с ФАП, за които целекоксиб е неефективен (точки 4.2, 4.3, 4.8 и 5.1).

Пациенти със значими рискови фактори за сърдечно-съдови инциденти (напр., хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене) трябва да бъдат лекувани с целекоксиб само след внимателна преценка (вж. точка 5.1).

Селективните COX-2 инхибитори не са заместител на ацетилсалициловата киселина за профилактика на сърдечно-съдови тромбо-емболични заболявания, поради липса на антитромбоцитен ефект. Следователно, антитромбоцитното лечение не трябва да бъде спирано (вж. точка 5.1).

Както при други лекарствени продукти, за които е известно, че инхибират простагландиновата синтеза, при пациенти приемащи целекоксиб се наблюдава задръжка на течности и едем. Следователно, целекоксиб трябва да бъде използван с повишено внимание при пациенти с анамнеза за сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция или хипертония и при пациенти с предшестващ едем по всякаква друга причина, тъй като простагландиновата инхибиция може да доведе до влошаване на бъбречната функция и задръжка на течности. Необходимо е повишено внимание също при пациенти, приемащи диуретично лечение или с риск от хиповолемия по други причини.

Както всички НСПВС, целекоксиб може да доведе до възникването на новопоявила се хипертония или влошаване на вече съществуваща такава, всяка от които може да допринесе за увеличаване на броя на сърдечно-съдовите събития. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява стриктно при започване на терапия с целекоксиб и по време на целия курс на лечение.

При пациенти в напреднала възраст с лека до умерена сърдечна дисфункция, изискваща лечение, се налага специално внимание и проследяване. Компрометираната бъбречна или чернодробна функция и особено сърдечната дисфункция са по-вероятни при пациенти в старческа възраст и поради това при тях трябва да се осъществява подходящо медицинско наблюдение.

Бъбречни и чернодробни нарушения

НСПВС, включително целекоксиб, могат да причинят бъбречна токсичност. Клинични проучвания с целекоксиб са показали бъбречни ефекти, подобни на тези, наблюдавани при сравнителни НСПВС. Пациентите с най-голям риск от развитие на бъбречна токсичност са тези с нарушена бъбречна функция, сърдечна недостатъчност, чернодробна дисфункция и пациенти в старческа възраст. Такива пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечение с целекоксиб.

Опитът с целекоксиб при пациенти с леко или умерено бъбречно или чернодробно увреждане е ограничен, следователно, такива пациенти трябва да бъдат лекувани с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2)

Ако по време на лечението при пациентите настъпи влошаване на която и да е от органно-системните функции, описани по-горе, трябва да бъдат предприети съответни мерки и да бъде обсъдено прекратяване на лечението с целекоксиб.

Кожни реакции

Много рядко във връзка с употребата на целекоксиб се съобщава за сериозни кожни реакции, някои от които фатални, включително ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (вж. точка 4.8). Изглежда пациентите са с най-висок риск от такива реакции в началото на лечението; началото на реакцията настъпва в повечето от случаите през първия месец на лечението. Сериозни реакции на свръхчувствителност (анафилаксия и ангиоедем) се съобщават при пациенти, получаващи целекоксиб (вж. точка 4.8). Пациенти с анамнеза за алергия към сулфонамиди или алергия към който и да е лекарствен продукт може би имат по-висок риск от сериозни кожни реакции или реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.3). Целекоксиб трябва да бъде спрял при първата поява на кожен обрив, мукозни лезии или всеки друг признак на свръхчувствителност.

Други

Пациенти, за които е известно, че са слаби метаболитатори на CYP2C9, трябва да бъдат лекувани с повишено внимание (вж. точка 5.2).

Целекоксиб може да маскира температура и други признаци на възпаление.

При пациенти на съпътстващо лечение с варфарин се съобщава за сериозни хеморагични инциденти. Необходимо е повишено внимание при комбиниране на целекоксиб с варфарин и други перорални антикоагуланти (вж. точка 4.5).

Onsenal капсули от 400 mg съдържа лактоза (99.6 mg). Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

По-голямата част от проучванията за взаимодействие са извършени с целекоксиб в дози от 200 mg два пъти дневно (т.е. тези, използвани при остеоартрит/ревматоиден артрит). Следователно, при 400 mg два пъти дневно не може да бъде изключен по-изразен ефект.

При пациенти, приемащи варфарин или други антикоагуланти, особено през първите няколко дни след започване или промяна на дозата на целекоксиб, антикоагулантната активност трябва да бъде проследена, тъй като тези пациенти имат повишен риск от хеморагични усложнения. Следователно, при пациенти получаващи перорални антикоагуланти INR на протромбиновото време трябва да бъде проследявано често. При пациенти с артрит (главно в напреднала възраст), получаващи целекоксиб едновременно с варфарин, се съобщава за хеморагични инциденти, свързани с повишение на протромбиновото време, някои от които фатални (вж. точка 4.4).

НСПВС могат да намалят ефекта на диуретици и антихипертензивни лекарствени продукти. Колкото до НСПВС, при някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (напр., дехидратирани или пациенти в напреднала възраст) може да се повиши рискът от остра бъбречна недостатъчност, която обичайно е обратима, когато ACE инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти се комбинират с НСПВС, включително целекоксиб. Следователно, комбинацията трябва да бъде прилагана с повишено внимание, особено при пациенти в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се има предвид проследяване на бъбречната функция след започване на съпътстващото лечение и периодично след това.

В 28-дневно клинично проучване при пациенти с лизиноприл-контролирана хипертония I и II степен, лечението с целекоксиб 200 mg два пъти дневно не води до клинично значимо увеличение, спрямо плацебо, на средното дневно систолично и диастолично кръвно налягане, определено чрез 24-часово амбулаторно измерване. При пациенти, лекувани с целекоксиб 200 mg два пъти дневно, за 48% от тях се приема, че не се повлияват от лечение с лизиноприл при последната клинична визита (определено като диастолично кръвно налягане >90 mmHg или повишение на диастоличното кръвно налягане с >10% спрямо изходните стойности), в сравнение с 27% от пациентите на плацебо; тази разлика е статистически значима.

При едновременно приложение на НСПВС с производни на циклоспорин D или такролимус се очаква повишаване на нефротоксичния ефект на циклоспорин и такролимус. Бъбречната функция трябва да се следи при комбиниране на целекоксиб с някой от тези лекарствени продукти.

Целекоксиб може да бъде използван с ниска доза ацетилсалицилова киселина, но той не трябва да се разглежда като заместител на ацетилсалициловата киселина за сърдечно-съдова профилактика. Както и с други НСПВС, при едновременно приложение на ниска доза ацетилсалицилова киселина е установен повишен риск от стомашно-чревна язва или други стомашно-чревни усложнения в сравнение със самостоятелна употреба на целекоксиб (вж. точка 5.1).

Фармакокинетични взаимодействия

Ефект на целекоксиб върху други лекарствени продукти

Целекоксиб е слаб инхибитор на CYP2D6. По време на лечение с целекоксиб, средната плазмена концентрация на CYP2D6 субстрата декстрометорфан е нараснала със 136%. Плазмената концентрация на лекарствени продукти, които са субстрати на този ензим, може да нарасне при едновременна употреба на целекоксиб. Примери за лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2D6 са антидепресанти (трициклични и SSRIs), невролептици, антиаритмични средства и т.н. При започване или спиране на лечението с целекоксиб може да се наложи съответно намаляване или увеличаване на индивидуално титрираните дози на CYP2D6 субстратите.

In vitro проучвания са показали известен потенциал на целекоксиб да инхибира CYP2C19 катализиран метаболизъм. Клиничното значение на тези *in vitro* резултати е неизвестно. Примери за лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19, са диазепам, циталопрам и имипрамин.

При проучване за лекарствени взаимодействия целекоксиб няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на пероралните контрацептиви (1 mg норетистерон /35 микрограма етинилестрадиол).

Целекоксиб не повлиява клинично значимо фармакокинетиката на толбутамид (CYP2C9 субстрат) или глибенкламид.

При пациенти с ревматоиден артрит целекоксиб не е имал статистически значим ефект върху фармакокинетиката (плазмен или бъбречен клирънс) на метотрексат (при дози за лечение на ревматоиден артрит). Трябва обаче да се има предвид адекватното проследяване на токсичността, свързана с метотрексат, при комбинирането на тези две лекарства.

При здрави доброволци едновременното приложение на целекоксиб 200 mg два пъти дневно с литий два пъти дневно по 450 mg е довело до средно нарастване на C_{max} с 16% и на AUC с 18% за лития. Следователно, пациенти на лечение с литий трябва да бъдат често мониторирани при включване или спиране на целекоксиб.

Ефекти на други лекарствени продукти върху целекоксиб

При лица, които са слаби CYP2C9 метаболизатори и имат увеличена системна експозиция на целекоксиб, съпътстващо лечение с CYP2C9 инхибитори (напр. флуконазол, амиодарон) би могло да доведе до последващо увеличение на експозицията на целекоксиб. Такива комбинации трябва да се избягват при пациенти, за които се знае, че са слаби CYP2C9 метаболизатори (вж. точка 4.2 и 5.2).

Тъй като целекоксиб се метаболизира предимно чрез CYP2C9, необходимо е да се прилага половината от препоръчаната доза при пациенти, получаващи флуконазол. Едновременното приложение на 200 mg еднократна доза целекоксиб и 200 mg веднъж дневно флуконазол, мощен CYP2C9 инхибитор, са предизвикали средно повишаване на C_{max} с 60% и на AUC със 130% за целекоксиб (не са провеждани аналогични проучвания с амиодарон или други известни CYP2C9 инхибитори). Едновременното приложение на индуктори на CYP2C9 като рифампицин, карбамазепин и барбитурати могат да намалят плазмените концентрации на целекоксиб.

4.6 Бременност и кърмене

Няма клинични данни за случаи на бременност с експозиция на целекоксиб. Проучванията при животни (плъхове и зайци) показват репродуктивна токсичност (вж. точки 4.3 и 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Както и други лекарствени продукти, инхибиращи простагландиновата синтеза, целекоксиб може да предизвика атония на матката и преждевременно затваряне на ductus arteriosus по време на последния триместър. Целекоксиб е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, освен ако се използва ефективен метод на контрацепция (вж. точка 4.3). Ако жената забременее по време на лечението, целекоксиб трябва да бъде спрян.

Целекоксиб се екскретира в млякото на лактиращите плъхове в концентрации, подобни на тези в плазмата. Приложението на целекоксиб при малък брой кърмещи жени е показало много ниски концентрации на целекоксиб в кърмата. Жени, които приемат целекоксиб, не трябва да кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак, пациенти получаващи замаяване, световъртеж или сънливост, докато приемат целекоксиб, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по системо-органи класове и подредени по честота в Таблица 1, отразяващи данни от следните източници:

- Нежелани реакции, докладвани при пациенти с остеоартрит и пациенти с ревматоиден артрит с честота, по-висока от 0,01%, и по-висока от честотата, съобщавана за плацебо по време на 12 плацебо и/или активно-контролирани клинични проучвания с продължителност до 12 седмици при дневни дози целекоксиб от 100 mg до 800 mg. В допълнителни проучвания с неселективни НСПВС като сравнително лекарство приблизително 7 400 пациенти с артрит са били лекувани с целекоксиб с дневни дози до 800 mg, включително приблизително 2 300 пациенти, лекувани за период от 1 година или повече. Нежеланите реакции, наблюдавани при лечение с целекоксиб в тези допълнителни проучвания, отговарят на тези при пациенти с остеоартрит и ревматоиден артрит, изброени в Таблица 1.

- Нежелани лекарствени реакции от пост-маркетингово проследяване, докладвани като спонтанни съобщения за период, в който приблизително >70 милиона пациенти са лекувани с целекоксиб (различни дози, продължителност и показания). Тъй като не всички нежелани лекарствени реакции са докладвани до притежателя на разрешението за употреба и

включени в базата данни за безопасност, честотата на тези реакции не може да бъде достоверно определена.

ТАБЛИЦА 1	Чести ($\geq 1/100$ до <1/10)	Нечести ($\geq 1/1000$ до <1/100)	Редки ($\geq 1/10,000$ до <1/1000)	Неизвестна честота (Пост- маркетингово наблюдение) ¹
Инфекции и инфекции	Синузит, инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища			
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия	Левкопения, тромбоцитопения	Панцитопения
Нарушения на имунната система	Влошаване на съществуваща алергия			Сериозни алергични реакции, анафилактичен шок, анафилаксия
Психични нарушения	Безсъние	Тревожност, депресия, уморяемост	Объркване	Халюцинации
Нарушения на метаболизма и храненето		Хиперкалиемия		
Нарушения на нервната система	Замайване, хипертония	Парестезии, сънливост	Атаксия, промени във вкуса	Главоболие, влошаване на съществуваща епилепсия, асептичен менингит, агеузия, аносмия, фатален вътречерепен крвоизлив
Нарушения на очите		Замъглено виждане		Конюнктивит, ретинален крвоизлив, ретинална артериална или венозна оклузия
Нарушения на ухото и лабиринта		Шум в ушите		Намален слух
Сърдечни нарушения		Сърдечна недостатъчност, палпитации, тахикардия	Миокарден инфаркт ²	Аритмия

Съдови нарушения		Хипертония, влошаване на съществуваща хипертония		Зачервяване, васкулит, белодробен емболизъм
Распираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Фарингит, ринит, кашлица	Диспнея		Бронхоспазъм
Стомашно-чревни нарушения	Болка в корема, диария, диспепсия, флатуленция	Запек, оригване, гастрит, стоматит, повръщане, влошаване на стомашно-чревно възпаление	Дуоденална, гастро-езофагеална, тънкочревна и дебелочревна язва, дисфагия, тънкочревна перфорация, езофагит, мелена, панкреатит	Гадене, остър панкреатит, стомашно-чревен кръвоизлив, колит/влошаване на съществуващ колит
Хепатобилиарни нарушения		Абнормна чернодробна функция, повишени СГОТ и СГПТ	Увеличение на чернодробните ензими	Хепатит, чернодробна недостатъчност, жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив, сърбеж	Уртикария	Алопеция, фоточувствителност	Екхимози, булозен обрив, ексфолиативен дерматит, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, ангиоедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Крампи на долните крайници		Артралгия, миозит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Увеличение на креатинина, увеличение на уреята		Остра бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит, хипонатриемия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				Менструални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Грипоподобни симптоми, периферни отоци/задръжка на течности			Гръдна болка

¹ Нежелани лекарствени реакции, докладвани като спонтанни съобщения до базата данни за проследяване на лекарствената безопасност за период, в който приблизително >70 милиона пациенти са се лекували с целекоксиб (различни дози, продължителност и показания). В резултат на това честотата на тези реакции

не може да бъде достоверно определена. Нежеланите лекарствени реакции, съобщени от пост-маркетинговото проследяване, са само тези, които не са били вече съобщени при проучванията за ревматоиден артрит (Таблица 1) или проучванията за превенция на полипи (Таблица 2).

² В обобщен анализ на 20 плацебо-контролирани проучвания с продължителност повече от 2 седмици до 1 година при пациенти с ОА и РА, честота на миокарден инфаркт при пациенти, лекувани с целекоксиб 200 или 400 mg дневно спрямо плацебо е била 0,7 случая на 1000 пациента (рядко) без увеличение на честотата на инсултите.

Допълнителните нежелани реакции, изброени по системно-органен клас и класифицирани по честота в **Таблица 2**, са докладвани с по-голяма честота спрямо плацебо при пациенти, лекувани с целекоксиб 400 mg до 800 mg дневно при проучвания за дългосрочна превенция на полипите с продължителност до 3 години (APC и PreSAP проучванията; вж. точка 5.1, Фармакодинамични свойства: Сърдечно-съдова безопасност – Дългосрочни проучвания, включващи пациенти със спорадични аденоматозни полипи).

ТАБЛИЦА 2	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1000 до <1/100)
Инфекции и инфестации		Ушна инфекция, гъбична инфекция (гъбичните инфекции са били предимно несистемни)	Хеликобактер инфекция, херпес зостер, еризипел, инфекция на рана, инфекция на венците, лабиринтит, бактериална инфекция
Неоплазми			Липома
Психични нарушения			Нарушение на съня
Нарушения на нервната система			Мозъчен инфаркт
Нарушения на очите			Плаващи частици в стъкловидното тяло; кръвоизлив на конюнктивата
Нарушения на ухото и лабиринта			Намален слух
Сърдечни нарушения		Стенокардия; миокарден инфаркт	Нестабилна стенокардия, аортна клапна недостатъчност, атеросклероза на коронарните артерии, синусова брадикардия, вертрикулна хипертрофия
Съдови нарушения	Хипертония *		Дълбока венозна тромбоза; хематом
Распираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Задух	Дисфония
Стомашно-чревни нарушения	Диария*	Гадене, гастроезофагеална рефлуксна болест, дивертикул, повръщане,* дисфагия, синдром на раздразненото черво	Кървене от хемороиди, увеличена чревна перисталтика, улцерации в устната кухина, стоматит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Алергичен дерматит

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулни спазми	Ганглион
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Нефролитоаза, увеличени нива на креатинин в кръвта	Никтурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Доброкачествена простатна хиперплазия, простатит, увеличени нива на простатен специфичен антиген	Вагинално кървене, увеличена чувствителност на гърди, дисменорея, киста на яйчника, менопаузални симптоми
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение		Оток	
Изследвания		Увеличено тегло	Увеличени кръвни нива на: калий, натрий, хемоглобин Намалени кръвни нива на: хематокрит, тестостерон
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Счупване на стъпалото, счупване на долен крайник, епикондилит, руптура на сухожилия, счупване
* Хипертония, повръщане и диария са включени в Таблица 2, защото са докладвани по-често в тези проучвания, които са били с продължителност 3 години, в сравнение с Таблица 1, която включва нежелани реакции от проучвания с продължителност 12 седмици.			

В окончателните данни (оценени) от APC проучването при пациенти, лекувани с целекоксиб 800 mg дневно за период до 3 години, честотата на миокарден инфаркт спрямо плацебо е била 11 случая на 1000 пациенти (чести); и 5 случая на 1000 пациенти за инсулт (нечести; видовете инсулт не са определени).

4.9 Предозиране

Липсва клиничен опит с предозиране в клинични проучвания. Еднократни дози до 1200 mg и многократни дози до 1200 mg два пъти дневно са прилагани на здрави доброволци за девет дни без клинично значими нежелани реакции. В случай на съмнение за предозиране трябва да бъдат осигурени подходящи поддържащи медицински грижи, напр. чрез елиминиране на стомашното съдържимо, клинично наблюдение и, ако е необходимо - провеждане на симптоматично лечение. Малко вероятно е диализата да се окаже ефикасен начин за отстраняване на лекарствения продукт поради високата степен на свързване с плазмените протеини.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, АТС код: L01XX33

Целекоксиб е диарил-субституиран пиразол, химически сходен с други неариламинови сулфонамиди (напр., тиазиди, фуросемид), но различаващ се от ариламиновите сулфонамиди (напр., сулфаметоксазол и други сулфонамидни антибиотици).

Целекоксиб е перорален, селективен циклооксигеназа-2 (COX-2) инхибитор. При здрави доброволци в терапевтичната доза за ФАП от 400 mg два пъти дневно не се наблюдава статистически значима инхибиция на COX-1 (оценен като *ex vivo* инхибиция на образуването на тромбаксан B₂ [TxB₂]).

Циклооксигеназата е отговорна за производството на простагландини. Идентифицирани са две изоформи: COX-1 и COX-2. COX-2 е тази изоформа на ензима, за която е доказано, че се индуцира от провъзпалителни стимули и за която се постулира, че е отговорна главно за синтеза на простагландин медиатори на болката, възпалението и треската. Повишени нива на COX-2 са установяват при много премалигнени лезии (като аденоматозни коло-ректални полипи) и епителни карциноми. Фамилната аденоматозна полипоза (ФАП) е генетично заболяване, резултат на автозомно доминантна алтерация на туморен супресорен ген, тена на аденоматозната полипоза на колона (АПК). Полипи с мутация на АПК свръхекспресират COX-2 и оставени без лечение, такива полипи продължават да се образуват и се увеличават в колона или ректума, което води на практика до 100% шанс за развитие на коло-ректален карцином. COX-2 участва също и в овулацията, имплантацията и затварянето на *ductus arteriosus*, регулацията на бъбречната функция и функции на централната нервна система (предизвикване на треска, възприемчивост за болка и когнитивна функция). Тя може да играе роля и при оздравяване на язви. COX-2 е идентифицирана в тъканите около стомашни язви при хора, но отношението ѝ към оздравяването на язвата не е установено.

Разликата в антитромбоцитната активност между някои COX-1 инхибиращи НСПВС и COX-2 селективните инхибитори може да има клинично значение при пациенти с риск от тромбоемболични реакции. COX-2 инхибиторите потискат образуването на системен (и, по тази причина, вероятно ендотелен) простагландин, без да засягат тромбоцитния тромбаксан.

След високи дози целекоксиб се наблюдава доза-зависим ефект върху образуването на TxB₂. В малки проучвания с многократни дози при здрави индивиди с 600 mg два пъти дневно, обаче, целекоксиб не е имал никакъв ефект върху тромбоцитната агрегация и времето на кървене в сравнение с плацебо.

Експериментални данни показват, че механизмите на действие, чрез който целекоксиб води до туморна смърт може да е свързан с индукция на апоптоза и инхибиция на ангиогенеза. Инхибицията на COX-2 може да има последствия върху туморната жизнеспособност, които не са свързани с възпаление.

Целекоксиб инхибира туморното образуване в предклинични модели на рак на колона, които свръхекспресират COX-2, индуцирани от химична (АОМ модел при плъх) или от генетична (MIN модел при мишка) мутация.

Доказано е, че целекоксиб намалява броя и размера на аденоматозните коло-ректални полипи. Рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване е било проведено при 83 пациенти с ФАП. Проучваната популация включва 58 пациента с предшествваща субтотална или тотална колектомия и 25 пациента с интактен колон. Тринайсет пациенти са имали атенюиран ФАП фенотип. Средната редукция на броя на коло-ректалните полипи след шест месеца лечение е била 28% (SD ± 24%) за целекоксиб 400 mg два пъти дневно, което е статистическо превъзходство спрямо плацебо (средно 5%, SD ± 16%). Наблюдавано е и забележимо намаление на площта на дуоденалния аденом в сравнение с плацебо (14,5% за целекоксиб 400 mg два пъти дневно спрямо 1,4% за плацебо), което, обаче, няма статистическа значимост.

Пилотно проучване при пациенти в юношеска възраст с ФАП: Общо 18 деца на възраст от 10 до 14 години, които са били генотипо- или фенотипоположителни за ФАП, са били лекувани с

целекоксиб 4 mg/kg/дневно (4 пациента спрямо 2 пациенти на плацебо), целекоксиб 8 mg/kg/дневно (4 пациенти спрямо 2 пациенти на плацебо) или 16 mg/kg/дневно (4 пациенти спрямо 2 пациенти на плацебо). Резултатите показват статистически значимо намаление на полипите при всички групи, лекувани с целекоксиб спрямо съответните плацебо-групи. Най-голямо намаление е наблюдавано при пациенти, лекувани с целекоксиб 16 mg/kg/дневно, което отговаря на препоръчаната доза за възрастни с ФАП от 800 mg дневно. Комитетът за последяване на данните за безопасност подробно разгледа данните за безопасност и направи заключението, че целекоксиб 16 mg/kg/дневно е безопасна препоръчвана доза за последващи проучвания за пациенти с ФАП в юношеска възраст.

Дългосрочната сърдечно-съдова токсичност при деца, приемали целекоксиб, не е оценена и не е известно дали дългосрочният риск е сравним с този при възрастни, приемали целекоксиб или други COX-2 селективни и неселективни НСПВС (вж. точка 4.4; сърдечно-съдови нарушения).

Сърдечно-съдова безопасност – Дългосрочни проучвания при пациенти със спорадични аденоматозни полипи: Проведени са две проучвания с целекоксиб при пациенти със спорадични аденоматозни полипи, а именно APC проучването (Adenoma Prevention with Celecoxib) и PreSAP проучването (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). В проучването APC има дозозависимо увеличение в комбинираната крайна точка от сърдечно-съдова смърт, миокарден инфаркт, или инсулт (оценени) с целекоксиб спрямо плацебо при 3-годишно лечение. PreSAP проучването не показва статистически значимо увеличение на риска за същата комбинирана крайна точка.

В проучването APC относителните рискове спрямо плацебо за комбинирана крайна точка (оценени) на сърдечно-съдова смърт, миокарден инфаркт или инсулт са били 3,4 (95% CI 1.4 - 8.5) с целекоксиб 400 mg два пъти дневно и 2,8 (95% CI 1.1 - 7.2) с целекоксиб 200 mg два пъти дневно. Кумулативната честота на тази комбинирана крайна цел за 3 години е била 3,0% (20/671 пациенти) и 2,5% (17/685 пациенти) съответно 0,9% (6/679 пациенти) на плацебо. Увеличенията за двете групи дози целекоксиб спрямо плацебо са главно за сметка на увеличената честота на миокарден инфаркт.

В проучването PreSAP относителният риск спрямо плацебо за същата комбинирана крайна точка (оценен) е бил 1,2 (95% CI 0.6 - 2.4) с целекоксиб 400 mg дневно спрямо плацебо. Кумулативната честота на тази комбинирана крайна точка за 3 години е била съответно 2,3% (21/933 пациенти) и 1,9% (12/628 пациенти). Честотата на миокарден инфаркт (оценена) е била 1,0% (9/933 участници) с целекоксиб 400 mg дневно и 0,6% (4/628 участници) с плацебо.

Данните от трето дългосрочно проучване ADAPT (Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) не показват значимо увеличение на сърдечно-съдовия риск с целекоксиб 200 mg два пъти дневно спрямо плацебо. Относителният риск спрямо плацебо за същата комбинирана крайна точка (сърдечно-съдова смърт, МИ, инсулт) е бил 1,14 (95% CI 0.61 - 2.12) с целекоксиб 200 mg два пъти дневно. Честотата на миокарден инфаркт е била 1,1% (8/717 пациенти) с целекоксиб 200 mg два пъти дневно и 1,2% (13/1070 пациенти) с плацебо.

Данни от обобщен анализ на контролирани рандомизирани проучвания също предполагат, че сърдечно-съдовият риск може да се асоциира с употребата на целекоксиб спрямо плацебо, с доказателства за разлики в риска в зависимост от дозата целекоксиб.

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „Извънредни обстоятелства”.

Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е възможно да се разполага с пълната информация за този продукт.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) ще извършва преглед на новата информация за продукта и ще актуализира тази КХП според изискванията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Целекоксиб има добра абсорбция, достигайки пикови плазмени концентрации след приблизително 2-3 часа. Приемът с храна (храна с високо съдържание на мазнини) забавя абсорбцията с близо 1 час при нарастване на общата абсорбция (AUC) с 10 до 20%.

Целекоксиб се елиминира главно чрез метаболизъм. По-малко от 1% от приетата доза се екскретира непроменена в урината. Интериндивидуалната вариация в експозицията на целекоксиб е около 10-кратна. Целекоксиб показва независима от доза и време фармакокинетика в рамките на терапевтичния дозов интервал. Свързването с плазмените протеини при терапевтични плазмени концентрации е около 97% и целекоксиб не се свързва преференциално с еритроцитите. Елиминационният полуживот е 8-12 часа. Стационарните плазмени концентрации се достигат в рамките на 5 дни лечение. Фармакологичната активност се дължи на изходното вещество. Главните метаболити, намиращи се в циркулацията, нямат доловима COX-1 или COX-2 активност.

Метаболизмът на целекоксиб се осъществява основно чрез цитохром P450 CYP2C9. Три метаболита, неактивни като инхибитори на COX-1 или COX-2, са били идентифицирани в човешката плазма, а именно първичен алкохол, съответната карбоксилна киселина и нейния глюкуронид. Активността на цитохром P450 CYP2C9 е намалена при пациенти с генетичен полиморфизъм, което води до намалена ензимна активност, както при хомозиготни за CYP2C9*3 полиморфизъм индивиди.

Във фармакокинетично проучване на целекоксиб 200 mg, приеман веднъж дневно при здрави доброволци, със следните генотипи CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 или CYP2C9*3/*3, средната C_{max} и AUC за 24 часа на целекоксиб на ден 7 е били приблизително съответно 4 пъти и 7 пъти увеличена при индивиди с генотип CYP2C9*3/*3 спрямо другите генотипи. В три отделни проучвания с единична доза, включващи общо 5 участници с генотип CYP2C9*3/*3, AUC за 24 часа при еднократна доза е приблизително 3 пъти увеличена спрямо тази при нормалните метаболитатори. Установено е, че честотата на хомозиготния *3/*3 генотип е 0,3-1,0% сред различни етнически групи.

Пациенти, за които е известно или се предполага, че са слаби CYP2C9 метаболитатори въз основа на анамнеза/предишен опит с други CYP2C9 субстрати, целекоксиб трябва да се приема с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Не са установени клинично значими разлики във фармакокинетичните параметри на целекоксиб между представители на афро-американската и кавказката (бялата) раса. Плазмената концентрация на целекоксиб нараства с приблизително 100% при жени в напреднала възраст (>65 години).

В сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция, тези с леко чернодробно увреждане са показали средно нарастване на C_{max} с 53% и на AUC с 26% за целекоксиб. При прием на 200 mg дневно, съответните стойности при пациенти с умерено чернодробно увреждане са 41% и съответно 146%. Метаболитният капацитет при пациенти с леко до умерено увреждане корелира най-добре със стойностите на техния албумин. При пациенти с ФАП и умерено чернодробно увреждане (серумен албумин 25-35 g/l) дневната препоръчвана доза на целекоксиб трябва да бъде намалена с 50%.

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (серумен албумин <25 g/l) не са проучвани и целекоксиб е противопоказан в тази група пациенти.

Фармакокинетиката на целекоксиб не е проучена при пациенти с бъбречно увреждане, но е малко вероятно да бъде значително променена при такива пациенти, тъй като лекарството се елиминира главно чрез чернодробен метаболизъм. Опитът с целекоксиб при бъбречно

увреждане е малък и по тази причина се препоръчва повишено внимание при лечение на пациенти с бъбречно увреждане. Тежко бъбречно увреждане е противопоказание за употреба.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Конвенционалните проучвания за ембрио-фетална токсичност са довели до доза-зависима поява на диафрагмална херния при фетуси на плъх и на сърдечно-съдови малформации при заешки фетуси при системна експозиция на свободен целекоксиб, приблизително 3 пъти (плъх) и 2 пъти (заек) по-високи от постигнатите с препоръчваната при хора дневна доза (800 mg). Диафрагмална херния е била наблюдавана и в пери-постнатално проучване за токсичност при плъхове, което е включвало експозиция през периода на органогенеза. В последното проучване при най-ниската системна експозиция, където тази аномалия се е появила при едно единствено животно, преценената граница спрямо препоръчваната дневна доза при хора е била 2 пъти по-висока от тази доза (800 mg).

При животни, експозицията на целекоксиб по време на ранното ембрионално развитие е довела до преждевременна имплантация и пост-имплантационни загуби. Тези ефекти се очакват след инхибиране на простагландиновата синтеза.

Целекоксиб се екскретира в млякото на плъхове. В пери-постнатално проучване при плъхове е била наблюдавана токсичност сред малките.

В двугодишно проучване за токсичност е било наблюдавано нарастване на неадrenalната тромбоза при мъжки плъх при високи дози.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:

Лактоза монохидрат

Натриев лаурилсулфат

Повидон K30,

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Съдържание на капсулата:

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Печатното мастило съдържа:

Шеллак

Пропилен гликол

Железен оксид (E172)

Брилянтно синьо FCF E133

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Непрозрачни блистери от PVC/алуминиево фолио.

Опаковки от 10 или 60 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/259/005-006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

17 октомври 2003/17 октомври 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,
ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- В. КОНКРЕТНИ ЗАДЪЛЖЕНИЯ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

- Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Heinrich-Mack-Strasse 35, 89257 Illertissen, Германия

B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да осигури наличието на системата за лекарствена безопасност, както е описана във версия 2.0, представена в Модул 1.8.1 на Заявлението за разрешаване за употреба, която да функционира преди и докато продуктът е на пазара.

План за управление на риска

ПРУ се задължава да проведе проучванията и допълнителните дейности, свързани с лекарствената безопасност, посочени в Плана за лекарствена безопасност съгласно версия от 28.02.2005 на Плана за управление на риска (ПУР), представена в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всяко следващо актуализиране на ПУР, съгласувано със CHMP..

Съгласно Указание на CHMP за Системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманната медицина, актуализираният ПУР трябва да се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ). Освен това актуализиран ПУР трябва да се подава:

- при получаване на нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (свързано с лекарствената безопасност или минимизиране на риска)
- при поискване от ЕМА.

ПДБ

ПРУ ще продължи да подава периодични доклади за безопасност (ПДБ) ежегодно.

С. КОНКРЕТНИ ЗАДЪЛЖЕНИЯ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Притежателят на разрешението за употреба трябва да изпълни следната програма за изследвания в рамките на конкретен период, резултатите от която служат за основа на годишната преоценка на профила полза/риск.

Клинични аспекти:

ПРУ по-рано се е задължил да започне “Фаза III плацебо-контролирано проучване с целекоксиб при генотип-положителни лица с фамилна аденоматозна полипоза” (A3191193 – СНИР проучване)”, за да се получат допълнителни данни за ефикасност и безопасност.

ПРУ ще подаде доклад за хода на проучването СНИР, включително актуализиране на информацията за безопасност по време на осмата годишна преоценка и ще подаде цялостен доклад от проучването за завършеното проучване, когато е наличен.

Докладът за хода на проучването ще включва пълна документация за мерките за достигане на целевия брой набрани пациенти за година: очаква се повишен брой от 30 пациенти на година.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА, ИЛИ АКО
НЯМА ТАКАВА, ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

Картонена кутия - 200 mg твърди капсули (безцветен, непрозрачен блистер)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Onsenal 200 mg твърди капсули
целекоксиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка капсула съдържа 200 mg целекоксиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/259/001, 002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Onsenal 200 mg

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА, ИЛИ АКО
НЯМА ТАКАВА, ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

Картонена кутия - 200 mg твърди капсули (безцветен, непрозрачен блистер)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Onsenal 200 mg твърди капсули
целекоксиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка капсула съдържа 200 mg целекоксиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/259/003,004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден № {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Onsenal 200 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Onsenal 200 mg твърди капсули
целекоксиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА, ИЛИ АКО
НЯМА ТАКАВА, ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

Картонена кутия - 400 mg твърди капсули

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Onsenal 400 mg твърди капсули
целекоксиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка капсула съдържа 400 mg целекоксиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/259/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден № {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Onsenal 400 mg

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА, ИЛИ АКО
НЯМА ТАКАВА, ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

Картонена кутия - 400 mg твърди капсули

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Onsenal 400 mg твърди капсули
целекоксиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка капсула съдържа 400 mg целекоксиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/259/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден № {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Onsenal 400 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Onsenal 400 mg твърди капсули
целекоксиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Onsenal 200 mg твърди капсули целекоксиб (*celecoxib*)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Onsenal и за какво се използва
2. Преди да приемете Onsenal
3. Как да приемате Onsenal
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Onsenal
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ONSENAL И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Onsenal принадлежи към група лекарства, наречени циклооксигеназа-2 (COX-2) инхибитори. Циклооксигеназа-2 е ензим, чието количество се повишава в мястото на възпаление и в клетки с неправилен растеж. Onsenal действа чрез потискане на COX-2, към което такива делящи се клетки са чувствителни. Вследствие на това клетките загиват.

Onsenal се използва за намаляване на броя на стомашно-чревните полипи при пациенти с фамилна аденоматозна полипоза (ФАП). ФАП е наследствено нарушение, при което дебелото и правото черво са покрити с много полипи, от които може да се развие колоректален рак. Onsenal трябва да се употребява заедно с обичайните мерки при пациенти с ФАП, като хирургия и ендоскопско проследяване.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ ONSENAL

Не приемайте ONSENAL

- ако се имали алергична реакция към някоя от съставките на Onsenal
- ако сте имали алергична реакция към група лекарства, наречени "сулфонамиди". Тя включва някои антибиотици (Bactrim и Septra, всеки от които е комбинация от сулфаметоксазол и триметроприм), които се използват за лекуване на инфекции
- ако имате стомашна язва или язва на дванадесетопръстника, или кървене в стомаха или червата
- ако след прием на аспирин или друго противовъзпалително лекарство сте имали полипи в носа или силно набъбване на носната лигавица или някоя алергична реакция, като например, сърбящ кожен обрив, подуване, затруднено дишане или хриптене
- жена с детероден потенциал, освен ако не използвате ефективен контрацептивен метод
- ако кърмите
- ако имате възпаление на дебелото черво (улцерозен колит) или на червата (болест на Крон)
- ако имате тежко чернодробно заболяване
- ако имате тежко бъбречно заболяване
- ако имате сърдечна недостатъчност, установено сърдечно заболяване и/или мозъчно-съдова болест, напр., ако сте имали сърдечен инфаркт, инсулт, микроинсулт (преходно нарушение

на мозъчното кръвообращение) или запушване на кръвоносни съдове към сърцето или мозъка или операция за отстраняване или заобикаляне на запушвания (байпас); ако имате или сте имали проблеми с кръвоснабдяването (периферна артериална болест) или операция на артериите на долните крайници

Обърнете специално внимание при употребата на ONSENAL

- Някои хора се нуждаят от специално внимание от страна на техните лекари, докато приемат Onsenal. Уверете се, че преди лечението с Onsenal Вашият лекар е уведомен:
- ако имате състояния, които увеличават риска от сърдечно заболяване, като например, високо кръвно налягане, диабет, висок холестерол или ако пушите, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали Onsenal е подходящ за Вас
- ако сте имали стомашна язва или язва на дванадесетопръстника (червата) или кървене в стомаха или червата
- ако Вашето сърце, черен дроб или бъбреци не функционират добре, Вашият лекар може да пожелае да Ви прави периодични прегледи
- ако имате задръжка на течности (като подути глезени или ходила)
- ако сте дехидратиран, например от болест или диария или ако приемате диуретично лечение (таблетки за отводняване)
- ако сте имали сериозна алергична реакция или сериозна кожна реакция към някакви лекарства
- ако приемате ацетилсалицилова киселина
- ако приемате антикоагуланти
- ако имате непоносимост към някои захари
- ако Ви лекуват за инфекция, тъй като Onsenal може да маскира треската, която е признак на инфекция
- ако сте на възраст над 65 години, Вашият лекар може да пожелае да Ви прави периодични прегледи.

Както и останалите нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС; напр. ибупрофен или диклофенак), това лекарство може да доведе до повишение на кръвното налягане и Вашият лекар може да пожелае да Ви прави периодични прегледи.

Прием на други лекарства:

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Преди да започнете да приемате Onsenal, уверете се, че Вашият лекар е уведомен, ако приемате:

- АСЕ инхибитори (инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим) или ангиотензин II рецепторни антагонисти (употребявани при високо кръвно налягане и сърдечна недостатъчност)
- Ацетилсалицилова киселина или други противовъзпалителни лекарства
- Циклоспорин и такролимус (употребявани за потискане на имунната система, напр., след трансплантация)
- Декстрометорфан (употребяван като противокашлично средство в комбинирани сиропи за кашлица)
- Диуретици (употребявани за лечение на задръжка на течности)
- Флуконазол (употребяван за лечение на гъбични инфекции)
- Литий (употребяван за лечение на депресия)
- Рифампицин (употребяван за лечение на бактериални инфекции)
- Варфарин (употребяван за предотвратяване на кръвосъсирването) или други антикоагуланти
- Други лекарства за лечение на депресия, нарушения на съня, високо кръвно налягане или неритмична сърдечна дейност
- Невролептици (употребявани за лечението на някои психични заболявания)
- Метотрексат (употребяван за лечението на ревматоиден артрит, псориазис и левкемия)

- Карбамазепин (употребяван за лечението на епилепсия/гърчове и някои форми на болка или депресия)
- Барбитурати (употребявани за лечението на епилепсия/припадъци и други разстройства на съня)

Onsenal може да се приема с ниска доза ацетилсалицилова киселина (аспирин). Консултирайте се с Вашия лекар, преди да приемате тези две лекарства заедно.

Прием на ONSENAL с храни и напитки

Onsenal може да се приема със или без храна.

Бременност и кърмене

Не трябва да приемате Onsenal, ако сте бременна или има вероятност да забременеете.

Не трябва да приемате Onsenal, ако кърмите.

Шофиране и работа с машини

Ако се чувствате замаян или уморен след прием на Onsenal, не шофирайте и не използвайте машини, докато отново не се почувствате нормално.

Важна информация относно някои от съставките на Onsenal

Onsenal съдържа лактоза (вид захар). Ако Вашия лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да приемете това лекарство.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ ONSENAL

Винаги приемайте Onsenal точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Обичайната доза е 400 mg два пъти дневно. Обикновено ще приемате две капсули от 200 mg два пъти дневно.

Максималната препоръчвана дневна доза е 800 mg.

Ако сте приели повече от необходимата доза Onsenal

Ако случайно приемете прекалено много капсули, информирайте колкото е възможно по-скоро Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Onsenal

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Onsenal може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар.

Нежеланите реакции, изброени по-долу, са наблюдавани при пациенти с артрит, които са приемали лекарства със същото активно вещество като Onsenal:

Спрете приема на капсулите и съобщете незабавно на Вашия лекар

- Ако получите алергична реакция като кожен обрив, подуване на лицето, хриптене или затруднено дишане
- Ако имате сърдечни проблеми, като например болка в гърдите

- Ако имате чернодробна недостатъчност (симптомите могат да включват гадене, диария, жълтеница (кожата или бялото на очите Ви изглеждат жълти))
- Ако получите мехури или лющене на кожата
- Ако получите остра стомашна болка или какъвто и да е признак на кървене в стомаха или червата, като например, изхождане на черни или примесени с кръв изпражнения или повръщане на кръв

Чести нежелани реакции, които могат да засегнат повече от 1 на 100 души, са изброени по-долу

- Задръжка на течности и отоци на глезените, краката и/или ръцете
- Пикочни инфекции
- Синусит (възпаление на синусите, инфекция на синусите, запушени или болезнени синуси, запушен или течащ нос, възпаление на гърлото, кашлица, настинка, грипоподобни симптоми)
- Световъртеж, проблеми със съня
- Стомашни болки, диария, нарушено храносмилане, образуване на газове
- Обрив, сърбеж
- Мускулна скованост
- Влошаване на съществуващи алергии

Нечести нежелани реакции, които могат да засегнат повече от 1 на 1 000 души, са изброени по-долу:

- Сърдечна недостатъчност, сърцебиене (усещане за сърдечна дейност), бърз сърдечен ритъм, чувство за недостиг на въздух
- Влошаване на съществуващо високо кръвно налягане
- Промени в лабораторните изследвания, отразяващи функцията на черния дроб
- Промени в лабораторните изследвания, отразяващи функцията на бъбреците
- Анемия (промения в червените кръвни телца, които могат да причинят умора и задух)
- Тревожност, депресия, умора, изтощение, сънливост, усещане за изтръпване (иглички, мравучкане)
- Високи нива на калий в кръвта, което може да причини гадене, уморяемост, мускулна слабост или палпитации
- Намалено или замъглено зрение, пищене в ушите, болка или възпаление на устните
- Запек, оригване, възпаление на стомаха (стомашно разстройство, стомашни болки или повръщане), влошаване на възпаление на стомаха или червата
- Крампи на долните крайници
- Надигнат сърбящ обрив (уртикария)

Редки нежелани реакции, които могат да засегнат повече от 1 на 10 000 души са изброени по-долу

- Язви (кървене) в стомаха, хранопровода или червата; или спукване на черво (може да причини стомашна болка, треска, гадене, повръщане, запушване на червата), тъмни или черни изпражнения, възпаление на хранопровода (може да причини затруднение при преглъщане), възпаление на панкреаса (може да доведе до стомашни болки)
- Намален брой бели кръвни телца (които защитават тялото от инфекция) и тромбоцити (увеличен риск от кървене или натъртване)
- Затруднена координация на мускулните движения
- Чувство на обърканост, промени във вкусовите възприятия
- Увеличена чувствителност към светлина
- Косопад

Допълнителни реакции, които са докладвани от действителната употреба на активното вещество на Onsenal (в пост-маркетингов опит). Честотата на тези реакции е трудна за определяне, но като цяло се счита, че са много редки (засягащи по-малко от 1 на 10 000 души)

- Кървене в мозъка, причиняващо смърт

- Сериозни алергични реакции (включително потенциално фатален анафилактичен шок), които могат да причинят кожен обрив, подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото, хриптене или затруднено дишане; затруднено преглъщане
- Кървене на стомаха или червата (може да доведе до кървави изпражнения или повръщане), възпаление на тънките или дебели черва, възпаление на панкреаса, гадене
- Сериозни кожни състояния, като синдром на Stevens-Johnson, ексфолиативен дерматит и токсична епидермална некролиза (може да причини обрив, мехурчета или забелване на кожата)
- Чернодробна недостатъчност, чернодробна увреда и остро чернодробно възпаление (понякога фатални или изискващи чернодробна трансплантация). Симптомите могат да включват гадене, диария, жълтеница, пожълтяване на кожата или очите, тъмна урина, бледи изпражнения, лесно кървене, сърбеж или втрисане
- Проблеми с бъбреците (вероятна бъбречна недостатъчност, възпаление на бъбреците)
- Кръвен съсирек в кръвоносните съдове на белите дробове. Симптомите могат да включват внезапен задух, остри болки, когато си поемате въздух или колапс
- Неравномерно сърцебиене
- Менингит (възпаление на обвивките на главния и гръбначния мозък)
- Халюцинации
- Влошаване на епилепсия (възможни са по-чести и/или тежки гърчове)
- Възпаление на кръвоносните съдове (може да причини треска, болка, пурпурни петна по кожата)
- Запушване на артерия или вена в окото, водещо до частична или пълна загуба на зрение, конюнктивит, инфекция на окото (остър инфекциозен конюнктивит), кървене в окото
- Намаление в броя на червените и белите кръвни телца и на тромбоцитите (може да причини уморяемост, лесно натъртване, често кървене от носа и увеличен риск от инфекции)
- Болки в гърдите
- Нарушено обоняние
- Промяна в цвета на кожата (кръвонасядане), мускулна болка и слабост, болезнени стави
- Менструални смущения
- Главоболие, зачервяване
- Ниски нива на натрий от кръвни проби (могат да причинят загуба на апетит, главоболие, гадене, подуване на долните крайници и слабост)

В клинични проучвания, където Onsenal е приеман до 3 години за превенция на спорадични полипи на дебелото черво, са наблюдавани следните допълнителни нежелани реакции (нежеланите реакции, отбелязани със звездичка, са по-чести в тези проучвания, отколкото в проучванията при артрит):

Много чести нежелани реакции (засягащи повече от 1 на 10 души):

- Високо кръвно налягане*, диария*

Чести

- Сърдечни проблеми: инфаркт на миокарда*, стенокардия (болки в гърдите)
- Стомашни проблеми: гадене, киселини, дивертикул (увреждане на стомаха или червата, което може да стане болезнено или да се инфектира), повръщане*, синдром на раздразнимото черво (може да включва болки в стомаха, диария, стомашно разстройство, газове)
- Камъни в бъбреците (които могат да причинят болки в стомаха или гърба, кръв в урината), затруднения при уриниране, увеличен креатинин (кръвно изследване, отразяващо бъбречната функция)
- Затруднено дишане
- Мускулни спазми
- Оток (задръжка на течности, което може да причини подуване)
- Уголемена или възпалена простатна жлеза, увеличени нива на простатен специфичен антиген (лабораторно изследване)

- Инфекции от различни типове
- Увеличено тегло

Нечести

- Инсулт
- Нестабилна стенокардия (болки в гърдите), проблеми със сърдечните клапи, ритъм или коронарни артерии или уголемено сърце
- Дълбока венозна тромбоза (кръвен съсирек обикновено в крака, който може да причини болка, подуване или зачервяване на прасеца или проблеми при дишане), кръвонасядане
- Стомашна инфекция (която може да причини възпаление или язва на стомаха и червата), кървящи хемороиди, често ходене по голяма нужда, възпалени или кървящи венци/рани в устата
- Счупване на долен крайник, скъсване или възпаление на сухожилие
- Херпес зостер, кожна инфекция, алергичен дерматит (сух сърбящ обрив)
- Плаващи частици или кръвоизлив в окото, причиняващи замъглено или понижено зрение, замайване, дължащо се на проблеми на вътрешното ухо, затруднен говор
- Трудно заспиване, прекомерно уриниране през нощта
- Масни бучки по кожата или другаде, ганглиони (безобидно подуване по или около ставите и сухожилията на ръцете или краката)
- Аномално или тежко вагинално кръвотечение, болезнена менструация, болки в гърдите, яйчникови кисти, менопаузални симптоми
- Високи нива на натрий или хемоглобин и нисък хематокрит или тестостерон от кръвни изследвания
- Намален слух
- Промени в кръвната картина

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ONSENAL

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не съхранявайте Onsenal капсули над 30 °C.

Не използвайте Onsenal капсули след срока на годност отбелязан върху блистера и картонената опаковка. Ако капсулите са с изтекъл срок на годност, занесете ги на Вашия фармацевт, който ще се освободи от тях по безопасен начин.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа ONSENAL

- Активната съставка е целекоксиб.
- Другите съставки са желатин, лактоза монохидрат, натриев лаурилсулфат, повидон K30, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат и оцветителя титанов диоксид E171.
- Печатното мастило съдържа също шеллак, пропилен гликол и железен оксид E 172.

Как изглежда ONSENAL и какво съдържа опаковката

Капсулите са бели с маркирани “7767” и “200” със златно мастило.

Onsenal е опакован в блистери и се предлага в опаковки от 10 или 60 капсули.

Притежател на разрешението за употреба

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Великобритания

Производител

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Heinrich-Mack-Strasse 35
89257 Illertissen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique / België / Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Pfizer HCP Corporation
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Тел.: +36-1-488-37-00

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Тел.: +420-283-004-111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Тел. +356 212201 74

Danmark

Pfizer ApS
Тlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer BV
Тел: +31 (0)10 406 4301

Deutschland

Pfizer GmbH
Тел: +49 (0)30 550055-1000

Norge

Pfizer AS
Тlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Тел.: +372 6 405328

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Тел: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Тηλ: +30 210 6785800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o
Тел.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer S.A.
Тél: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Тел: +351 21 423 5500

France

Pfizer
Тél: +33 (0)1 58 07 34 40

Romania

Pfizer Romania S.R.L.
Тел: +40 (0)21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +353 1800 633 363 (безплатен)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Geo. Pavlides & Araouzos Ltd.
Τηλ.: + 357 22 818087

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 70 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.: + 421-2-5941 8500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550-52000

United Kingdom

Pfizer Limited,
Tel: +44 (0)1304 616161

Дата на последно одобрение на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба при „Извънредни обстоятелства”.

Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е възможно да се получи пълната информация за този продукт.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата (EMA) ще извършва преглед на новата информация за продукта и ще актуализира тази листовка според изискванията.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>. Там са посочени и линкове към други уеб сайтове, където може да намерите информация за редки заболявания и лечения.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Onsenal 400 mg твърди капсули целекоксиб (*celecoxib*)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.

В тази листовка:

1. Какво представлява Onsenal и за какво се използва
2. Преди да приемете Onsenal
3. Как да приемате Onsenal
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Onsenal
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ONSENAL И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Onsenal принадлежи към група лекарства, наречени циклооксигеназа-2 (COX-2) инхибитори. Циклооксигеназа-2 е ензим, чието количество се повишава в мястото на възпаление и в клетки с неправилен растеж. Onsenal действа чрез потискане на COX-2, към което такива делящи се клетки са чувствителни. Вследствие на това клетките загиват.

Onsenal се използва за намаляване на броя на стомашно-чревните полипи при пациенти с фамилна аденоматозна полипоза (ФАП). ФАП е наследствено нарушение, при което дебелото и правото черво са покрити с много полипи, от които може да се развие колоректален рак. Onsenal трябва да се употребява заедно с обичайните мерки при пациенти с ФАП, като хирургия и ендоскопско проследяване.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ ONSENAL

Не приемайте ONSENAL

- ако се имали алергична реакция към някоя от съставките на Onsenal
- ако сте имали алергична реакция към група лекарства, наречени “сулфонамиди”. Тя включва някои антибиотици (Bactrim и Septra, всеки от които е комбинация от сулфаметоксазол и триметроприм), които могат да бъдат използвани за лекуване на инфекции
- ако имате стомашна язва или язва на дванадесетопръстника, или кървене в стомаха или червата
- ако след прием на аспирин или друго противовъзпалително лекарство сте имали полипи в носа или силно набъбване на носната лигавица или някоя алергична реакция, като например, сърбящ кожен обрив, подуване, затруднено дишане или хриптене
- жена с детероден потенциал, освен ако не използвате ефективен контрацептивен метод
- ако кърмите
- ако имате възпаление на дебелото черво (улцерозен колит) или на червата (болест на Крон)
- ако имате тежко чернодробно заболяване
- ако имате тежко бъбречно заболяване
- ако имате сърдечна недостатъчност, установено сърдечно заболяване и/или мозъчно-съдова болест, напр., ако сте имали сърдечен инфаркт, инсулт, микроинсулт (преходно нарушение на мозъчното кръвообращение) или запушване на кръвоносни съдове към сърцето или мозъка или операция за отстраняване или заобикаляне на запушвания (байпас); ако имате

или сте имали проблеми с кръвоснабдяването (периферна артериална болест) или операция на артериите на долните крайници

Обърнете специално внимание при употребата на ONSENAL

- Някои хора се нуждаят от специално внимание от страна на техните лекари, докато приемат Onsenal. Уверете се, че преди лечението с Onsenal Вашият лекар е уведомен:
- ако Вие имате състояния, които увеличават Вашия риск от сърдечно заболяване, като например, високо кръвно налягане, диабет, висок холестерол или ако пушите, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали Onsenal е подходящ за Вас
- ако сте имали стомашна язва или язва на дванадесетопръстника (червата) или кървене в стомаха или червата
- ако Вашето сърце, черен дроб или бъбреци не функционират добре, Вашият лекар може да пожелае да Ви прави периодични прегледи
- ако имате задръжка на течности (като подути глезени или ходила)
- ако сте дехидратиран, например от болест или диария или ако приемате диуретично лечение (таблетки за отводняване)
- ако сте имали сериозна алергична реакция или сериозна кожна реакция към някакви лекарства
- ако приемате ацетилсалицилова киселина
- ако приемате антикоагуланти
- ако имате непоносимост към някои захари
- ако Ви лекуват за инфекция, тъй като Onsenal може да маскира треската, която е признак на инфекция
- ако сте на възраст над 65 години, Вашият лекар може да пожелае да Ви прави периодични прегледи.

Както и останалите нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС; напр. ибупрофен или диклофенак), това лекарство може да доведе до повишение на кръвното налягане и Вашият лекар може да пожелае да Ви прави периодични прегледи.

Прием на други лекарства:

Моля кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Преди да започнете да приемате Onsenal, уверете се, че Вашия лекар е уведомен, ако приемате:

- АСЕ инхибитори (инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим) или ангиотензин II рецепторни антагонисти (употребявани при високо кръвно налягане и сърдечна недостатъчност)
- Ацетилсалицилова киселина или други противовъзпалителни лекарства
- Циклоспорин и такролимус (употребявани за потискане на имунната система, напр., след трансплантация)
- Декстрометорфан (употребяван като противокашлично средство в комбинирани сиропи за кашлица)
- Диуретици (употребявани за лечение на задръжка на течности)
- Флуконазол (употребяван за лечение на гъбични инфекции)
- Литий (употребяван за лечение на депресия)
- Рифампицин (употребяван за лечение на бактериални инфекции)
- Варфарин (употребяван за предотвратяване на кръвосъсирването) или други антикоагуланти
- Други лекарства за лечение на депресия, нарушения на съня, високо кръвно налягане или неритмична сърдечна дейност
- Невролептици (употребявани за лечението на някои психични заболявания)
- Метотрексат (употребяван за лечението на ревматоиден артрит, псориазис и левкемия)
- Карбамазепин (употребяван за лечението на епилепсия/гърчове и някои форми на болка или депресия)

- Барбитурати (употребявани за лечението на епилепсия/припадъци и други разстройства на съня)

Onsenal може да се приема с ниска доза ацетилсалицилова киселина (аспирин). Консултирайте се с Вашия лекар, преди да приемате тези две лекарства заедно.

Прием на ONSENAL с храни и напитки

Onsenal може да се приема със или без храна.

Бременност и кърмене

Не трябва да употребявате Onsenal, ако сте бременна или има вероятност да забременеете.

Не трябва да употребявате Onsenal, ако кърмите.

Шофиране и работа с машини

Ако получавате замаяване или умора след прием на Onsenal, не шофирайте и не използвайте машини, докато отново не се почувствате нормално.

Важна информация относно някои от съставките на ONSENAL

Onsenal съдържа лактоза (вид захар). Ако Вашия лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да приемете това лекарство.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ ONSENAL

Винаги приемайте Onsenal точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Обичайната доза е 400 mg два пъти дневно. Обикновено ще приемате една капсула от 400 mg два пъти дневно.

Максималната препоръчвана дневна доза е 800 mg.

Ако сте приели повече от необходимата доза Onsenal

Ако случайно приемете прекалено много капсули, информирайте колкото е възможно по-скоро Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Onsenal

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Onsenal може да предизвика нежелани реакции.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар.

Нежеланите реакции, изброени по-долу, са наблюдавани при пациенти с артрит, които са приемали лекарства със същото активно вещество като Onsenal:

Спрете приема на капсулите и съобщете незабавно на Вашия лекар

- Ако получите алергична реакция като кожен обрив, подуване на лицето, хриптене или затруднено дишане
- Ако имате сърдечни проблеми, като например болка в гърдите
- Ако имате чернодробна недостатъчност (симптомите могат да включват гадене, диария, жълтеница (кожата или бялото на очите Ви изглеждат жълти)
- Ако получите мехури или лющене на кожата

- Ако получите остра стомашна болка или какъвто и да е признак на кървене в стомаха или червата, като например, изхождане на черни или примесени с кръв изпражнения или повръщане на кръв

Чести нежелани реакции, които могат да засегнат повече от 1 на 100 души, са изброени по-долу

- Задръжка на течности и отоци на глезените, краката и/или ръцете
- Пикочни инфекции
- Синусит (възпаление на синусите, инфекция на синусите, запушени или болезнени синуси), запушен или течащ нос, възпаление на гърлото, кашлица, настинка, грипноподобни симптоми
- Световъртеж, проблеми със съня
- Стомашни болки, диария, нарушено храносмилане, образуване на газове
- Обрив, сърбеж
- Мускулна скованост
- Влошаване на съществуващи алергии
-

Нечести нежелани реакции, които могат да засегнат повече от 1 на 1 000 души, са изброени по-долу:

- Сърдечна недостатъчност, сърцебиене (усещане за сърдечна дейност), бърз сърдечен ритъм, чувство за недостиг на въздух
- Влошаване на съществуващо високо кръвно налягане
- Промени в лабораторните изследвания, отразяващи функцията на черния дроб
- Промени в лабораторните изследвания, отразяващи функцията на бъбреците
- Анемия (промения в червените кръвни телца, които могат да причинят умора и задых)
- Тревожност, депресия, умора, изтощение, сънливост, усещане за изтръпване (иглички, мравучкане)
- Високи нива на калий в кръвта, което може да причини гадене, уморяемост, мускулна слабост или палпитации
- Намалено или замъглено зрение, пищене в ушите, болка или възпаление на устните
- Запек, уригване, възпаление на стомаха (стомашно разстройство, стомашни болки или повръщане), влошаване на възпаление на стомаха или червата
- Крампи на долните крайници
- Надигнат сърбящ обрив (уртикария)

Редки нежелани реакции, които могат да засегнат повече от 1 на 10 000 души са изброени по-долу

- Язви (кървене) в стомаха, хранопровода или червата; или спукване на черво (може да причини стомашна болка, треска, гадене, повръщане, запушване на червата), тъмни или черни изпражнения, възпаление на хранопровода (може да причини затруднение при преглъщане), възпаление на панкреаса (може да доведе до стомашни болки)
- Намален брой бели кръвни телца (които защитават тялото от инфекция) и тромбоцити (увеличен риск от кървене или натъртване)
- Затруднена координация на мускулните движения
- Чувство на обърканост, промени във вкусовите възприятия
- Увеличена чувствителност към светлина
- Косопад

Допълнителни реакции, които са докладвани от действителната употреба на активното вещество на Onsenal (в пост-маркетингов опит). Честотата на тези реакции е трудна за определяне, но като цяло се счита, че са много редки (засягащи по-малко от 1 на 10 000 души)

- Кървене в мозъка, причиняващо смърт

- Сериозни алергични реакции (включително потенциално фатален анафилактичен шок), които могат да причинят кожен обрив, подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото, хриптене или затруднено дишане; затруднено преглъщане
- Кървене на стомаха или червата (може да доведе до кървави изпражнения или повръщане), възпаление на тънките или дебелите черва, възпаление на панкреаса, гадене
- Сериозни кожни състояния, като синдром на Stevens-Johnson, ексфолиативен дерматит и токсична епидермална некролиза (може да причини обрив, мехурчета или забелване на кожата)
- Чернодробна недостатъчност, чернодробна увреда и остро чернодробно възпаление (понякога фатални или изискващи чернодробна трансплантация). Симптомите могат да включват гадене, диария, жълтеница, пожълтяване на кожата или очите, тъмна урина, бледи изпражнения, лесно кървене, сърбеж или втрисане
- Проблеми с бъбреците (вероятна бъбречна недостатъчност, възпаление на бъбреците)
- Кръвен съсирек в кръвоносните съдове на белите дробове. Симптомите могат да включват внезапен задух, остри болки, когато си поемате въздух или колапс
- Неравномерно сърцебиене
- Менингит (възпаление на обвивките на главния и гръбначния мозък)
- Халюцинации
- Влошаване на епилепсия (възможни са по-чести и/или тежки гърчове)
- Възпаление на кръвоносните съдове (може да причини треска, болка, пурпурни петна по кожата)
- Запушване на артерия или вена в окото, водещо до частична или пълна загуба на зрение, конюнктивит, инфекция на окото (остър инфекциозен конюнктивит), кървене в окото
- Намаление в броя на червените и белите кръвни телца и на тромбоцитите (може да причини уморяемост, лесно натъртване, често кървене от носа и увеличен риск от инфекции)
- Болки в гърдите
- Нарушено обоняние
- Промяна в цвета на кожата (кръвонасядане), мускулна болка и слабост, болезнени стави
- Менструални смущения
- Главоболие, зачервяване
- Ниски нива на натрий от кръвни проби (могат да причинят загуба на апетит, главоболие, гадене, подуване на долните крайници и слабост)

В клинични проучвания, където Onsenal е приеман до 3 години за превенция на спорадични полипи на дебелото черво, са наблюдавани следните допълнителни нежелани реакции (нежеланите реакции, отбелязани със звездичка, са по-чести в тези проучвания, отколкото в проучванията при артрит):

Много чести нежелани реакции (засягащи повече от 1 на 10 души):

- Високо кръвно налягане*, диария*

Чести

- Сърдечни проблеми: инфаркт на миокарда*, стенокардия (болки в гърдите)
- Стомашни проблеми: гадене, киселини, дивертикул (увреждане на стомаха или червата, което може да стане болезнено или да се инфектира), повръщане*, синдром на раздразнимото черво (може да включва болки в стомаха, диария, стомашно разстройство, газове)
- Камъни в бъбреците (които могат да причинят болки в стомаха или гърба, кръв в урината), затруднения при уриниране, увеличен креатинин (кръвно изследване, отразяващо бъбречната функция)
- Затруднено дишане
- Мускулни спазми
- Оток (задръжка на течности, което може да причини подуване)
- Уголемена или възпалена простатна жлеза, увеличени нива на простатен специфичен антиген (лабораторно изследване)

- Инфекции от различни типове
- Увеличено тегло

Нечести

- Инсулт
- Нестабилна стенокардия (болки в гърдите), проблеми със сърдечните клапи, ритъм или коронарни артерии или уголемено сърце
- Дълбока венозна тромбоза (кръвен съсирек, обикновено в крака, който може да причини болка, подуване или зачервяване на прасеца или проблеми при дишане), кръвонасядане
- Стомашна инфекция (която може да причини възпаление или язва на стомаха и червата), кървящи хемороиди, често ходене по голяма нужда, възпалени или кървящи венци/рани в устата
- Счупване на долен крайник, скъсване или възпаление на сухожилие
- Херпес зостер, кожна инфекция, алергичен дерматит (сух сърбящ обрив)
- Плаващи частици или кръвоизлив в окото, причиняващи замъглено или понижено зрение, замайване, дължащо се на проблеми на вътрешното ухо, затруднен говор
- Трудно заспиване, прекомерно уриниране през нощта
- Масни бучки по кожата или другаде, ганглиони (безобидно подуване по или около ставите и сухожилията на ръцете или краката)
- Аномално или тежко вагинално кръвотечение, болезнена менструация, болки в гърдите, яйчникови кисти, менопаузални симптоми
- Високи нива на натрий или хемоглобин и нисък хематокрит или тестостерон от кръвни изследвания
- Намален слух
- Промени в кръвната картина

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ONSENAL

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не съхранявайте Onsenal капсули над 30 °C.

Не използвайте Onsenal капсули след срока на годност отбелязан върху блистера и картонената опаковка. Ако капсулите са с изтекъл срок на годност, занесете ги на Вашия фармацевт, който ще се освободи от тях по безопасен начин.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа ONSENAL

- Активната съставка е целекоксиб.
- Другите съставки са желатин, лактоза монохидрат, натриев лаурилсулфат, повидон K30, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат и оцветителя титанов диоксид E171.
- Печатното мастило съдържа също шеллак, пропилен гликол и железен оксид E 172.

Как изглежда ONSENAL и какво съдържа опаковката

Капсулите са бели с маркирани “7767” и “400” със зелено мастило. Onsenal е опакован в блистери и се предлага в опаковки от 10 или 60 капсули.

Притежател на разрешението за употреба

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Великобритания

Производител

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Heinrich-Mack-Strasse 35
89257 Illertissen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique / België / Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Pfizer HCP Corporation
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Тел.: +36-1-488-37-00

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Тел.: +420-283-004-111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Тел. +356 212201 74

Danmark

Pfizer ApS
Тlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer BV
Тел: +31 (0)10 406 4301

Deutschland

Pfizer GmbH
Тел: +49 (0)30 550055-1000

Norge

Pfizer AS
Тlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Тел.: +372 6 405 328

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Тел: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Тел: +30 210 6785800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o
Тел.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer S.A.
Тél: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Тел: +351 21 423 5500

France

Pfizer
Тél: +33 (0)1 58 07 34 40

Romania

Pfizer Romania S.R.L.
Тел: +40 (0)21 3180808

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +353 1800 633 363 (безплатен)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Geo. Pavlides & Araouzos Ltd.
Τηλ.: + 357 22 818087

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 70 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.: + 421-2-5941 8500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550-52000

United Kingdom

Pfizer Limited,
Tel: +44 (0)1304 616161

Дата на последно одобрение на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба при „Изключителни обстоятелства“.

Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е възможно да се получи пълната информация за този продукт.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата (EMA) ще извършва преглед на новата информация за продукта и ще актуализира тази листовка според изискванията.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>. Там са посочени и линкове към други уеб сайтове, където може да намерите информация за редки заболявания и лечения.