

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Onsenal 200 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje celecoxibum 200 mg.

Pomocné látky: monohydrát laktosy 49,8 mg. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Bílé neprůhledné tobolky se dvěma zlatými proužky označenými čísly 7767 a 200.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Onsenal je indikován ke snížení počtu adenomatózních střevních polypů u familiární adenomatózní polypózy (FAP) jako přídatná léčba k chirurgickému výkonu a dalšímu endoskopickému sledování (viz bod 4.4).

Efekt snížení zátěže polypy vyvolaný přípravkem Onsenal na riziko střevního karcinomu nebyl prokázán (viz body 4.4 a 5.1).

4.2. Dávkování a způsob podání

Doporučená perorální dávka jsou dvě tobolky po 200 mg 2x denně s jídlem (viz bod 5.2).

Obvyklá lékařská péče o pacienty s FAP má při léčbě celecoxibem pokračovat. Maximální doporučená denní dávka je 800 mg.

Zhoršená činnost jater U nemocných s jaterní nedostatečností středního stupně (sérový albumin 25-35 g/l) se mají denní doporučené dávky celecoxibu snížit na 50% (viz body 4.3 a 5.2). Je třeba dodržovat opatrnost, protože u těchto pacientů nejsou zkušenosti s dávkami vyššími než 200 mg.

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

Dětsí pacienti Zkušenosti s užitím celecoxibu u pacientů s FAP mladších 18 let jsou pouze z jedné pilotní studie na velmi malé populaci, v níž byli pacienti léčeni celecoxibem v dávkách až 16 mg/kg denně, což odpovídá doporučené dávce 800 mg denně u dospělých pacientů s FAP (viz bod 5.1).

CYP2C9 pomalí metabolizéři Pacientům, o kterých je známo, že jsou nebo mohou být pomalí metabolizéři CYP2C9 podle genotypizace nebo předchozí zkušenosti s jinými substráty CYP2C9, je nutné celecoxib podávat s opatrností, protože je zvýšené riziko nežádoucích účinků závislých na dávce.

Pacienti s alelou CYP2C9*3 a zvláště pacienti s homozygotním genotypem CYP2C9*3*3 mohou být vystaveni expozicím celecoxibu vyšším než pro jaké byla zjišťována bezpečnost v klinických studiích. Proto je při léčbě pacientů s FAP třeba vzít v úvahu riziko vysokých expozic celecoxibu u pomalých metabolizérů. Je vhodné zahájit léčbu sníženou dávkou (viz bod 5.2).

Starší pacienti Dávka pro starší pacienty s FAP dosud nebyla stanovena. Těmto pacientům by měla být věnována speciální péče (viz bod 5.2).

4.3. Kontraindikace

- Přecitlivělost na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku přípravku (viz bod 6.1).
- Známa přecitlivělost na sulfonamidy.
- Pacienti s aktivním peptickým vředem nebo krvácením ze zažívacího traktu (GI).
- Užití u pacientů, u nichž se po užití kyseliny acetylsalicylové nebo NSAID, včetně selektivních inhibitorů COX-2 (cyklooxygenázy-2) objevil bronchospasmus, akutní zánět nosní sliznice, nosní polypy, angioneurotický edém, kopřivka nebo jiné reakce z přecitlivělosti.
- Užití u těhotných žen a žen, které mohou otěhotnět, pokud nepoužívají účinnou antikoncepční metodu (viz body 4.5, 4.6 a 5.3).
- Užití během kojení (viz body 4.6 a 5.3).
- Pacienti se závažnou jaterní dysfunkcí (hladina albuminu v séru < 25 g/l nebo Child-Pughovo skóre ≥10) (třída C).
- Pacienti s nedostatečností ledvin s odhadovanou clearance kreatininu < 30 ml/min.
- Pacienti se zánětlivým střevním onemocněním.
- Pacienti s městnavým srdečním selháním (NYHA II-IV).
- Pacienti s prokázanou ischemickou chorobou srdeční, periferní arteriální insuficiencí a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba celekoxibem u FAP byla studována při podávání po dobu až 6 měsíců a nebylo prokázáno, že by došlo ke snížení rizika gastrointestinální nebo jiné formy karcinomu nebo nutnosti chirurgické léčby. Proto by se vzhledem k souběžnému podávání celekoxibu neměla měnit obvyklá léčba pacientů s FAP. Zejména by neměla být snížena obvyklá frekvence endoskopického sledování a operační výkony v souvislosti s FAP by se neměly odkládat.

Gastrointestinální poruchy

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

Další zvýšení rizika gastrointestinálních nežádoucích účinků (vzniku gastrointestinálních vředů nebo jiných gastrointestinálních komplikací) představuje podávání celekoxibu současně s kyselinou acetylsalicylovou (i při nízkých dávkách). V dlouhodobých klinických studiích nebyl prokázán významný rozdíl v GI bezpečnosti mezi selektivními inhibitory COX-2 + kyselinou acetylsalicylovou vs. NSAID + kyselinou acetylsalicylovou (viz bod 5.1). Souběžnému užití celekoxibu a neaspirinových NSAID je třeba se vyvarovat.

U pacientů s FAP, kteří mají ileorektální anastomózu nebo anastomózu ileálního vaku a anu, se mohou rozvinout ulcerace v anastomóze. Pokud je přítomen vřed v anastomóze, pacienti nesmějí být léčeni současně antikoagulancii nebo kyselinou acetylsalicylovou.

Poruchy krve a lymfatického systému, kardiovaskulární onemocnění

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

Vzhledem ke zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku celekoxibu při dávce 400 mg 2x denně ve studii APC (viz bod 5.1) je nutné pravidelně kontrolovat odpověď pacientů na léčbu celekoxibem, aby se zabránilo nadbytečné expozici pacientů s FAP, u nichž není celekoxib účinný (viz body 4.2, 4.3, 4.8 a 5.1).

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

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

Obdobně jako u jiných přípravků, které inhibují syntézu prostaglandinů, byly u nemocných léčených celekoxibem pozorovány retence tekutin a otoky. Proto by měl být celekoxib užíván s opatrností u nemocných s anamnézou srdečního selhání, dysfunkce levé komory nebo hypertenze a u nemocných, kteří mají edémy z jiných příčin, protože inhibice syntézy prostaglandinů může vést ke zhoršené funkci ledvin a retenci tekutin. Opatrnosti je též třeba u nemocných užívajících diuretika nebo u nemocných s rizikem hypovolemie.

Obdobně jako u všech NSAID, může vést užití celekoxibu ke vzniku hypertenze, nebo zhoršení preexistující hypertenze; obě mohou přispět ke zvýšené četnosti kardiovaskulárních příhod. Proto je nutné na začátku a v průběhu léčby celekoxibem pečlivě sledovat krevní tlak.

Při léčbě starších pacientů s mírnou až středně těžkou srdeční dysfunkcí je nutná zvláštní péče a sledování. Protože snížení funkce ledvin nebo jater a zvláště srdeční dysfunkce jsou pravděpodobnější u starších jedinců, je u těchto nemocných třeba adekvátní trvalý lékařský dohled.

Poruchy funkce ledvin a jater

NSAID, včetně celekoxibu mohou způsobit renální toxicitu. Klinické studie s celekoxibem prokázaly účinky na ledviny podobné těm, pozorovaným s NSAID komparátory. Nejvyšší riziko renální toxicity mají pacienti s poškozenou funkcí ledvin, selháním srdce, dysfunkcí jater a starší pacienti. Tyto nemocné je nutné během léčby celekoxibem pečlivě sledovat. Zkušenosti s celekoxibem u pacientů s mírným nebo středně těžkým postižením ledvin nebo jater jsou omezené, proto mají být tyto pacienti léčeni s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

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

Kožní reakce

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

Jiné

Pacienti, o kterých je známo, že jsou pomalí metabolizéři CYP2C9, mají být léčeni s opatrností (viz bod 5.2).

Celekoxib může maskovat horečku a další známky zánětu.

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

bod 4.5).

Tobolky přípravku Onsenal 200 mg obsahují laktosu (49,8 mg). Tento přípravek by neměli užívat pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy a malabsorpcí glukosy a galaktosy.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Většina interakčních studií byla provedena s celekoxibem v dávkách 200 mg 2x denně (t.j. s dávkami používanými při osteoartritidě či revmatoidní artritidě). Nelze proto vyloučit výraznější účinek dávky 400 mg 2x denně.

U nemocných užívajících warfarin nebo jiná antikoagulancia by měla být monitorována antikoagulační aktivita, zvláště během prvních dní po zahájení léčby přípravkem Onsenal nebo při změnách dávky celekoxibu, neboť u těchto nemocných je zvýšené riziko krvácivých komplikací. Pacienti užívající perorální antikoagulancia musí být pečlivě sledováni z hlediska protrombinového času INR. U pacientů s artritidou (zejména u starších), kteří užívali současně celekoxib a warfarin, byly hlášeny krvácivé příhody, některé fatální, v souvislosti se vzrůstem protrombinového času (viz bod 4.4).

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

Ve 28 denní klinické studii u pacientů s hypertenzí I a II stupně stabilizovanou lisinoprilem, nevedlo podání celekoxibu v dávce 200 mg 2x denně v porovnání s placebem ke klinicky významnému zvýšení průměrného denního systolického nebo diastolického krevního tlaku, při 24 hodinovém ambulantním měření krevního tlaku. Mezi pacienty léčenými celekoxibem dávkou 200 mg 2x denně bylo 48% považováno za nereagující na lisinopril při poslední návštěvě (definováno buď jako diastolický krevní tlak měřený manžetou >90 mmHg nebo zvýšení diastolického krevního tlaku měřeného manžetou >10% oproti výchozím hodnotám), v porovnání s 27% užívajícími placebo; tento rozdíl je statisticky významný.

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

Celekoxib se může používat s nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové, avšak nelze ho považovat za náhradu kyseliny acetylsalicylové v kardiovaskulární profylaxi. Obdobně jako u jiných nesteroidních antirevmatik bylo při současném podávání celekoxibu s nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové prokázáno zvýšené riziko gastrointestinálních ulcerací nebo jiných gastrointestinálních komplikací ve srovnání s použitím samotného celekoxibu (viz bod 5.1).

Farmakokinetické interakce

Účinek celekoxibu na jiné přípravky

Celekoxib je slabý inhibitor CYP2D6. Během léčby celekoxibem vzrostly průměrné plazmatické koncentrace dextromethorfanu (substrát CYP2D6) o přibližně 136%. Plazmatické koncentrace léčivých přípravků, které jsou substráty tohoto enzymu, mohou být zvýšeny při současném podávání celekoxibu. Příkladem léků, které jsou metabolizovány CYP2D6 jsou antidepresiva (tricyklická a SSRI), neuroleptika a antiarytmika. Dávku individuálně dávkovaných substrátů CYP2D6 může být nutné snížit po zahájení léčby celekoxibem nebo zvýšit, pokud byla léčba celekoxibem ukončena.

Studie *in vitro* prokázaly určitý potenciál celekoxibu inhibovat metabolismus katalyzovaný CYP2C19. Klinický význam tohoto nálezu *in vitro* není jasný. Příkladem léčivých přípravků metabolizovaných prostřednictvím CYP2C19 jsou diazepam, citalopram a imipramin.

Ve studii interakcí neměl celekoxib klinicky významný účinek na farmakokinetiku perorálních kontraceptiv (1 mg norethisteronu/ 35 mikrogramů ethinylestradiolu).

Celekoxib klinicky významně neovlivňuje farmakokinetiku tolbutamidu (substrát CYP2C9) ani glibenklamidu.

U pacientů s revmatoidní artritidou neměl celekoxib klinicky významný účinek na farmakokinetiku (plazmatická nebo renální clearance) methotrexátu (v revmatologických dávkách). Přesto je nutné při kombinaci těchto dvou léků zvážit adekvátní sledování toxicity související s methotrexátem.

U zdravých jedinců způsobilo současné podávání celekoxibu 200 mg 2x denně se 450 mg lithia 2x denně průměrný nárůst C_{max} lithia o 16% a AUC lithia o 18%. Nemocní léčení lithiem by proto měli být pečlivě monitorováni při zahájení nebo ukončení podávání celekoxibu.

Vliv jiných léčivých přípravků na celekoxib

U slabých metabolizérů CYP2C9, kteří jsou ve zvýšené míře vystaveni celekoxibu, může souběžná léčba inhibitory CYP2C9 (např. flukonazol, amiodaron) vést k dalšímu zvýšení expozice celekoxibu. U známých slabých metabolizérů CYP2C9 je nutné se těchto kombinací vyvarovat (viz body 4.2 a 5.2).

Protože celekoxib je převážně metabolizován pomocí CYP2C9, měl by být u nemocných užívajících flukonazol užit v poloviční než doporučené dávce. Současné užití jednorázové dávky 200 mg celekoxibu a 200 mg flukonazolu 1x denně (silný inhibitor CYP2C9) vedlo ke zvýšení průměrné C_{max} celekoxibu o 60% a zvýšení AUC o 130% (s amiodaronem nebo dalšími známými inhibitory CYP2C9 nebyly podobné studie provedeny). Současné užití induktorů CYP2C9 jako rifampicin, karbamazepin a barbituráty může plazmatické koncentrace celekoxibu snižovat.

4.6. Těhotenství a kojení

O užití celekoxibu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Ve studiích na zvířatech (potkani a králíci) byla pozorována reprodukční toxicita (viz body 4.3 a 5.3). Možné riziko pro člověka není známo. Stejně jako jiné léčivé přípravky inhibující syntézu prostaglandinů, může celekoxib způsobit děložní inerci a předčasný uzávěr ductus arteriosus v posledním trimestru. Celekoxib je kontraindikován v těhotenství a u žen, které mohou otěhotnět, pokud nepoužívají účinnou antikoncepční metodu (viz bod 4.3). Pokud žena otěhotní během léčby, celekoxib má být vysazen.

Celekoxib je vylučován do mléka laktujících potkanů v koncentracích srovnatelných s plazmatickými koncentracemi. Podání celekoxibu malému počtu kojících žen prokázalo velmi pomalý přechod celekoxibu do mateřského mléka. Ženy užívající celekoxib nesmí kojit.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie sledující účinek na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje. Nemocní, kteří během užívání celekoxibu pociťují závratě nebo ospalost, by neměli řídit motorová vozidla či obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

V **tabulce 1** jsou nežádoucí účinky uvedené podle tříd orgánových systémů a seřazené podle četnosti, zahrnují údaje z následujících zdrojů:

- Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s osteoartritidou a revmatoidní artritidou s četností vyšší než 0,01% a větší než u placeba během 12 klinických placebem kontrolovaných studií a/nebo

aktivní léčbou o délce až 12 týdnů s dávkou celekoxibu od 100 mg do 800 mg. V dalších studiích užívajících neselektivní NSAID komparátory bylo léčeno přibližně 7400 pacientů s artritidou dávkou celekoxibu až 800 mg, včetně přibližně 2300 pacientů léčených 1 rok nebo déle. Nežádoucí účinky pozorované u celekoxibu v těchto dalších studiích byly v souladu s výsledky studií u pacientů s osteoartritidou a revmatoidní artritidou uvedených v **tabulce 1**.

- Nežádoucí účinky spontánně hlášené po uvedení přípravku na trh za období, kdy bylo celekoxibem léčeno více než 70 milionů pacientů (různé dávky, délka léčby a indikace). Vzhledem k tomu, že všechny nežádoucí účinky nejsou držiteli rozhodnutí o registraci nahlášený a nejsou tedy zahrnuty do databázi sledování bezpečnosti, nelze spolehlivě určit četnosti výskytu.

TABULKA 1	Časté (≥1/100 to <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10,000 až <1/1000)	Četnost není známa (poregistrační sledování)¹
Infekce a infestace	Sinusitida, infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest			
Poruchy krve a lymfatického systému		Anemie	Leukopenie, trombocytopenie	Pancytopenie
Poruch imunitního systému	Zhoršení alergie			Závažné alergické reakce, anafylaktický šok, anafylaxe
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Úzkost, deprese, únava	Zmatenost	Halucinace
Poruchy metabolismu a výživy		Hyperkalémie		
Poruchy nervového systému	Závrať, hypertonie	Parestézie, somnolence	Ataxie, změny chuti	Bolest hlavy, zhoršení epilepsie, aseptická meningitida, ageuzie, anosmie, fatální intrakraniální krvácení
Poruchy oka		Zastřené vidění		Konjunktivitida, oční krvácení, retinální arteriální nebo žilní okluze
Poruchy ucha a labyrintu		Tinitus		Zhoršení sluchu
Srdeční poruchy		Selhání srdce, palpitace, tachykardie	Infarkt myokardu ²	Arytmie
Cévní poruchy		Hypertenze, zhoršení hypertenze		Návaly horka, vaskulitida, plicní embolie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Faryngitida, rinitida, kašel	Dyspnoe		Bronchospasmus

Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, diarhea, dyspepsie, flatulence	Zácpa, eruktace, gastritida, stomatitida, zvracení, zhoršení gastrointestinálního zánětu	Duodenální, žaludeční, ezofageální vředy, vředy tenkého a tlustého střeva; dysfagie, perforace střeva; ezofagitida, meléna; pankreatitida	Nauzea, akutní pankreatitida, gastrointestinální krvácení, kolitida/zhoršení kolitidy
Poruchy jater a žlučových cest		Změněné funkce jater, zvýšení AST a ALT	Zvýšení jaterních enzymů	Hepatitida, selhání jater, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Rash, pruritus	Urtikárie	Alopecie, fotosenzitivita	Ekchymóza, bulózní erupce, exfoliativní dermatitida, erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Křeče končetin		Artralgie, myositida
Poruchy ledvin a močových cest		Zvýšení kreatininu, zvýšení močoviného dusíku v krvi		Akutní selhání ledvin, intersticiální nefritida, hyponatrémie
Poruchy reprodukčního systému a prsu				Menstruační poruchy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Příznaky podobné chřipce, periferní edém/zadržování tekutin			Bolest na hrudi

¹ Nežádoucí účinky spontánně hlášené do databází sledování bezpečnosti za období, kdy bylo celekoxibem léčeno více než 70 milionů pacientů (různé dávky, délka léčby a indikace). V důsledku toho nemohou být četnosti těchto nežádoucích účinků spolehlivě určeny. Jako nežádoucí účinky ze sledování po uvedení přípravku na trh jsou uvedené pouze ty, které ještě nejsou uvedeny z klinických studií s artritidou (Tabulka 1) nebo studií prevence polypů (Tabulka 2).

² V souhrnné analýze 20 placebem kontrolovaných studií probíhajících od 2 týdnů až do 1 roku u pacientů s OA a RA, rozdíl v četnosti infarktu myokardu u pacientů léčených celekoxibem 200 nebo 400 mg denně oproti placebo byl 0,7 příhod na 1000 pacientů (vzácné) a nebyl vyšší počet cévních mozkových příhod.

Další nežádoucí účinky uvedené podle tříd orgánových systémů a seřazené podle četnosti v **tabulce 2** byly hlášené s četností vyšší než u placeba u pacientů léčených celekoxibem 400 mg až 800 mg denně v dlouhodobé studii prevence polypů trvající 3 roky (studie APC a PreSAP; viz bod 5.1 Farmakodynamické vlastnosti: Kardiovaskulární bezpečnost – dlouhodobé studie zahrnující pacienty se sporadickými adenomatózními polypy).

TABULKA 2	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)
Infekce a infestace		Infekce ucha, houbové infekce (houbové infekce byly primárně nesystémové)	Infekce helicobacter, herpes zoster, erysipel, infekce rány, infekce dásní, infekce labyrintu, bakteriální infekce
Novotvary			Lipom
Psychiatrické poruchy			Poruchy spánku
Poruchy nervového systému			Mozkový infarkt
Poruchy oka			Sklivcové vločky; krvácení spojivek
Poruchy ucha a labyrintu			Hypoakuzie
Srdeční poruchy		Angina pectoris; infarkt myokardu	Nestabilní angina, nedostatečnost aortální chlopně, ateroskleróza koronárních artérií, sinusová bradykardie, ventrikulární hypertrofie
Cévní poruchy	Hypertenze*		Hluboká žilní trombóza; hematom
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe	Dysfonie
Gastrointestinální poruchy	Průjem*	Nauzea, gastroezofageální reflux, divertikulum, zvracení,* dysfagie, syndrom dráždivého tračníku	Hemoroidální krvácení, zvýšená střevní motilita, ulcerace úst, stomatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Kožní alergie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Svalové křeče	Ganglion
Poruchy ledvin a močových cest		Nefrolitiáza, zvýšení hladiny kreatininu v krvi	Nokturie
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Benigní hyperplázie prostaty, prostatitida, zvýšení prostatického specifického antigenu	Vaginální krvácení, napětí prsou, dysmenorea, cysty na ovariu, menopauzální symptomy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Edém	
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti	Zvýšení hladin v krvi: draslík, sodík, hemoglobin Snížení hladin v krvi: hematokrit, testosteron
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Zlomenina nohy, zlomenina dolní končetiny, epikondylitida, zlomenina šlachy, zlomenina

* Hypertenze, zvracení a průjem jsou zahrnuty v Tabulce 2, protože byly častěji hlášeny v těchto studiích, trvajících 3 roky, v porovnání s Tabulkou 1, která zahrnuje nežádoucí účinky ze studií trvajících 12 týdnů.

Ze závěrečných (uznaných) dat studie APC u pacientů léčených celekoxibem 800 mg denně po dobu 3 let, byl rozdíl v četnosti oproti placebo 11 příhod na 1000 pacientů u infarktu myokardu (časté); a 5 příhod na 1000 pacientů u cévní mozkové příhody (méně časté; typy mozkových příhod nerozlišené).

4.9. Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná cytostatika, ATC kód: L01XX33

Celekoxib je diarylem substituovaný pyrazol, chemicky podobný jiným nearylaminovým sulfonamidům (např. thiazidy, furosemid), avšak liší se od arylaminových sulfonamidů (např. sulfamethoxazol a jiná sulfonamidová antibiotika).

Celekoxib je perorální selektivní inhibitor cyklooxygenázy-2 (COX-2). V terapeutické dávce 400 mg 2x denně u zdravých dobrovolníků, která je určena pro pacienty s FAP, nebyla pozorována statisticky významná inhibice COX-1 (posuzovaná jako ex vivo inhibice tvorby thromboxanu B2 [TxB₂]).

Za tvorbu prostaglandinů je zodpovědná cyklooxygenáza. COX-2 izoforma není detekovatelná ve většině normálních tkání, je indukována prozánětlivými stimuly a její exprese je spojena se zánětem. Zvýšené koncentrace COX-2 se nacházejí u mnohých prekancerózních lézí (jako jsou adenomatózní kolorektální polypy) a u epiteliálních karcinomů. Familiární adenomatózní polypóza (FAP) je genetické onemocnění, které je důsledkem autosomálně dominantní genetické alterace tumor suprimujícího genu, tzv. genu adenomatózní polypózy tlustého střeva (APC). Polypy s mutací APC mají zvýšenou expresi COX-2 a pokud zůstávají neléčené, pokračuje jejich tvorba a zvětšování v tlustém střevě nebo v rektu, což má za následek v podstatě 100% šanci rozvoje kolorektálního karcinomu. COX-2 se účastní též ovulace, implantace zárodku a uzavírání ductus arteriosus, regulace funkce ledvin a funkce centrálního nervového systému (vyvolání horečky, vnímání bolesti a kognitivní funkce). Může též hrát roli při hojení vředů. U člověka byla identifikována COX-2 ve tkáních v okolí žaludečních vředů, ale jeho vztah k hojení vředů nebyl stanoven.

Rozdíly v protideštičkové aktivitě mezi některými nesteroidními antirevmatiky inhibujícími COX-1 a selektivními inhibitory COX-2 může mít u pacientů s rizikem tromboembolických reakcí klinický význam. Inhibitory COX-2 snižují tvorbu systémového (a proto pravděpodobně endoteliálního) prostacyklinu, aniž by ovlivňovaly destičkový tromboxan.

Po vysokých dávkách celekoxibu byl pozorován na dávce závislý účinek na tvorbu TxB₂. Nicméně u zdravých dobrovolníků v malých studiích s opakovanými dávkami 600 mg 2x denně neměl celekoxib v porovnání s placebem efekt na agregaci krevních destiček a dobu krvácení.

Experimentální důkazy svědčí pro to, že mechanismus účinku, kterým celekoxib vede k zániku tumoru, může mít souvislost s indukcí apoptózy a inhibicí angiogeneze. Inhibice COX-2 může mít důsledek na životnost tumorů, které nesouvisí se zánětem.

Celekoxib inhibuje tvorbu tumoru v předklinických modelech karcinomu tlustého střeva se zvýšenou expresí COX-2 indukovanou chemickou (potkaní model AOM) nebo genetickou (myši model MIN)

mutací.

Ukázalo se, že celekoxib snižuje počet a velikost adenomatózních kolorektálních polypů. U 83 pacientů s FAP byla provedena randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie. Populaci ve studii tvořilo 58 pacientů s provedenou subtotální nebo totální kolektomií a 25 pacientů s intaktním tlustým střevem. Oslabený fenotyp FAP mělo 13 pacientů. Průměrné snížení počtu kolorektálních polypů po 6 měsících léčby celekoxibem 400 mg 2x denně bylo 28% (SD ± 24%), což bylo statisticky vyšší než v placebové skupině (průměr 5%, SD ± 16%). V porovnání s placebem bylo rovněž pozorováno významné snížení oblasti s duodenálním adenomem (15,4% při podávání celekoxibu 400 mg 2x denně oproti 1,4% u placeba), což však nebylo statisticky signifikantní.

Pilotní studie u juvenilních FAP pacientů: 18 dětí ve věku 10-14 let s pozitivním FAP genotypem nebo fenotypem bylo léčeno celekoxibem v dávce 4 mg/kg/den (4 pacienti, v porovnání s 2 pacienty na placebo), 8 mg/kg/den (4 pacienti, v porovnání s 2 pacienty na placebo) nebo 16 mg/kg/den (4 pacienti, v porovnání s 2 pacienty na placebo). Výsledky prokázaly statisticky významné snížení zátěže polypy ve všech skupinách léčených celekoxibem v porovnání s odpovídající skupinou léčenou placebem. Největší snížení bylo pozorováno u pacientů léčených celekoxibem 16 mg/kg/den, což je v souladu s doporučenou denní dávkou 800 mg pro dospělé s FAP. Data o bezpečnosti byla detailně revidována „Data Safety Monitoring Committee“, jež rozhodla, že celekoxib v dávce 16 mg/kg/den lze doporučit jako bezpečnou dávku pro použití v dalších studiích s juvenilní FAP.

Dlouhodobá kardiovaskulární toxicita u dětí vystavených celekoxibu nebyla hodnocena a není známo, zda je dlouhodobé riziko podobné riziku pozorovanému u dospělých vystavených celekoxibu nebo jiným COX-2 selektivním nebo neselektivním NSAID (viz bod 4.4, kardiovaskulární účinky).

Kardiovaskulární bezpečnost – dlouhodobé studie zahrnující subjekty se sporadickými adenomatózními polypy: s celekoxibem byly provedeny 2 studie zahrnující subjekty se sporadickými adenomatózními polypy, tj. studie APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) a studie PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). Ve studii APC byl pozorován nárůst kompozitního parametru - kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu či cévní mozkové příhody (uznaná data), v závislosti na dávce celekoxibu v porovnání s placebem, během 3-letého období léčby. Studie PreSAP neprokázala statisticky významné zvýšení rizika pro stejný kompozitní parametr.

Ve studii APC bylo relativní riziko kompozitního parametru (uznaná data) kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody 3,4 (95% IS 1,4 - 8,5) u celekoxibu 400 mg 2x denně a 2,8 (95% IS 1,1 - 7,2) u celekoxibu 200 mg 2x denně, v porovnání s placebem. Kumulativní četnosti tohoto kompozitního parametru za 3 roky byly 3,0% (20/671 subjektů) resp. 2,5% (17/685 subjektů) v porovnání s 0,9% (9/679 subjektů) u placeba. Nárůsty v obou skupinách léčených celekoxibem oproti placebu byly způsobeny hlavně zvýšenou četností infarktu myokardu.

Ve studii PreSAP bylo relativní riziko stejného kompozitního parametru (uznaná data) 1,2 (95% IS 0,6-2,4) u celekoxibu 400 mg 1x denně v porovnání s placebem. Souhrnné hodnoty tohoto kompozitního parametru za 3 roky byly 2,3% (21/933 subjektů) resp. 1,9% (12/628 subjektů). Četnost infarktu myokardu (uznaná data) byla 1,0% (9/933 subjektů) u celekoxibu 400 mg 1x denně a 0,6% (4/628 subjektů) u placeba.

Údaje ze třetí dlouhodobé studie ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) neprokázaly významně zvýšené kardiovaskulární riziko u celekoxibu 200 mg 2x denně v porovnání s placebem. Relativní riziko v porovnání s placebem u podobného kombinovaného výstupu (KV úmrtí, IM, CMP) bylo 1,14 (95% IS 0,61 - 2,12) u celekoxibu 200 mg 2x denně. Četnost infarktu myokardu byla 1,1% (8/717 subjektů) u celekoxibu 200 mg 2x denně a 1,2% (13/1070 subjektů) u placeba.

Údaje z kombinované analýzy kontrolovaných randomizovaných studií také nasvědčují tomu, že užití celekoxibu může být spojeno s kardiovaskulárním rizikem v porovnání s placebem, přičemž je prokázán rozdíl v riziku v závislosti na dávce.

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem k vzácnosti onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o prospěšnosti a rizicích tohoto léčivého přípravku. Evropská léková agentura (EMA) každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace, které budou dostupné a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Celecoxib je rychle absorbován a dosahuje maximálních plazmatických koncentrací během 2-3 hodin. Podání s jídlem (s vysokým obsahem tuku) zpomaluje absorpci zhruba o 1 hodinu a zvyšuje celkovou absorpci (AUC) o 10 – 20%.

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

Metabolismus celecoxibu je primárně zprostředkován cytochromem P450 CYP2C9. V plazmě člověka byly identifikovány 3 metabolity, které nejsou aktivními inhibitory COX-1 a COX-2, tj. primární alkohol, příslušná karboxylová kyselina a její glukuronid konjugát. Aktivita cytochromu P450 CYP2C9 je snížena u jednotlivců s genetickým polymorfismem, který vede ke snížení enzymové aktivity, jako je homozygotizmus u CYP2C9*3 polymorfismu.

Ve farmakokinetické studii s celecoxibem 200 mg podávaným 1x denně zdravým dobrovolníkům, s genotypy CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, nebo CYP2C9*3/*3, byl medián C_{max} a AUC_{0-24} celecoxibu 7. den přibližně 4-násobný resp. 7-násobný, u subjektů s genotypem CYP2C9*3/*3 v porovnání s ostatními genotypy. Ve třech samostatných studiích s podáním jedné dávky, zahrnující celkem 5 subjektů s genotypem CYP2C9*3/*3 jednotlivá dávka zvýšila AUC_{0-24} přibližně 3-krát v porovnání s normálními metabolizéry. Odhaduje se, že četnost homozygotního *3/*3 genotypu je mezi různými etnickými skupinami 0,3 - 1,0%.

Pacientům, o kterých je známo, že jsou nebo mohou být pomalí metabolizéři CYP2C9, podle předchozí zkušenosti s jinými substráty CYP2C9, je nutné celecoxib podávat s opatrností (viz bod 4.2).

Z hlediska farmakokinetických parametrů celecoxibu, nebyly zjištěny klinicky významné rozdíly mezi černochoy a bělochoy. Plazmatická koncentrace celecoxibu je u starších žen (nad 65 let věku) zvýšena asi o 100%.

U pacientů s mírným stupněm jaterní nedostatečnosti byl zjištěn průměrný nárůst C_{max} celecoxibu o 53% a AUC o 26% v porovnání s pacienty s normální funkcí jater. Odpovídající hodnoty u nemocných se středním stupněm jaterní nedostatečnosti při dávce 200 mg denně byly 41% a 146%. Metabolická kapacita u pacientů s mírným až středním stupněm jaterní nedostatečnosti nejlépe korelovala s jejich hodnotami albuminu. U pacientů s FAP a středním stupněm jaterní nedostatečnosti (sérový albumin 25-35 g/l) je nutné snížit denní doporučenou dávku celecoxibu o 50%. Pacienti s těžkým jaterním postižením (sérový albumin < 25 g/l) nebyli studováni a u této skupiny pacientů je celecoxib kontraindikován.

Farmakokinetika celecoxibu u nemocných s nedostatečností ledvin nebyla studována. Nepředpokládá se však, že by u těchto nemocných byla výrazně změněna, protože celecoxib se vylučuje převážně metabolismem v játrech. Protože je jen málo zkušeností s celecoxibem u pacientů s nedostatečností ledvin, je při léčbě nemocných s nedostatečností ledvin nutná opatrnost. Léčba u pacientů s těžkým renálním postižením je kontraindikována.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Konvenční studie na embryofetální toxicitu ukázaly na dávce závislý výskyt brániční hernie u plodů potkanů a kardiovaskulární malformace u plodů králíků při systémové expozici volného celekoxibu přibližně 3x (potkan) a 2x (králík) vyšší než je expozice dosažená při maximální doporučené denní dávce u člověka (800 mg). Brániční hernie byly též pozorovány v perinatálních a postnatálních studiích toxicity na potkanech, které zahrnovaly expozici během období organogeneze. V pozdější studii, při nejnižší systémové expozici, kdy se tato anomálie vyskytla pouze u jednoho zvířete, bylo odhadované rozpětí použité dávky v poměru k doporučené denní dávce u lidí 2x vyšší, než je doporučená denní dávka pro člověka (800 mg).

Expozice celekoxibem u zvířat ve stadiu časného embryonálního vývoje působila preimplantační a postimplantační ztráty. Předpokládá se, že tyto účinky souvisí s inhibicí syntézy prostaglandinů.

Celekoxib se vylučoval do mléka potkanů. V perinatálních a postnatálních studiích na potkanech byla pozorována toxicita pro mláďata.

Ve dvouleté studii toxicity bylo při vysokých dávkách celekoxibu pozorováno zvýšení výskytu nonadrenálních trombóz u potkaních samců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Tobolky obsahují:

Monohydrát laktosy
natrium-lauryl-sulfá,
povidon 4,
sodná sůl kroskarmelosy
magnesium-stearát

Obal tobolky obsahuje:

Želatina
oxid titaničitý (E171)

Inkoust pro potisk obsahuje:

Šelak
propylenglyko,
žlutý oxid železitý (E172)

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Průhledný nebo neprůhledný blistr (PVC/Aclar/Al).
Balení 10 nebo 60 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT 13 9NJ
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/03/259/001-004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

17.10.2003 / 17.10.2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Onsenal 400 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje celecoxibum 400 mg.

Pomocné látky: monohydrát laktosy 99,6 mg. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Bílé neprůhledné tobolky se dvěma zelenými proužky označenými čísly 7767 a 400.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Onsenal je indikován ke snížení počtu adenomatózních střevních polypů u familiární adenomatózní polypózy (FAP) jako přídatná léčba k chirurgickému výkonu a dalšímu endoskopickému sledování (viz bod 4.4).

Efekt snížení zátěže polypy vyvolaný přípravkem Onsenal na riziko střevního karcinomu nebyl prokázán (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučená perorální dávka je 400 mg 2x denně s jídlem (viz bod 5.2).

Obvyklá lékařská péče o pacienty s FAP má při léčbě celecoxibem pokračovat. Maximální doporučená denní dávka je 800 mg.

Zhoršená činnost jater

U nemocných s jaterní nedostatečností středního stupně (sérový albumin 25-35 g/l) se mají denní doporučené dávky celecoxibu snížit na 50% (viz body 4.3 a 5.2). Je třeba dodržovat opatrnost, protože u těchto pacientů nejsou zkušenosti s dávkami vyššími než 200 mg.

Zhoršená činnost ledvin

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

Dětsí pacienti

Zkušenosti s užitím celecoxibu u pacientů s FAP mladších 18 let jsou pouze z jedné pilotní studie na velmi malé populaci, v níž byli pacienti léčeni celecoxibem v dávkách až 16 mg/kg denně, což odpovídá doporučené dávce 800 mg denně u dospělých pacientů s FAP (viz bod 5.1).

CYP2C9 pomalí metabolizéři

Pacientům, o kterých je známo, že jsou nebo mohou být pomalí metabolizéři CYP2C9 podle genotypizace nebo předchozí zkušenosti s jinými substráty CYP2C9, je nutné celecoxib podávat s opatrností, protože je zvýšené riziko nežádoucích účinků závislých na dávce.

Pacienti s alelou CYP2C9*3 a zvláště pacienti s homozygotním genotypem CYP2C9*3*3 mohou být vystaveni expozicím celecoxibu vyšším než pro jaké byla zjišťována bezpečnost v klinických studiích. Proto je při léčbě pacientů s FAP třeba vzít v úvahu riziko vysokých expozic celecoxibu u pomalých

metabolizérů. Je vhodné zahájit léčbu sníženou dávkou (viz bod 5.2).

Starší pacienti

Dávka pro starší pacienty s FAP dosud nebyla stanovena. Těmto pacientům by měla být věnována speciální péče (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku přípravku (viz bod 6.1).
- Známa přecitlivělost na sulfonamidy.
- Pacienti s aktivním peptickým vředem nebo krvácením ze zažívacího traktu (GI).
- Užití u pacientů, u nichž se po užití kyseliny acetylsalicylové nebo NSAID, včetně selektivních inhibitorů COX-2 (cyklooxygenázy-2) objevil bronchospasmus, akutní zánět nosní sliznice, nosní polypy, angioneurotický edém, kopřivka nebo jiné reakce z přecitlivělosti.
- Užití u těhotných žen a žen, které mohou otěhotnět, pokud nepoužívají účinnou antikoncepční metodu (viz body 4.5, 4.6 a 5.3).
- Užití během kojení (viz body 4.6 a 5.3).
- Pacienti se závažnou jaterní dysfunkcí (hladina albuminu v séru < 25 g/l nebo Child-Pughovo skóre ≥10) (třída C).
- Pacienti s nedostatečností ledvin s odhadovanou clearance kreatininu < 30 ml/min.
- Pacienti se zánětlivým střevním onemocněním.
- Pacienti s městnavým srdečním selháním (NYHA II-IV).
- Pacienti s prokázanou ischemickou chorobou srdeční, periferní arteriální insuficiencí a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba celekoxibem u FAP byla studována při podávání po dobu až 6 měsíců a nebylo prokázáno, že by došlo ke snížení rizika gastrointestinální nebo jiné formy karcinomu nebo nutnosti chirurgické léčby. Proto by se vzhledem k souběžnému podávání celekoxibu neměla měnit obvyklá léčba pacientů s FAP. Zejména by neměla být snížena obvyklá frekvence endoskopického sledování a operační výkony v souvislosti s FAP by se neměly odkládat.

Gastrointestinální poruchy

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

Další zvýšení rizika gastrointestinálních nežádoucích účinků (vzniku gastrointestinálních vředů nebo jiných gastrointestinálních komplikací) představuje podávání celekoxibu podáván současně s kyselinou acetylsalicylovou (i při nízkých dávkách). V dlouhodobých klinických studiích nebyl prokázán významný rozdíl v GI bezpečnosti mezi selektivními inhibitory COX-2 + kyselinou acetylsalicylovou vs. NSAID + kyselinou acetylsalicylovou (viz bod 5.1).

Souběžnému užití celekoxibu a neaspirinových NSAID je třeba se vyvarovat.

U pacientů s FAP, kteří mají ileorektální anastomózu nebo anastomózu ileálního vaku a anu, se mohou rozvinout ulcerace v anastomóze. Pokud je přítomen vřed v anastomóze, pacienti nesmějí být léčeni současně antikoagulancii nebo kyselinou acetylsalicylovou.

Poruchy krve a lymfatického systému, kardiovaskulární onemocnění

V dlouhodobé placebem kontrolované studii se u pacientů se sporadickými adenomatózními polypy, kteří byli léčeni celekoxibem v dávkách 200 mg 2x denně a 400 mg 2x denně, objevil zvýšený počet

závažných kardiovaskulárních příhod, zejména infarktu myokardu, v porovnání s placebem (viz bod 5.1).

Vzhledem ke zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku celekoxibu při dávce 400 mg 2x denně ve studii APC (viz bod 5.1) je nutné pravidelně kontrolovat odpověď pacientů na léčbu celekoxibem, aby se zabránilo nadbytečné expozici pacientů s FAP, u nichž není celekoxib účinný (viz body 4.2, 4.3, 4.8 a 5.1).

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

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

Obdobně jako u jiných přípravků, které inhibují syntézu prostaglandinů, byly u nemocných léčených celekoxibem pozorovány retence tekutin a otoky. Proto by měl být celekoxib užíván s opatrností u nemocných s anamnézou srdečního selhání, dysfunkce levé komory nebo hypertenze a u nemocných, kteří mají edémy z jiných příčin, protože inhibice syntézy prostaglandinů může vést ke zhoršené funkci ledvin a retenci tekutin. Opatrnosti je též třeba u nemocných užívajících diuretika nebo u nemocných s rizikem hypovolemie.

Obdobně jako u všech NSAID, může vést užití celekoxibu ke vzniku hypertenze, nebo zhoršení preexistující hypertenze; obě mohou přispět ke zvýšené četnosti kardiovaskulárních příhod. Proto je nutné na začátku a v průběhu léčby celekoxibem pečlivě sledovat krevní tlak.

Při léčbě starších pacientů s mírnou až středně těžkou srdeční dysfunkcí je nutná zvláštní péče a sledování. Protože snížení funkce ledvin nebo jater a zvláště srdeční dysfunkce jsou pravděpodobnější u starších jedinců, je u těchto nemocných třeba adekvátní trvalý lékařský dohled.

Poruchy funkce ledvin a jater

NSAID, včetně celekoxibu mohou způsobit renální toxicitu. Klinické studie s celekoxibem prokázaly účinky na ledviny podobné těm, pozorovaným s NSAID komparátory. Nejvyšší riziko renální toxicity mají pacienti s poškozenou funkcí ledvin, selháním srdce, dysfunkcí jater a starší pacienti. Tyto nemocné je nutné během léčby celekoxibem pečlivě sledovat. Zkušenosti s celekoxibem u pacientů s mírným nebo středně těžkým postižením ledvin nebo jater jsou omezené, proto mají být tito pacienti léčeni s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

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

Kožní reakce

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

Jiné

Pacienti, o kterých je známo, že jsou pomalí metabolizéři CYP2C9, mají být léčeni s opatrností (viz bod 5.2).

Celekoxib může maskovat horečku a další známky zánětu.

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

Tobolky přípravku Onsenal 400 mg obsahují laktosu (99,6 mg). Tento přípravek by neměli užívat pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy a malabsorpcí glukosy-galaktosy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Většina interakčních studií byla provedena s celekoxibem v dávkách 200 mg 2x denně (t.j. s dávkami používanými při osteoartritidě či revmatoidní artritidě). Nelze proto vyloučit výraznější účinek dávky 400 mg 2x denně.

U nemocných užívajících warfarin nebo jiná antikoagulantia by měla být monitorována antikoagulační aktivita, zvláště během prvních dní po zahájení léčby přípravkem Onsenal nebo při změnách dávky celekoxibu, neboť u těchto nemocných je zvýšené riziko krvácivých komplikací. Pacienti užívající perorální antikoagulantia musí být pečlivě sledováni z hlediska protrombinového času INR. U pacientů s artritidou (zejména u starších), kteří užívali současně celekoxib a warfarin, byly hlášeny krvácivé příhody, některé fatální, v souvislosti se vzrůstem protrombinového času (viz bod 4.4).

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

Ve 28 denní klinické studii u pacientů s hypertenzí I a II stupně stabilizovanou lisinoprilem, nevedlo podání celekoxibu v dávce 200 mg 2x denně v porovnání s placebem ke klinicky významnému zvýšení průměrného denního systolického nebo diastolického krevního tlaku, při 24 hodinovém ambulantním měření krevního tlaku. Mezi pacienty léčenými celekoxibem dávkou 200 mg 2x denně bylo 48% považováno za nereagující na lisinopril při poslední návštěvě (definováno buď jako diastolický krevní tlak měřený manžetou >90 mmHg nebo zvýšení diastolického krevního tlaku měřeného manžetou >10% oproti výchozím hodnotám), v porovnání s 27% užívajícími placebo; tento rozdíl je statisticky významný.

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

Celekoxib se může používat s nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové, avšak nelze ho považovat za náhradu kyseliny acetylsalicylové v kardiovaskulární profylaxi. Obdobně jako u jiných nesteroidních antirevmatik bylo při současném podávání celekoxibu s nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové prokázáno zvýšené riziko gastrointestinálních ulcerací nebo jiných gastrointestinálních komplikací ve srovnání s použitím samotného celekoxibu (viz bod 5.1).

Farmakokinetické interakce

Účinek celekoxibu na jiné přípravky

Celekoxib je slabý inhibitor CYP2D6. Během léčby celekoxibem vzrostly průměrné plazmatické koncentrace dextromethorfanu (substrát CYP2D6) o přibližně 136%. Plazmatické koncentrace léčivých přípravků, které jsou substráty tohoto enzymu, mohou být zvýšeny při současném podávání celekoxibu. Příkladem léků, které jsou metabolizovány CYP2D6 jsou antidepresiva (tricyklická a

SSRI), neuroleptika a antiarytmika. Dávku individuálně dávkovaných substrátů CYP2D6 může být nutné snížit po zahájení léčby celekoxibem nebo zvýšit, pokud byla léčba celekoxibem ukončena.

Studie *in vitro* prokázaly určitý potenciál celekoxibu inhibovat metabolismus katalyzovaný CYP2C19. Klinický význam tohoto nálezu *in vitro* není jasný. Příkladem léčivých přípravků metabolizovaných prostřednictvím CYP2C19 jsou diazepam, citalopram a imipramin.

Ve studii interakcí neměl celekoxib klinicky významný účinek na farmakokinetiku perorálních kontraceptiv (1 mg norethisteronu/ 35 mikrogramů ethinylestradiolu).

Celekoxib klinicky významně neovlivňuje farmakokinetiku tolbutamidu (substrát CYP2C9) ani glibenklamidu.

U pacientů s revmatoidní artritidou neměl celekoxib klinicky významný účinek na farmakokinetiku (plazmatická nebo renální clearance) methotrexátu (v revmatologických dávkách). Přesto je nutné při kombinaci těchto dvou léků zvážit adekvátní sledování toxicity související s methotrexátem.

U zdravých jedinců způsobilo současné podávání celekoxibu 200 mg 2x denně se 450 mg lithia 2x denně průměrný nárůst C_{max} lithia o 16% a AUC lithia o 18%. Nemocní léčení lithiem by proto měli být pečlivě monitorováni při zahájení nebo ukončení podávání celekoxibu.

Vliv jiných léčivých přípravků na celekoxib

U slabých metabolizérů CYP2C9, kteří jsou ve zvýšené míře vystaveni celekoxibu, může souběžná léčba inhibitory CYP2C9 (např. flukonazol, amiodaron) vést k dalšímu zvýšení expozice celekoxibu. U známých slabých metabolizérů CYP2C9 je nutné se těchto kombinací vyvarovat (viz body 4.2 a 5.2).

Protože celekoxib je převážně metabolizován pomocí CYP2C9, měl by být u nemocných užívajících flukonazol užit v poloviční než doporučené dávce. Současné užití jednorázové dávky 200 mg celekoxibu a 200 mg flukonazolu 1x denně (silný inhibitor CYP2C9) vedlo ke zvýšení průměrné C_{max} celekoxibu o 60% a zvýšení AUC o 130% (s amiodaronem nebo dalšími známými inhibitory CYP2C9 nebyly podobné studie provedeny). Současné užití induktorů CYP2C9 jako rifampicin, karbamazepin a barbituráty může plazmatické koncentrace celekoxibu snižovat.

4.6 Těhotenství a kojení

O užití celekoxibu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Ve studiích na zvířatech (potkani a králíci) byla pozorována reprodukční toxicita (viz body 4.3 a 5.3). Možné riziko pro člověka není známo. Stejně jako jiné léčivé přípravky inhibující syntézu prostaglandinů, může celekoxib způsobit děložní inerci a předčasný uzávěr ductus arteriosus v posledním trimestru. Celekoxib je kontraindikován v těhotenství a u žen, které mohou otěhotnět, pokud nepoužívají účinnou antikoncepční metodu (viz bod 4.3). Pokud žena otěhotní během léčby, celekoxib má být vysazen.

Celekoxib je vylučován do mléka laktujících potkanů v koncentracích srovnatelných s plazmatickými koncentracemi. Podání celekoxibu malému počtu kojících žen prokázalo velmi pomalý přechod celekoxibu do mateřského mléka. Ženy užívající celekoxib nesmí kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie sledující účinek na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje. Nemocní, kteří během užívání celekoxibu pociťují závratě nebo ospalost, by neměli řídit motorová vozidla či obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V **tabulce 1** jsou nežádoucí účinky uvedené podle tříd orgánových systémů a seřazené podle četnosti,

zahrnují údaje z následujících zdrojů:

- Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s osteoartritidou a revmatoidní artritidou s četností vyšší než 0,01% a větší než u placeba během 12 klinických placebem kontrolovaných studií a/nebo aktivní léčbou o délce až 12 týdnů s dávkou celekoxibu od 100 mg do 800 mg. V dalších studiích užívajících neselektivní NSAID komparátory bylo léčeno přibližně 7400 pacientů s artritidou dávkou celekoxibu až 800 mg, včetně přibližně 2300 pacientů léčených 1 rok nebo déle. Nežádoucí účinky pozorované u celekoxibu v těchto dalších studiích byly v souladu s výsledky studií u pacientů s osteoartritidou a revmatoidní artritidou uvedených v **tabulce 1**.
- Nežádoucí účinky spontánně hlášené po uvedení přípravku na trh za období, kdy bylo celekoxibem léčeno více než 70 milionů pacientů (různé dávky, délka léčby a indikace). Vzhledem k tomu, že všechny nežádoucí účinky nejsou držiteli rozhodnutí o registraci nahlášený a nejsou tedy zahrnuty do databázi sledování bezpečnosti, nelze spolehlivě určit četnosti výskytu.

TABULKA 1	Časté ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10,000$ až $< 1/1000$)	Četnost není známa (poregistrační sledování)¹
Infekce a infestace	Sinusitida, infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest			
Poruchy krve a lymfatického systému		Anemie	Leukopenie, trombocytopenie	Pancytopenie
Poruch imunitního systému	Zhoršení alergie			Závažné alergické reakce, anafylaktický šok, anafylaxe
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Úzkost, deprese, únava	Zmatenost	Halucinace
Poruchy metabolismu a výživy		Hyperkalémie		
Poruchy nervového systému	Závrať, hypertonie	Parestézie, somnolence	Ataxie, změny chuti	Bolest hlavy, zhoršení epilepsie, aseptická meningitida, ageuzie, anosmie, fatální intrakraniální krvácení
Poruchy oka		Zastřené vidění		Konjunktivitida, oční krvácení, retinální arteriální nebo žilní okluze
Poruchy ucha a labyrintu		Tinnitus		Zhoršení sluchu
Srdeční poruchy		Selhání srdce, palpitace, tachykardie	Infarkt myokardu ²	Arytmie
Cévní poruchy		Hypertenze, zhoršení hypertenze		Návaly horka, vaskulitida, plicní embolie

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Faryngitida, rinitida, kašel	Dyspnoe		Bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, diarhea, dyspepsie, flatulence	Zácpa, eruktace, gastritida, stomatitida, zvracení, zhoršení gastrointestinálního zánětu	Duodenální, žaludeční, ezofageální vředy, vředy tenkého a tlustého střeva; dysfagie, perforace střeva; ezofagitida, meléna; pankreatitida	Nauzea, akutní pankreatitida, gastrointestinální krvácení, kolitida/zhoršení kolitidy
Poruchy jater a žlučových cest		Změněné funkce jater, zvýšení AST a ALT	Zvýšení jaterních enzymů	Hepatitida, selhání jater, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Rash, pruritus	Urtikárie	Alopecie, fotosenzitivita	Ekchymóza, bulózní erupce, exfoliativní dermatitida, erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Křeče končetin		Artralgie, myositida
Poruchy ledvin a močových cest		Zvýšení kreatininu, zvýšení močovinového dusíku v krvi		Akutní selhání ledvin, intersticiální nefritida, hyponatrémie
Poruchy reprodukčního systému a prsu				Menstruační poruchy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Příznaky podobné chřipce, periferní edém/zadržování tekutin			Bolest na hrudi

Nežádoucí účinky spontánně hlášené do databázi sledování bezpečnosti za období, kdy bylo celekoxibem léčeno více než 70 milionů pacientů (různé dávky, délka léčby a indikace). V důsledku toho nemohou být četnosti těchto nežádoucích účinků spolehlivě určeny. Jako nežádoucí účinky ze sledování po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny pouze ty, které ještě nejsou uvedeny z klinických studií s artritidou (Tabulka 1) nebo studií prevence polypů (Tabulka 2).

² V souhrnné analýze 20 placebem kontrolovaných studií probíhajících od 2 týdnů až do 1 roku u pacientů s OA a RA, rozdíl v četnosti infarktu myokardu u pacientů léčených celekoxibem 200 nebo 400 mg denně oproti placebu byl 0,7 příhod na 1000 pacientů (vzácné) a nebyl vyšší počet cévních mozkových příhod.

Další nežádoucí účinky uvedené podle tříd orgánových systémů a seřazené podle četnosti v **tabulce 2** byly hlášené s četností vyšší než u placeba u pacientů léčených celekoxibem 400 mg až 800 mg denně v dlouhodobé studii prevence polypů trvající 3 roky (studie APC a PreSAP; viz bod 5.1

Farmakodynamické vlastnosti: Kardiovaskulární bezpečnost – dlouhodobé studie zahrnující pacienty se sporadickými adenomatózními polypy).

TABULKA 2	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)
Infekce a infestace		Infekce ucha, houbové infekce (houbové infekce byly primárně nesystémové)	Infekce helicobacter, herpes zoster, erysipel, infekce rány, infekce dásní, infekce labyrintu, bakteriální infekce
Novotvary			Lipom
Psychiatrické poruchy			Poruchy spánku
Poruchy nervového systému			Mozkový infarkt
Poruchy oka			Sklivcové vločky; krvácení spojivek
Poruchy ucha a labyrintu			Hypoakuzie
Srdeční poruchy		Angina pectoris; infarkt myokardu	Nestabilní angina, nedostatečnost aortální chlopně, ateroskleróza koronárních arterií, sinusová bradykardie, ventrikulární hypertrofie
Cévní poruchy	Hypertenze*		Hluboká žilní trombóza; hematom
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe	Dysfonie
Gastrointestinální poruchy	Průjem*	Nauzea, gastroezofageální reflux, divertikulum, zvracení,* dysfagie, syndrom dráždivého tračníku	Hemoroidální krvácení, zvýšená střevní motilita, ulcerace úst, stomatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Kožní alergie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Svalové křeče	Ganglion
Poruchy ledvin a močových cest		Nefrolitiáza, zvýšení hladiny kreatininu v krvi	Nokturie
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Benigní hyperplázie prostaty, prostatitida, zvýšení prostatického specifického antigenu	Vaginální krvácení, napětí prsou, dysmenorea, cysty na ovariu, menopauzální symptomy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Edém	
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti	Zvýšení hladin v krvi: draslík, sodík, hemoglobin Snížení hladin v krvi: hematokrit, testosteron
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Zlomenina nohy, zlomenina dolní končetiny, epikondylitida, zlomenina šlachy, zlomenina

* Hypertenze, zvracení a průjem jsou zahrnuty v Tabulce 2, protože byly častěji hlášeny v těchto studiích, trvajících 3 roky, v porovnání s Tabulkou 1, která zahrnuje nežádoucí účinky ze studií trvajících 12 týdnů.

Ze závěrečných (uznaných) dat studie APC u pacientů léčených celekoxibem 800 mg denně po dobu 3 let, byl rozdíl v četnosti oproti placebo 11 příhod na 1000 pacientů u infarktu myokardu (časté); a 5 příhod na 1000 pacientů u cévní mozkové příhody (méně časté; typy mozkových příhod nerozlišené).

4.9 Předávkování

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

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná cytostatika, ATC kód: L01XX33

Celekoxib je diarylem substituovaný pyrazol, chemicky podobný jiným nearylaminovým sulfonamidům (např. thiazidy, furosemid), avšak liší se od arylaminových sulfonamidů (např. sulfamethoxazol a jiná sulfonamidová antibiotika).

Celekoxib je perorální selektivní inhibitor cyklooxygenázy-2 (COX-2). V terapeutické dávce 400 mg 2x denně u zdravých dobrovolníků, která je určena pro pacienty s FAP, nebyla pozorována statisticky významná inhibice COX-1 (posuzovaná jako ex vivo inhibice tvorby thromboxanu B2 [TxB2]).

Za tvorbu prostaglandinů je zodpovědná cyklooxygenáza. COX-2 izoforma není detekovatelná ve většině normálních tkání, je indukována prozánětlivými stimuly a její exprese je spojena se zánětem. Zvýšené koncentrace COX-2 se nacházejí u mnohých prekancerózních lézí (jako jsou adenomatózní kolorektální polypy) a u epiteliálních karcinomů. Familiární adenomatózní polypóza (FAP) je genetické onemocnění, které je důsledkem autosomálně dominantní genetické alterace tumor suprimujícího genu, tzv. genu adenomatózní polypózy tlustého střeva (APC). Polypy s mutací APC mají zvýšenou expresi COX-2 a pokud zůstávají neléčené, pokračuje jejich tvorba a zvětšování v tlustém střevě nebo v rektu, což má za následek v podstatě 100% šanci rozvoje kolorektálního karcinomu. COX-2 se účastní též ovulace, implantace zárodku a uzavírání ductus arteriosus, regulace funkce ledvin a funkce centrálního nervového systému (vyvolání horečky, vnímání bolesti a kognitivní funkce). Může též hrát roli při hojení vředů. U člověka byla identifikována COX-2 ve tkáních v okolí žaludečních vředů, ale jeho vztah k hojení vředů nebyl stanoven.

Rozdíly v protideštičkové aktivitě mezi některými nesteroidními antirevmatiky inhibujícími COX-1 a selektivními inhibitory COX-2 může mít u pacientů s rizikem tromboembolických reakcí klinický význam. Inhibitory COX-2 snižují tvorbu systémového (a proto pravděpodobně endoteliálního) prostacyklinu, aniž by ovlivňovaly destičkový tromboxan.

Po vysokých dávkách celekoxibu byl pozorován na dávce závislý účinek na tvorbu TxB2. Nicméně u zdravých dobrovolníků v malých studiích s opakovanými dávkami 600 mg 2x denně neměl celekoxib v porovnání s placebem efekt na agregaci krevních destiček a dobu krvácení.

Experimentální důkazy svědčí pro to, že mechanismus účinku, kterým celekoxib vede k zániku tumoru, může mít souvislost s indukcí apoptózy a inhibicí angiogeneze. Inhibice COX-2 může mít důsledek na životnost tumorů, které nesouvisejí se zánětem.

Celecoxib inhibuje tvorbu tumoru v předklinických modelech karcinomu tlustého střeva se zvýšenou expresí COX-2 indukovanou chemickou (potkaní model AOM) nebo genetickou (myší model MIN) mutací.

Ukázalo se, že celecoxib snižuje počet a velikost adenomatózních kolorektálních polypů. U 83 pacientů s FAP byla provedena randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie. Populaci ve studii tvořilo 58 pacientů s provedenou subtotální nebo totální kolektomií a 25 pacientů s intaktním tlustým střevem. Oslabený fenotyp FAP mělo 13 pacientů. Průměrné snížení počtu kolorektálních polypů po 6 měsících léčby celecoxibem 400 mg 2x denně bylo 28% (SD ± 24%), což bylo statisticky vyšší než v placebové skupině (průměr 5%, SD ± 16%). V porovnání s placebem bylo rovněž pozorováno významné snížení oblasti s duodenálním adenomem (15,4% při podávání celecoxibu 400 mg 2x denně oproti 1,4% u placeba), což však nebylo statisticky signifikantní.

Pilotní studie u juvenilních FAP pacientů: 18 dětí ve věku 10-14 let s pozitivním FAP genotypem nebo fenotypem bylo léčeno celecoxibem v dávce 4 mg/kg/den (4 pacienti, v porovnání s 2 pacienty na placebo), 8 mg/kg/den (4 pacienti, v porovnání s 2 pacienty na placebo) nebo 16 mg/kg/den (4 pacienti, v porovnání s 2 pacienty na placebo). Výsledky prokázaly statisticky významné snížení zátěže polypy ve všech skupinách léčených celecoxibem v porovnání s odpovídající skupinou léčenou placebem. Největší snížení bylo pozorováno u pacientů léčených celecoxibem 16 mg/kg/den, což je v souladu s doporučenou denní dávkou 800 mg pro dospělé s FAP. Data o bezpečnosti byla detailně revidována „Data Safety Monitoring Committee“, jež rozhodla, že celecoxib v dávce 16 mg/kg/den lze doporučit jako bezpečnou dávku pro použití v dalších studiích s juvenilní FAP.

Dlouhodobá kardiovaskulární toxicita u dětí vystavených celecoxibu nebyla hodnocena a není známo, zda je dlouhodobé riziko podobné riziku pozorovanému u dospělých vystavených celecoxibu nebo jiným COX-2 selektivním nebo neselektivním NSAID (viz bod 4.4, kardiovaskulární účinky).

Kardiovaskulární bezpečnost – dlouhodobé studie zahrnující subjekty se sporadickými adenomatózními polypy: s celecoxibem byly provedeny 2 studie zahrnující subjekty se sporadickými adenomatózními polypy, tj. studie APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) a studie PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). Ve studii APC byl pozorován nárůst kompozitního parametru - kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu či cévní mozkové příhody (uznaná data), v závislosti na dávce celecoxibu v porovnání s placebem, během 3-letého období léčby. Studie PreSAP neprokázala statisticky významné zvýšení rizika pro stejný kompozitní parametr.

Ve studii APC bylo relativní riziko kompozitního parametru (uznaná data) kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody 3,4 (95% IS 1,4 - 8,5) u celecoxibu 400 mg 2x denně a 2,8 (95% IS 1,1 - 7,2) u celecoxibu 200 mg 2x denně, v porovnání s placebem. Kumulativní četnosti tohoto kompozitního parametru za 3 roky byly 3,0% (20/671 subjektů) resp. 2,5% (17/685 subjektů) v porovnání s 0,9% (9/679 subjektů) u placeba. Nárůsty v obou skupinách léčených celecoxibem oproti placebu byly způsobeny hlavně zvýšenou četností infarktu myokardu.

Ve studii PreSAP bylo relativní riziko stejného kompozitního parametru (uznaná data) 1,2 (95% IS 0,6-2,4) u celecoxibu 400 mg 1x denně v porovnání s placebem. Souhrnné hodnoty tohoto kompozitního parametru za 3 roky byly 2,3% (21/933 subjektů) resp. 1,9% (12/628 subjektů). Četnost infarktu myokardu (uznaná data) byla 1,0% (9/933 subjektů) u celecoxibu 400 mg 1x denně a 0,6% (4/628 subjektů) u placeba.

Údaje ze třetí dlouhodobé studie ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) neprokázaly významně zvýšené kardiovaskulární riziko u celecoxibu 200 mg 2x denně v porovnání s placebem. Relativní riziko v porovnání s placebem u podobného kombinovaného výstupu (KV úmrtí, IM, CMP) bylo 1,14 (95% IS 0,61 - 2,12) u celecoxibu 200 mg 2x denně. Četnost infarktu myokardu byla 1,1% (8/717 subjektů) u celecoxibu 200 mg 2x denně a 1,2% (13/1070 subjektů) u placeba.

Údaje z kombinované analýzy kontrolovaných randomizovaných studií také nasvědčují tomu, že užití celekoxibu může být spojeno s kardiovaskulárním rizikem v porovnání s placebem, přičemž je prokázán rozdíl v riziku v závislosti na dávce.

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem k vzácnosti onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o prospěšnosti a rizicích tohoto léčivého přípravku. Evropská léková agentura (EMA) každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace, které budou dostupné a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Celekoxib je rychle absorbován a dosahuje maximálních plazmatických koncentrací během 2-3 hodin. Podání s jídlem (s vysokým obsahem tuku) zpomaluje absorpci zhruba o 1 hodinu a zvyšuje celkovou absorpci (AUC) o 10 – 20%.

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

Metabolismus celekoxibu je primárně zprostředkován cytochromem P450 CYP2C9. V plazmě člověka byly identifikovány 3 metabolity, které nejsou aktivními inhibitory COX-1 a COX-2, tj. primární alkohol, příslušná karboxylová kyselina a její glukuronid konjugát. Aktivita cytochromu P450 CYP2C9 je snížena u jednotlivců s genetickým polymorfizmem, který vede ke snížení enzymové aktivity, jako je homozygotizmus u CYP2C9*3 polymorfizmu.

Ve farmakokinetické studii s celekoxibem 200 mg podávaným 1x denně zdravým dobrovolníkům, s genotypy CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, nebo CYP2C9*3/*3, byl medián C_{max} a AUC_{0-24} celekoxibu 7. den přibližně 4-násobný resp. 7-násobný, u subjektů s genotypem CYP2C9*3/*3 v porovnání s ostatními genotypy. Ve třech samostatných studiích s podáním jedné dávky, zahrnující celkem 5 subjektů s genotypem CYP2C9*3/*3 jednotlivá dávka zvýšila AUC_{0-24} přibližně 3-krát v porovnání s normálními metabolizéry. Odhaduje se, že četnost homozygotního *3/*3 genotypu je mezi různými etnickými skupinami 0,3 - 1,0%.

Pacientům, o kterých je známo, že jsou nebo mohou být pomalí metabolizéři CYP2C9, podle předchozí zkušenosti s jinými substráty CYP2C9, je nutné celekoxib podávat s opatrností (viz bod 4.2).

Z hlediska farmakokinetických parametrů celekoxibu, nebyly zjištěny klinicky významné rozdíly mezi černochoy a bělochoy. Plazmatická koncentrace celekoxibu je u starších žen (nad 65 let věku) zvýšena asi o 100%.

U pacientů s mírným stupněm jaterní nedostatečnosti byl zjištěn průměrný nárůst C_{max} celekoxibu o 53% a AUC o 26% v porovnání s pacienty s normální funkcí jater. Odpovídající hodnoty u nemocných se středním stupněm jaterní nedostatečnosti při dávce 200 mg denně byly 41% a 146%. Metabolická kapacita u pacientů s mírným až středním stupněm jaterní nedostatečnosti nejlépe korelovala s jejich hodnotami albuminu. U pacientů s FAP a středním stupněm jaterní nedostatečnosti (sérový albumin 25-35 g/l) je nutné snížit denní doporučenou dávku celekoxibu o 50%. Pacienti s těžkým jaterním postižením (sérový albumin < 25 g/l) nebyli studováni a u této skupiny pacientů je celekoxib kontraindikován.

Farmakokinetika celekoxibu u nemocných s nedostatečností ledvin nebyla studována. Nepředpokládá se však, že by u těchto nemocných byla výrazně změněna, protože celekoxib se vylučuje převážně

metabolizmem v játrech. Protože je jen málo zkušeností s celekoxibem u pacientů s nedostatečností ledvin, je při léčbě nemocných s nedostatečností ledvin nutná opatrnost. Léčba u pacientů s těžkým renálním postižením je kontraindikována.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Konvenční studie na embryofetální toxicitu ukázaly na dávce závislý výskyt brániční hernie u plodů potkanů a kardiovaskulární malformace u plodů králíků při systémové expozici volného celekoxibu přibližně 3x (potkan) a 2x (králík) vyšší než je expozice dosažená při maximální doporučené denní dávce u člověka (800 mg). Brániční hernie byly též pozorovány v perinatálních a postnatálních studiích toxicity na potkanech, které zahrnovaly expozici během období organogeneze. V pozdější studii, při nejnižší systémové expozici, kdy se tato anomálie vyskytla pouze u jednoho zvířete, bylo odhadované rozpětí použité dávky v poměru k doporučené denní dávce u lidí 2x vyšší, než je doporučená denní dávka pro člověka (800 mg).

Expozice celekoxibem u zvířat ve stadiu časného embryonálního vývoje působila preimplantační a postimplantační ztráty. Předpokládá se, že tyto účinky souvisí s inhibicí syntézy prostaglandinů.

Celekoxib se vylučoval do mléka potkanů. V perinatálních a postnatálních studiích na potkanech byla pozorována toxicita pro mláďata.

Ve dvouleté studii toxicity bylo při vysokých dávkách celekoxibu pozorováno zvýšení výskytu nonadrenálních trombóz u potkaních samců.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tobolky obsahují:

Monohydrát laktosy
natrium-lauryl-sulfát
povidon 40
sodná sůl kroskarmelosy
magnesium-stearát

Obal tobolky obsahuje:

Želatina
oxid titaničitý (E171)

Inkoust pro potisk obsahuje:

Šelak
propylenglykol
žlutý oxid železitý (E172)
brilantní modř FCF (E133)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Neprůhledný blistr PVC/Al.

Balení 10 nebo 60 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/03/259/005-006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

17.10.2003 / 17.10.2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**
- C. ZVLÁŠTNÍ POVINNOSTI DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného /výrobců odpovědných za propouštění šarží

- Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen - Německo

B. PODMÍNKY REGISTRACE

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

- **DALŠÍ PODMÍNKY**

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance tak, jak je popsán ve verzi 2.0 uvedené v modulu 1.8.1. žádosti o registraci, předtím, než bude přípravek uveden na trh a dále po celou dobu, kdy bude přípravek na trhu.

Plán řízení rizik

Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje uskutečnit studie a další farmakovigilanční aktivity uvedené ve farmakovigilančním plánu podle verze plánu řízení rizik ze dne 28.2.2005 v modulu 1.8.2. žádosti o registraci a dalších aktualizací odsouhlasených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

V souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky se předloží aktualizovaný plán řízení rizik současně s další Periodickou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Dále se aktualizovaný plán řízení rizik předloží:

- při získání nových informací, které mohou ovlivnit současné podmínky bezpečnosti, farmakovigilanční plán nebo opatření pro minimalizaci rizik
- během 60 dnů od významné události (farmakovigilančního charakteru nebo opatření pro minimalizaci rizik)
- na žádost EMA.

PSUR

Držitel rozhodnutí o registraci bude každoročně předkládat Periodické zprávy o bezpečnosti (PSUR).

C. ZVLÁŠTNÍ POVINNOSTI DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Držitel rozhodnutí o registraci je povinen ve stanoveném termínu dokončit následující program studií, jehož výsledky budou tvořit základ každoročního hodnocení poměru prospěchu a rizik.

Klinické aspekty

Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje provést „Placebem kontrolovanou studii fáze 3 s celecoxibem u genotypově pozitivních subjektů s familiární adenomatózní polypózou“ (CHIP trial, Protocol A3191193), kterou se získají další údaje o účinnosti a bezpečnosti.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží zprávu o průběhu studie CHIP, včetně aktualizace dat o bezpečnosti v ročním hodnocení č.8, a předloží úplnou zprávu po ukončení studie, jakmile bude k dispozici. Zpráva o průběhu studie musí zahrnovat úplnou dokumentaci o splnění ročního náboru pacientů: očekává se nárůst o 30 pacientů za rok.

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE, KTERÉ SE OBJEVÍ NA VNĚJŠÍM OBALU NEBO NA VNITŘNÍM OBALU

Vnější obal/papírová skládáčka – tvrdé tobolky 200 mg (průhledný, neprůhledný blistr)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Onsenal 200 mg tvrdé tobolky
Celecoxibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje celecoxibum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Laktosa
Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

10 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/259/001, 002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Onsenal 200 mg

ÚDAJE, KTERÉ SE OBJEVÍ NA VNĚJŠÍM OBALU NEBO NA VNITŘNÍM OBALU

Vnější obal/papírová skládáčka – tvrdé tobolky 200 mg (průhledný, neprůhledný blistr)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Onsenal 200 mg tvrdé tobolky
Celecoxibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje celecoxibum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Laktosa
Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

60 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/259/003, 004

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Onsenal 200 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE, KTERÉ SE OBJEVÍ NA BLISTRECH A STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Onsenal 200 mg tobolky
Celecoxibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Pfizer Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

ÚDAJE, KTERÉ SE OBJEVÍ NA VNĚJŠÍM OBALU NEBO NA VNITŘNÍM OBALU

Vnější obal/papírová skládáčka – tvrdé tobolky 400 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Onsenal 400 mg tvrdé tobolky
Celecoxibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje celecoxibum 400 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Laktóza
Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

10 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT 13 9NJ
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/03/259/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Onsenal 400 mg

ÚDAJE, KTERÉ SE OBJEVÍ NA VNĚJŠÍM OBALU NEBO NA VNITŘNÍM OBALU

Vnější obal/papírová skládáčka – tvrdé tobolky 400 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Onsenal 400 mg tvrdé tobolky
Celecoxibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje celecoxibum 400 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Laktóza
Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

60 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/A

EU/1/03/259/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Onsenal 400 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE, KTERÉ SE OBJEVÍ NA BLISTRECH A STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Onsenal 400 mg tobolky
Celecoxibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Pfizer Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Onsenal 200 mg tvrdé tobolky celecoxibum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako máte Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Onsenal a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Onsenal užívat
3. Jak se Onsenal užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Onsenal uchovávat
6. Další informace

1. CO JE ONSENAL A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Onsenal patří do skupiny léků, zvaných inhibitory cyklooxygenázy-2 (COX-2). Cyklooxygenáza-2 je enzym, jehož koncentrace se zvyšuje v místech zánětu a v abnormálně rostoucích buňkách. Onsenal účinkuje tím, že brání působení COX-2, na kterou jsou dělníci se buňky citlivé. Důsledkem toho je, že buňky odumírají.

Onsenal se používá ke snížení počtu polypů v zažívacím ústrojí u pacientů s onemocněním nazývaným familiární adenomatózní polypóza (FAP). FAP je dědičná porucha, při které je v konečníku a tlustém střevě velké množství polypů, které se mohou rozvinout v kolorektální karcinom. Onsenal má být používán spolu s obvyklou léčbou pacientů s FAP, což je chirurgická léčba a endoskopické sledování.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE ONSENAL UŽÍVAT

Neužívejte ONSENAL:

- měl/a-li jste alergickou reakci na jakoukoliv složku přípravku Onsenal
- měl/a-li jste alergickou reakci na skupinu přípravků zvaných „sulfonamidy“. To zahrnuje i některá antibiotika (Bactrim a Septra používané v kombinaci se sulfamethoxazolem a trimethoprimem), která jsou užívána k léčbě infekcí
- máte-li žaludeční nebo dvanáctníkový vřed, nebo krvácení do žaludku či střev
- měl/a-li jste po užití kyseliny acetylsalicylové (aspirinu) či jiného protizánětlivého léku nosní polypy nebo těžké zduření nosní sliznice nebo alergickou reakci, jako je svědivá kožní vyrážka, otok, potíže s dýcháním nebo dušnost
- ženy v produktivním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci
- pokud kojíte
- máte-li zánět tlustého střeva (ulcerózní kolitida) nebo střevního traktu (Crohnova choroba)
- máte-li těžké onemocnění jater
- máte-li těžké onemocnění ledvin
- máte-li srdeční selhání, prokázané onemocnění srdce a/nebo onemocnění mozkových cév, např. jste prodělal/a srdeční infarkt, cévní mozkovou příhodu, malou (přechodnou) cévní mozkovou příhodu, nebo máte ucpané cévy vedoucí k srdci či mozku,
- podstoupil/a-li jste operaci ke zprůchodnění cév nebo bypass

- máte-li nebo jste měl/a oběhové potíže (onemocnění cév končetin) nebo jste podstoupil/a operaci cév nohou.

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku ONSENAL je zapotřebí

Některým pacientům musí věnovat lékaři zvláštní pozornost při užívání přípravku Onsenal. Před zahájením léčby přípravkem Onsenal se ujistěte, že Vašemu lékaři jsou známy tyto skutečnosti:

- pokud máte nebo jste měl/a předpoklady pro vznik srdečního onemocnění jako je zvýšený krevní tlak, cukrovka, zvýšený cholesterol nebo pokud kouříte, musíte s lékařem zkontrolovat vhodnost užívání přípravku Onsenal
- měl/a jste žaludeční nebo dvanáctníkové vředy nebo krvácení do žaludku či střeva
- pokud Vaše srdce, játra či ledviny nepracují správně, Váš lékař Vás bude pravidelně vyšetřovat
- trpíte zadržováním tekutin (oteklé kotníky nebo nohy)
- jste dehydratován/a např. při zvracení nebo průjmu nebo při užívání diuretik (přípravky zvyšující tvorbu a vylučování moči)
- měl/a jste závažnou alergickou reakci nebo závažnou kožní reakci na jakýkoliv lék
- užíváte kyselinu acetylsalicylovou
- užíváte přípravky ke snížení srážlivosti krve
- trpíte nesnášenlivostí některých cukrů
- léčíte se pro infekci, protože Onsenal může maskovat horečku, která je příznakem infekce
- jste-li starší 65 let, Váš lékař Vás bude pravidelně vyšetřovat.

Stejně jako u jiných nesteroidních protizánětlivých léků (NSA, např. ibuprofen nebo diklofenak) může tento přípravek zvýšit krevní tlak; Váš lékař Vás proto požádá o pravidelnou kontrolu krevního tlaku.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Předtím než začnete užívat Onsenal, ujistěte se, že je Vašemu lékaři známo, zda užíváte některý z následujících léků:

- ACE inhibitory nebo antagonisty receptorů pro angiotensin II (používané k léčbě vysokého krevního tlaku a srdečního selhání)
- kyselinu acetylsalicylovou nebo další protizánětlivé léky
- cyklosporin a takrolimus (používané pro potlačení imunitního systému, např. po transplantacích)
- dextromethorfan (používaný jako lék proti kašli ve směsích léčiv proti kašli)
- diuretika (močopudné léky používané k léčbě zadržování tekutin v organismu)
- flukonazol (používaný k léčbě plísňových infekcí)
- lithium (používané k léčbě deprese)
- rifampicin (používaný k léčbě bakteriálních infekcí)
- warfarin (používaný k předcházení tvorby krevních sraženin) nebo jiné přípravky ke snížení srážlivosti krve
- další přípravky k léčbě deprese, poruch spánku, vysokého krevního tlaku nebo nepravidelností srdečního rytmu
- neuroleptika (používané k léčbě duševních poruch)
- methotrexát (používaný k léčbě revmatoidní artritidy, lupénky a leukémie)
- karbamazepin (používaný k léčbě epilepsie/záchvatů a některých forem bolesti nebo deprese)
- barbituráty (používané k léčbě epilepsie/záchvatů a některých poruch spánku).

Přípravek Onsenal lze použít s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové (aspirin). Před současným užitím obou těchto léků se informujte u svého lékaře.

Užívání přípravku ONSENAL s jídlem a pitím

Přípravek Onsenal můžete užívat s jídlem i bez jídla.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo je možné, že otěhotníte, nesmíte Onsenal užívat.

Pokud kojíte, nesmíte Onsenal užívat.

Řízení motorových vozidel a obsluha strojů

Pokud při užívání přípravku Onsenal máte pocit závratí nebo se cítíte unaven/a, neříd'te motorová vozidla a neobsluhujte stroje do doby, než se bude opět cítit dobře.

Důležité informace o některých složkách přípravku Onsenal:

Přípravek Onsenal obsahuje laktózu (typ cukru). Sdělil-li vám někdy lékař, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, před užitím tohoto přípravku kontaktujte svého lékaře.

3. JAK SE ONSENAL UŽÍVÁ

Onsenal užívejte vždy přesně podle pokynů lékaře. Pokud si nejste jist/a, ověřte si to u svého lékaře nebo lékárníka. Obvyklá dávka je 400 mg 2x denně. Obvykle budete užívat 2 tobolky po 200 mg 2x denně.

Maximální doporučená denní dávka je 800 mg.

Jestliže jste užil/a více přípravku ONSENAL, než jste měl/a:

Pokud si nedopatřením vezmete více tobolek, sdělte to co nejdříve svému lékaři nebo lékárníkovi.

Jestliže jste zapomněl/a užít ONSENAL:

Neužívejte dvojitou dávku léku jako náhradu za zapomenutou dávku.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky může mít i Onsenal nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Nežádoucí účinky uvedené níže byly pozorovány u pacientů s artritidou, kteří užívali léčivý přípravek se stejnou léčivou látkou, jakou obsahuje přípravek Onsenal:

Přestaňte užívat tobolky a obraťte se ihned na svého lékaře

- pokud máte alergickou reakci, jako je kožní vyrážka, otok obličeje, dušnost nebo obtížné dýchání
- pokud máte potíže se srdcem jako je bolest na hrudi
- pokud máte selhání jater (příznaky mohou zahrnovat nevolnost (pocit nemoci), průjem, žloutenku (Vaše kůže nebo bělmo očí vypadá žlutě))
- pokud máte puchýře na kůži nebo se Vám olupuje kůže
- pokud máte silnou bolest břicha nebo příznaky krvácení do žaludku nebo střev, jako např. černou stolicí nebo stolicí s příměsí krve, případně zvracíte krev

Níže jsou uvedeny časté nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout u více než 1 pacienta ze 100

- tvorba tekutin v těle, otoky kotníků a nohou/nebo rukou
- infekce močových cest
- sinusitida (zánět nosních dutin, infekce nosních dutin, ucpané nebo bolestivé nosní dutiny), ucpaný nos, rýma, bolesti krku, kašel, nachlazení, příznaky podobné chřipce
- závratě, problémy se spánkem

- bolesti žaludku, průjem, špatné trávení, plynatost
- kožní vyrážka, svědění
- svalová ztuhlost
- zhoršení alergie.

Níže jsou uvedeny méně časté nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout u více než 1 pacienta z 1000

- srdeční selhání, palpitace (bušení srdce), zrychlená srdeční frekvence
- zhoršení zvýšeného krevního tlaku
- abnormální výsledky testů funkce jater
- abnormální výsledky testů funkce ledvin
- chudokrevnost (změny červených krvinek, které mohou způsobit únavu a ztížené dýchání)
- úzkost, deprese, únava, otupělost, pocit brnění (píchání)
- vysoká hladina draslíku ve výsledcích krevních testů (může způsobit nevolnost (pocit nemoci), únavu, svalovou slabost nebo bušení srdce)
- narušené nebo zastřené vidění, zvonění v uších, bolest a podráždění úst
- zácpa, říhání, zánět žaludku (porucha trávení, bolest žaludku nebo zvracení), zhoršení zánětu žaludku nebo střev
- křeče v nohou
- svědivá vyrážka (kopřivka).

Níže jsou uvedeny vzácné nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout u více než 1 pacienta z 10 000

- vředy (krvácení) žaludku, jícnu nebo střev; proděravění střev (může způsobit bolest žaludku, horečku, nevolnost, zvracení, ucpání střev), tmavá nebo černá stolice, zánět jícnu (může způsobit potíže s polykáním), zánět slinivky (může vést k bolesti žaludku)
- snížený počet bílých krvinek (které chrání tělo před infekcí) a krevních destiček (zvýšená pravděpodobnost krvácení nebo tvorby modřin)
- potíže s ovládním pohybů svalů
- pocit zmatenosti, změny ve vnímání chuti
- zvýšená citlivost na světlo
- ztráta vlasů.

Další nežádoucí účinky byly hlášeny během běžného užívání léčivé látky, obsažené v přípravku Onsenal (po uvedení přípravku na trh). Četnosti těchto účinků je obtížné určit ale obecně jsou považovány za velmi vzácné (mohou se vyskytnout u méně než 1 pacienta z 10 000)

- krvácení do mozku, které může způsobit smrt
- závažné alergické reakce (včetně potenciálně fatálního anafylaktického šoku) způsobující kožní vyrážku, otok obličeje, rtů, úst, jazyka a hrdla, sípavý dech a potíže s dýcháním, potíže s polykáním
- krvácení do žaludku a střev (může vést ke stolici s příměsí krve nebo zvracení), zánět tenkého nebo tlustého střeva, nevolnost (pocit nemoci)
- závažné kožní projevy jako je Stevens-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida a toxická epidermální nekrolýza (způsobuje vyrážku, tvorbu puchýřků a olupování kůže)
- selhání jater, poškození jater a závažný zánět jater (někdy fatální nebo vyžadující transplantaci jater). Příznaky zahrnují nevolnost (pocit nemoci), průjem, žloutenku, žluté zabarvení kůže nebo očí, tmavou moč, světlou stolici, krvácivost, svědění nebo zimnici
- onemocnění ledvin (selhání ledvin, zánět ledvin)
- krevní sraženiny v průduškách. Příznaky mohou zahrnovat náhle ztížené dýchání, ostrou bolest při dýchání nebo kolaps.
- nepravidelný srdeční puls
- meningitida (zánět blan obklopujících mozek a míchu)
- halucinace
- zhoršení epilepsie (častější a/nebo závažnější záchvaty)
- zánět cév (může způsobit horečku, bolesti, fialové skvrny na kůži)
- ucpání cév nebo žil v oku, vedoucí k částečné nebo úplné ztrátě zraku, zánět spojivek, infekce oka (růžové oko), krvácení oka

- snížení počtu červených a bílých krvinek a destiček (může způsobit únavu, tvorbu modřin, časté krvácení z nosu a zvýšené riziko infekcí)
- bolest na hrudi
- poškození čichu
- změna barvy kůže (tvorba modřin), bolest a slabost svalů, bolest kloubů
- menstruační poruchy
- bolest hlavy, návaly horka
- nízké hladiny sodíku ve výsledcích krevních testů (může způsobit ztrátu chuti k jídlu, bolest hlavy, nevolnost (pocit nemoci), svalové křeče a slabost).

V klinických studiích, kde byl přípravek Onsenal užíván po dobu až 3 let k prevenci spontánních střevních polypů, byly pozorovány následující další nežádoucí účinky (nežádoucí účinky označené hvězdičkou byly častější v těchto studiích než ve studiích s artritidou):

Velmi časté nežádoucí účinky (postihují více než 1 pacienta z 10):

- vysoký krevní tlak*, průjem*

Časté:

- potíže se srdcem: srdeční infarkt*, angina (bolest na hrudi)
- potíže se žaludkem: nevolnost, pálení žáhy, divertikl (bolest nebo infekce žaludku nebo střev), zvracení*, syndrom dráždivého tračníku (zahrnují bolest žaludku, průjem, potíže se zažíváním, plynatost)
- ledvinové kameny (mohou vést k bolesti žaludku nebo zad, krvi v moči), potíže s močením, zvýšení kreatininu (výsledky krevních testů funkce ledvin)
- potíže s dýcháním
- svalové křeče
- edém (zadržování tekutin způsobující otoky)
- zvětšení nebo zánět prostaty, zvýšení prostatického specifického antigenu (laboratorní testy)
- různé infekce
- zvýšení tělesné hmotnosti.

Méně časté:

- cévní mozková příhoda
- nestabilní angina (bolest na hrudi), potíže se srdečními chlopněmi, srdečním rytmem nebo koronárními cévami, nebo zvětšené srdce
- hluboká žilní trombóza (krevní sraženiny obvykle v dolních končetinách, způsobující bolest, otoky nebo zarudnutí lýtky nebo potíže s dýcháním), tvorba modřin
- infekce žaludku (způsobuje podráždění a tvorbu vředů žaludku a střev), krvácení z hemoroidů, zvýšená pohyblivost střev, zánět nebo krvácení dásní/bolest úst
- zlomenina dolní končetiny, prasknutí nebo zánět šlach
- pásový opar, infekce kůže, alergický zánět kůže (suchá svědivá vyrážka)
- vločky v oku nebo krvácení oka způsobující poruchu vidění, závrat' z důvodu poruchy vnitřního ucha, potíže s mluvením
- potíže se spánkem, nadměrné močení v noci
- tukové bulky na kůži nebo jinde, gangliony (neškodné otoky na kloubech nebo v okolí kloubů a šlach rukou a nohou)
- abnormální nebo silné vaginální krvácení, bolestivá menstruace, bolest prsů, cysty na vaječníku, menopauzální příznaky
- vysoké hladiny sodíku nebo hemoglobinu a nízké hladiny hematokritu nebo testosteronu ve výsledcích krevních testů
- porucha sluchu
- změny krevního obrazu.

5. UCHOVÁVÁNÍ PŘÍPRAVKU ONSENAL

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Neužívejte tobolky po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabici. Proslé tobolky odevzdejte v lékárně, kde je bezpečně zlikvidují.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co ONSENAL obsahuje

- Léčivou látkou je celecoxibum.
- Pomocnými látkami jsou želatina, monohydrát laktosy, natrium-lauryl-sulfát, povidon 40, sodná sůl kroskarmelosy, magnesium-stearát a barvivo oxid titaničitý E171.
- Potiskový inkoust obsahuje rovněž šelak, propylenglykol a žlutý oxid železitý E172.

Jak ONSENAL vypadá a co obsahuje toto balení

Tobolky mají bílou barvu a jsou označeny „7767“ a „200“ zlatým inkoustem. Onsenal je balen v blistrech a vyráběn v krabičkách po 10 a 60 tobolkách.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Velká Británie

Výrobce

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35
89257 Illertissen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

Belgique / België / Belgien

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

България

Pfizer HCP Corporation
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel.: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36-1-488-37-00

Malta

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

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 4301

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Pfizer S.A.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
+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.: +371 670 35 775

Lietuva

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

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 3355 5500

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena:

Tento přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem k vzácnosti tohoto onemocnění nebylo možné získat úplné informace o tomto přípravku. Evropská léková agentura (EMA) každoročně vyhodnotí všechny nové informace týkající se tohoto přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky, týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Onsenal 400 mg tvrdé tobolky celecoxibum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako máte Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Onsenal a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Onsenal užívat
3. Jak se Onsenal užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Onsenal uchovávat
6. Další informace

1. CO JE ONSENAL A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Onsenal patří do skupiny léků, zvaných inhibitory cyklooxygenázy-2 (COX-2).

Cyklooxygenáza-2 je enzym, jehož koncentrace se zvyšuje v místech zánětu a v abnormálně rostoucích buňkách. Onsenal účinkuje tím, že brání působení COX-2, na kterou jsou dělicí se buňky citlivé. Důsledkem toho je, že buňky odumírají.

Onsenal se používá ke snížení počtu polypů v zažívacím ústrojí u pacientů s onemocněním nazývaným familiární adenomatózní polypóza (FAP). FAP je dědičná porucha, při které je v konečníku a tlustém střevě velké množství polypů, které se mohou rozvinout v kolorektální karcinom. Onsenal má být používán spolu s obvyklou léčbou pacientů s FAP, což je chirurgická léčba a endoskopické sledování.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE ONSENAL UŽÍVAT

Neužívejte ONSENAL:

- měl/a-li jste alergickou reakci na jakoukoliv složku přípravku Onsenal
- měl/a-li jste alergickou reakci na skupinu přípravků zvaných „sulfonamidy“. To zahrnuje i některá antibiotika (Bactrim a Septra používané v kombinaci se sulfamethoxazolem a trimethoprimem), která jsou užívána k léčbě infekcí
- máte-li žaludeční nebo dvanáctníkový vřed, nebo krvácení do žaludku či střev
- měl/a-li jste po užití kyseliny acetylsalicylové (aspirinu) či jiného protizánětlivého léku nosní polypy nebo těžké zduření nosní sliznice nebo alergickou reakci, jako je svědivá kožní vyrážka, otok, potíže s dýcháním nebo dušnost
- ženy v produktivním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci
- pokud kojíte
- máte-li zánět tlustého střeva (ulcerózní kolitida) nebo střevního traktu (Crohnova choroba)
- máte-li těžké onemocnění jater
- máte-li těžké onemocnění ledvin
- máte-li srdeční selhání, prokázané onemocnění srdce a/nebo onemocnění mozkových cév, např. jste prodělal/a srdeční infarkt, cévní mozkovou příhodu, malou (přechodnou) cévní mozkovou příhodu nebo máte ucpané cévy vedoucí k srdci či mozku,
- podstoupil/a-li jste operaci ke zprůchodnění cév nebo bypass

- máte-li nebo jste měl/a oběhové potíže (onemocnění periferních cév) nebo jste podstoupil/a operaci cév nohou.

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku ONSENAL je zapotřebí

Některým pacientům musí věnovat lékaři zvláštní pozornost při užívání přípravku Onsenal. Před zahájením léčby přípravkem Onsenal se ujistěte, že Vašemu lékaři jsou známy tyto skutečnosti:

- pokud máte nebo jste měl/a předpoklady pro vznik srdečního onemocnění jako je zvýšený krevní tlak, cukrovka, zvýšený cholesterol nebo pokud kouříte, musíte s lékařem zkontrolovat vhodnost užívání přípravku Onsenal
- měl/a jste žaludeční nebo dvanáctníkové vředy nebo krvácení do žaludku či střeva
- pokud Vaše srdce, játra či ledviny nepracují správně, Váš lékař Vás bude pravidelně vyšetřovat
- trpíte zadržováním tekutin (oteklá kotníky nebo nohy)
- jste dehydratován/a, např. při zvracení nebo průjmu nebo při užívání diuretik (přípravky zvyšující tvorbu a vylučování moči)
- měl/a jste závažnou alergickou reakci nebo závažnou kožní reakci na jakýkoliv lék
- užíváte kyselinu acetylsalicylovou
- užíváte přípravky ke snížení srážlivosti krve
- trpíte nesnášenlivostí některých cukrů
- léčíte se pro infekci, protože Onsenal může maskovat horečku, která je příznakem infekce
- jste-li starší 65 let, Váš lékař Vás bude pravidelně vyšetřovat.

Stejně jako u jiných nesteroidních protizánětlivých léků (NSA, např. ibuprofen nebo diklofenak) může tento přípravek zvýšit krevní tlak; Váš lékař Vás proto požádá o pravidelnou kontrolu krevního tlaku.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Předtím než začnete užívat Onsenal, ujistěte se, že je Vašemu lékaři známo, zda užíváte některý z následujících léků:

- ACE inhibitory nebo antagonisty receptorů pro angiotensin II (používané k léčbě vysokého krevního tlaku a srdečního selhání)
- kyselinu acetylsalicylovou nebo další protizánětlivé léky
- cyklosporin a takrolimus (používané pro potlačení imunitního systému, např. po transplantacích)
- dextromethorfan (používaný jako lék proti kašli ve směsích léčiv proti kašli)
- diuretika (močopudné léky používané k léčbě zadržování tekutin v organismu)
- flukonazol (používaný k léčbě plísňových infekcí)
- lithium (používané k léčbě deprese)
- rifampicin (používaný k léčbě bakteriálních infekcí)
- warfarin (používaný k předcházení tvorby krevních sraženin) nebo jiné přípravky ke snížení srážlivosti krve
- další přípravky k léčbě deprese, poruch spánku, vysokého krevního tlaku nebo nepravidelnosti srdečního rytmu
- neuroleptika (používané k léčbě duševních poruch)
- methotrexát (používaný k léčbě revmatoidní artritidy, lupénky a leukémie)
- karbamazepin (používaný k léčbě epilepsie/záchvatů a některých forem bolesti nebo deprese)
- barbituráty (používané k léčbě epilepsie/záchvatů a některých poruch spánku).

Přípravek Onsenal lze použít s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové (aspirin). Před současným užitím obou těchto léků se informujte u svého lékaře.

Užívání přípravku ONSENAL s jídlem a pitím

Přípravek Onsenal můžete užívat s jídlem i bez jídla.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo je možné, že otěhotníte, nesmíte Onsenal užívat.
Pokud kojíte, nesmíte Onsenal užívat.

Řízení motorových vozidel a obsluha strojů:

Pokud při užívání přípravku Onsenal máte pocit závratí nebo se cítíte unaven/a, neříd'te motorová vozidla a neobsluhujte stroje do doby, než se bude opět cítit dobře.

Důležité informace o některých složkách přípravku Onsenal:

Přípravek Onsenal obsahuje laktózu (typ cukru). Sdělil-li vám někdy lékař, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, před užitím tohoto přípravku kontaktujte svého lékaře.

3. JAK SE ONSENAL UŽÍVÁ

Onsenal užívejte vždy přesně podle pokynů lékaře. Pokud si nejste jist/a, ověřte si to u svého lékaře nebo lékárníka. Obvyklá dávka je 400 mg 2x denně. Obvykle budete užívat 1 toboleku po 400 mg 2x denně.

Maximální doporučená denní dávka je 800 mg.

Jestliže jste užil/a více přípravku ONSENAL, než jste měl/a:

Pokud si nedopatřením vezmete více tobolek, sdělte to co nejdříve svému lékaři nebo lékárníkovi.

Jestliže jste zapomněl/a užít ONSENAL:

Neužívejte dvojitou dávku léku jako náhradu za zapomenutou dávku.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky může mít i Onsenal nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Nežádoucí účinky uvedené níže byly pozorovány u pacientů s artritidou, kteří užívali léčivý přípravek se stejnou léčivou látkou, jakou obsahuje přípravek Onsenal.

Přestaňte užívat toboleky a obraťte se ihned na svého lékaře

- pokud máte alergickou reakci, jako je kožní vyrážka, otok obličeje, dušnost nebo obtížné dýchání
- pokud máte potíže se srdcem jako je bolest na hrudi
- pokud máte selhání jater (příznaky mohou zahrnovat nevolnost (pocit nemoci), průjem, žloutenku (Vaše kůže nebo bělmo očí vypadá žlutě))
- pokud máte puchýře na kůži nebo se Vám olupuje kůže
- pokud máte silnou bolest břicha nebo příznaky krvácení do žaludku nebo střev, jako např. černou stolicí nebo stolicí s příměsí krve, případně zvracíte krev

Níže jsou uvedeny časté nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout u více než 1 pacienta ze 100

- tvorba tekutin v těle, otoky kotníků a nohou/nebo rukou
- infekce močových cest
- sinusitida (zánět nosních dutin, infekce nosních dutin, ucpané nebo bolestivé nosní dutiny), ucpaný nos, rýma, bolesti krku, kašel, nachlazení, příznaky podobné chřipce
- závratě, problémy se spánkem
- bolesti žaludku, průjem, špatné trávení, plynatost
- kožní vyrážka, svědění
- svalová ztuhlost

- zhoršení alergie.

Níže jsou uvedeny méně časté nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout u více než 1 pacienta z 1000

- srdeční selhání, palpitace (bušení srdce), zrychlená srdeční frekvence
- zhoršení zvýšeného krevního tlaku
- abnormální výsledky testů funkce jater
- abnormální výsledky testů funkce ledvin
- chudokrevnost (změny červených krvinek, které mohou způsobit únavu a ztížené dýchání)
- úzkost, deprese, únava, otupělost, pocit brnění (píchání)
- vysoká hladina draslíku ve výsledcích krevních testů (může způsobit nevolnost (pocit nemoci), únavu, svalovou slabost nebo bušení srdce)
- narušené nebo zastřené vidění, zvonění v uších, bolest a podráždění úst
- zácpa, říhání, zánět žaludku (porucha trávení, bolest žaludku nebo zvracení), zhoršení zánětu žaludku nebo střev
- křeče v nohou
- svědivá vyrážka (kopřivka).

Níže jsou uvedeny vzácné nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout u více než 1 pacienta z 10 000

- vředy (krvácení) žaludku, jícnu nebo střev; proděravění střev (může způsobit bolest žaludku, horečku, nevolnost, zvracení, ucpání střev), tmavá nebo černá stolice, zánět jícnu (může způsobit potíže s polykáním), zánět slinivky (může vést k bolesti žaludku)
- snížený počet bílých krvinek (které chrání tělo před infekcí) a krevních destiček (zvýšená pravděpodobnost krvácení nebo tvorby modřin)
- potíže s ovládáním pohybů svalů
- pocit zmatenosti, změny ve vnímání chuti
- zvýšená citlivost na světlo
- ztráta vlasů.

Další nežádoucí účinky byly hlášeny během běžného užívání léčivé látky, obsažené v přípravku Onsenal (po uvedení přípravku na trh). Četnosti těchto účinků je obtížné určit ale obecně jsou považovány za velmi vzácné (mohou se vyskytnout u méně než 1 pacienta z 10 000)

- krvácení do mozku, které může způsobit smrt
- závažné alergické reakce (včetně potenciálně fatálního anafylaktického šoku) způsobující kožní vyrážku, otok obličeje, rtů, úst, jazyka a hrdla, sípavý dech a potíže s dýcháním, potíže s polykáním
- krvácení do žaludku a střev (může vést ke stolici s příměsí krve nebo zvracení), zánět tenkého nebo tlustého střeva, nevolnost (pocit nemoci)
- závažné kožní projevy jako je Stevens-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida a toxická epidermální nekrolýza (způsobuje vyrážku, tvorbu puchýřků a olupování kůže)
- selhání jater, poškození jater a závažný zánět jater (někdy fatální nebo vyžadující transplantaci jater). Příznaky zahrnují nevolnost (pocit nemoci), průjem, žloutenku, žluté zbarvení kůže nebo očí, tmavou moč, světlou stolicí, krvácivost, svědění nebo zimnici
- onemocnění ledvin (selhání ledvin, zánět ledvin)
- krevní sraženiny v průduškách. Příznaky mohou zahrnovat náhle ztížené dýchání, ostrou bolest při dýchání nebo kolaps.
- nepravidelný srdeční puls
- meningitida (zánět blan obklopujících mozek a míchu)
- halucinace
- zhoršení epilepsie (častější a/nebo závažnější záchvaty)
- zánět cév (může způsobit horečku, bolesti, fialové skvrny na kůži)
- ucpání cév nebo žil v oku, vedoucí k částečné nebo úplné ztrátě zraku, zánět spojivek, infekce oka (růžové oko), krvácení oka
- snížení počtu červených a bílých krvinek a destiček (může způsobit únavu, tvorbu modřin, časté krvácení z nosu a zvýšené riziko infekcí)
- bolest na hrudi

- poškození čichu
- změna barvy kůže (tvorba modřin), bolest a slabost svalů, bolest kloubů
- menstruační poruchy
- bolest hlavy, návaly horka
- nízké hladiny sodíku ve výsledcích krevních testů (může způsobit ztrátu chuti k jídlu, bolest hlavy, nevolnost (pocit nemoci), svalové křeče a slabost).

V klinických studiích, kde byl přípravek Onsenal užíván po dobu až 3 let k prevenci spontánních střevních polypů, byly pozorovány následující další nežádoucí účinky (nežádoucí účinky označené hvězdičkou byly častější v těchto studiích než ve studiích s artritidou):

Velmi časté nežádoucí účinky (postihují více než 1 pacienta z 10):

- vysoký krevní tlak*, průjem*

Časté:

- potíže se srdcem: srdeční infarkt*, angina (bolest na hrudi)
- potíže se žaludkem: nevolnost, pálení žáhy, divertikl (bolest nebo infekce žaludku nebo střev), zvracení*, syndrom dráždivého tračníku (zahrnují bolest žaludku, průjem, potíže se zažíváním, plynatost)
- ledvinové kameny (mohou vést k bolesti žaludku nebo zad, krvi v moči), potíže s močením, zvýšení kreatininu (výsledky krevních testů funkce ledvin)
- potíže s dýcháním
- svalové křeče
- edém (zadržování tekutin způsobující otoky)
- zvětšení nebo zánět prostaty, zvýšení prostatického specifického antigenu (laboratorní testy)
- různé infekce
- zvýšení tělesné hmotnosti.

Méně časté:

- cévní mozková příhoda
- nestabilní angina (bolest na hrudi), potíže se srdečními chlopněmi, srdečním rytmem nebo koronárními cévami, nebo zvětšené srdce
- hluboká žilní trombóza (krevní sraženiny obvykle v dolních končetinách, způsobující bolest, otoky nebo zarudnutí lýtky nebo potíže s dýcháním), tvorba modřin
- infekce žaludku (způsobuje podráždění a tvorbu vředů žaludku a střev), krvácení z hemoroidů, zvýšená pohyblivost střev, zánět nebo krvácení dásní/bolest úst
- zlomenina dolní končetiny, prasknutí nebo zánět šlach
- pásový opar, infekce kůže, alergický zánět kůže (suchá svědivá vyrážka)
- vločky v oku nebo krvácení oka způsobující poruchu vidění, závrať z důvodu poruchy vnitřního ucha, potíže s mluvením
- potíže se spánkem, nadměrné močení v noci
- tukové bulky na kůži nebo jinde, gangliony (neškodné otoky na kloubech nebo v okolí kloubů a šlach rukou a nohou)
- abnormální nebo silné vaginální krvácení, bolestivá menstruace, bolest prsů, cysty na vaječníku, menopauzální příznaky
- vysoké hladiny sodíku nebo hemoglobinu a nízké hladiny hematokritu nebo testosteronu ve výsledcích krevních testů
- porucha sluchu
- změny krevního obrazu.

5. UCHOVÁVÁNÍ PŘÍPRAVKU ONSENAL

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Neužívejte tobolky po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce. Prošlé tobolky odevzdejte v lékárně, kde je bezpečně zlikvidují.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co ONSENAL obsahuje

- Léčivou látkou je celecoxibum.
- Pomocnými látkami jsou želatina, monohydrát laktosy, natrium-lauryl-sulfát, povidon 40, sodná sůl kroskarmelosy, magnesium-stearát a barvivo oxid titaničitý E171.
- Potiskový inkoust obsahuje rovněž šelak, propylenglykol a žlutý oxid železitý E172 a brilantní modř FCF E 133.

Jak ONSENAL vypadá a co obsahuje toto balení

Tobolky mají bílou barvu a jsou označeny „7767“ a „400“ zeleným inkoustem. Onsenal je balen v blistrech a dodáván v krabičkách po 10 a 60 tobolek.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT 13 9NJ
Velká Británie

Výrobce

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35
D-89257 Illertissen
Německo

Další informace o tomto léčivém přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

Belgique / België / Belgien

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

България

Pfizer HCP Corporation
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel.: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36-1-488-37-00

Malta

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

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 4301

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Pfizer S.A.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
+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.: + 371 670 35 775

Lietuva

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

Österreich

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

Polska

Pfizer Polska Sp.zo.o
Tel.: + 48 22 335 61 00

Portugal

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

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

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 3355 5500

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena:

Tento přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem k vzácnosti tohoto onemocnění nebylo možné získat úplné informace o tomto přípravku. Evropská léková agentura (EMA) každoročně vyhodnotí všechny nové informace týkající se tohoto přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky, týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.