

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Onsenal 200 mg, σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 200 mg celecoxib.

Έκδοχα: Μονοϋδρική λακτόζη 49,8 mg.

Για τα έκδοχα βλέπε 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Λευκά, αδιαφανή καψάκια με δύο χρυσές λωρίδες με τις ενδείξεις 7767 και 200.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Onsenal ενδείκνυται για τη μείωση του αριθμού των αδενωματωδών πολυπόδων του εντέρου στην οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση (FAP), ως συμπληρωματική θεραπεία στη χειρουργική επέμβαση και περαιτέρω ενδοσκοπική παρακολούθηση (Βλέπε παράγραφο 4.4).

Η επίδραση της προκαλούμενης από το Onsenal μείωσης του φορτίου πολυπόδων στον κίνδυνο για καρκίνο του εντέρου δεν έχει αποδειχθεί (Βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δόση από το στόμα είναι δύο καψάκια των 200 mg δύο φορές ημερησίως, λαμβανόμενα με τροφή (Βλέπε παράγραφο 5.2).

Η συνήθης ιατρική αγωγή για ασθενείς με Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση θα πρέπει να συνεχίζεται όσο οι ασθενείς λαμβάνουν τη celecoxib. Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 800 mg.

Ηπατική ανεπάρκεια: Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (λευκωματίνη ορού ίση με 25-35 g/l), η ημερήσια συνιστώμενη δόση της celecoxib θα πρέπει να μειώνεται κατά 50% (βλέπε παραγράφους 4.3 και 5.2). Θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή εφόσον δεν υπάρχει εμπειρία σε τέτοιους ασθενείς με δόσεις άνω των 200 mg.

Νεφρική ανεπάρκεια: Η εμπειρία με celecoxib σε ασθενείς με ήπιας ή μέτριας βαρύτητας νεφρική ανεπάρκεια είναι περιορισμένη, συνεπώς οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή (Βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικοί ασθενείς: Η εμπειρία με celecoxib, σε ασθενείς με Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση, ηλικίας κάτω των 18 ετών, είναι περιορισμένη σε μία μοναδική πιλοτική μελέτη, σε έναν πολύ μικρό πληθυσμό, στον οποίο οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία με celecoxib σε δόσεις έως 16mg, ημερησίως, οι οποίες ανταποκρίνονται στη συνιστώμενη δόση των 800mg, ημερησίως, για ενήλικες ασθενείς με Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση (βλέπε. παράγραφο 5.1).

Ασθενείς με Ανεπαρκή μεταβολισμό του CYP2C9: Η celecoxib πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς, οι οποίοι είναι γνωστοί ή ύποπτοι για ανεπαρκή μεταβολισμό CYP2C9, βάσει ανάλυσης του γονότυπου ή προηγούμενου ιστορικού/εμπειρίας με άλλα υποστρώματα CYP2C9, καθώς

αυξάνεται ο κίνδυνος για δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ασθενείς με το αλλήλιο CYP2C9*3, και, συγκεκριμένα ασθενείς με CYP2C9*3*3 ομόζυγο γονότυπο, μπορεί να εκτεθούν σε επίπεδα celecoxib, μεγαλύτερα από εκείνα των οποίων η ασφάλεια έχει μελετηθεί σε κλινικές μελέτες. Συνεπώς, ο κίνδυνος για υψηλή έκθεση στη celecoxib σε ασθενείς με ανεπαρκή μεταβολισμό πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψιν, κατά τη θεραπεία ασθενών με Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση. Θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα έναρξης της θεραπείας σε μειωμένη δοσολογία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένα άτομα: Η δόση για ηλικιωμένα άτομα με Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση δεν έχει προσδιορισθεί ακόμη. Θα πρέπει να ασκείται ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς αυτούς (βλέπε παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε έκδοχο (βλέπε παράγραφο 6.1).
- Γνωστή υπερευαίσθησία στις σουλφοναμίδες.
- Ενεργό πεπτικό έλκος ή γαστρεντερική (GI) αιμορραγία.
- Ασθενείς που παρουσίασαν άσθμα, οξεία ρινίτιδα, ρινικούς πολύποδες, αγγειονευρωτικό οίδημα, κνίδωση ή άλλες αντιδράσεις αλλεργικού τύπου μετά τη λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων COX-2 (κυκλοοξυγενάσης-2).
- Αντενδείκνυται στη κύηση και σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός και αν χρησιμοποιούν κάποια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης (βλέπε παραγράφους 4.5, 4.6 και 5.3).
- Γαλουχία (βλέπε παραγράφους 4.6 και 5.3).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (λευκωματίνη ορού <25 g/l ή δείκτης Child-Pugh ≥ 10) (Class C).
- Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και υπολογισθείσα κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min.
- Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου.
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA II-IV).
- Διαγνωσμένη ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριοπάθεια και/ ή αγγειακή εγκεφαλική νόσος.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεν έχει αποδειχθεί ακόμη ότι η θεραπεία με celecoxib στην Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση που μελετήθηκε για διάστημα μέχρι 6 μηνών, μειώνει τον κίνδυνο για καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος ή άλλου τύπου καρκίνο ή την ανάγκη για χειρουργική επέμβαση που σχετίζεται με την Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση. Επομένως, η συνήθης φροντίδα των ασθενών με Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση δεν θα πρέπει να μεταβάλλεται λόγω της ταυτόχρονης χορήγησης celecoxib. Ειδικά, η συχνότητα της ενδοσκοπικής παρακολούθησης ρουτίνας δεν θα πρέπει να μειώνεται και η σχετική με τη Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση χειρουργική επέμβαση δεν θα πρέπει να καθυστερεί.

Γαστρεντερικές διαταραχές

Επιπλοκές του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος (διατρήσεις, έλκη, ή αιμορραγίες (PUBs)), ορισμένες από τις οποίες είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, έχουν συμβεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με celecoxib. Συνιστάται προσοχή στη θεραπεία των ασθενών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών επιπλοκών με τα ΜΣΑΦ, όπως οι ηλικιωμένοι ασθενείς που παίρνουν ταυτόχρονα άλλα ΜΣΑΦ ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ή οι ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής νόσου, όπως έλκος και γαστρορραγία.

Υπάρχει περαιτέρω αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (έλκος γαστρεντερικού ή άλλες επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα) όταν η celecoxib

συγχωρηγείται με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ακόμα και σε χαμηλές δόσεις). Δεν έχει αποδειχθεί σε μακροχρόνιες κλινικές μελέτες, σημαντική διαφορά στην ασφάλεια του γαστρεντερικού μεταξύ εκλεκτικών COX-2 αναστολέων και ακετυλοσαλικυλικού οξέος έναντι ΜΣΑΦ και ακετυλοσαλικυλικού οξέος (βλέπε παράγραφο 5.1).

Πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση της celecoxib και ενός μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου (ΜΣΑΦ), πλην της ασπιρίνης.

Οι ασθενείς με Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση που φέρουν είλεορθική αναστόμωση ή είλεο πρωκτική αναστόμωση με θύλακα μπορεί να αναπτύξουν αναστομωτικές εξελκώσεις. Αν υπάρχει αναστομωτικό έλκος, οι ασθενείς δεν πρέπει να υποβληθούν σε ταυτόχρονη θεραπεία με αντιπηκτικά ή με ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος/Καρδιαγγειακές διαταραχές

Αυξημένος αριθμός σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων, κυρίως έμφραγμα μυοκαρδίου, έχει βρεθεί σε μία μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με σποραδική αδενωματώδη πολυποδίαση, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με celecoxib σε δόσεις 200 mg δύο φορές την ημέρα και 400 mg δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 5.1).

Καθώς οι καρδιαγγειακοί κίνδυνοι από τη celecoxib αυξήθηκαν με τη δόση των 400mg, δύο φορές ημερησίως στη μελέτη APC (παράγραφος 5.1), η ανταπόκριση του ασθενούς με Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση στη celecoxib, πρέπει να επαναξετάζεται περιοδικά, ώστε να αποφεύγεται η μη απαραίτητη έκθεση ασθενών, για τους οποίους η celecoxib δεν είναι αποτελεσματική (παράγραφοι 4.2, 4.3, 4.8 και 5.1).

Οι ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κίνδυνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτης, κάπνισμα) πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με celecoxib μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Οι εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, λόγω της έλλειψης αντιαιμοπεταλιακής δράσης, δεν υποκαθιστούν το ακετυλοσαλικυλικό οξύ για προφύλαξη από καρδιαγγειακή θρομβοεμβολική νόσο. Επομένως, η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν πρέπει να διακόπτεται (βλέπε παράγραφο 5.1).

Όπως και με άλλα φάρμακα, που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών, έχει παρατηρηθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα σε ασθενείς που ελάμβαναν celecoxib. Συνεπώς, η celecoxib θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας ή υπέρτασης και σε ασθενείς με προϋπάρχον οίδημα οποιασδήποτε αιτιολογίας, καθώς η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και την κατακράτηση υγρών. Προσοχή απαιτείται επίσης σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά ή που αλλιώς βρίσκονται σε κίνδυνο υποογκαιμίας.

Όπως με όλα τα ΜΣΑΦ, η celecoxib μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση υπέρτασης εκ νέου ή στην επιδείνωση προϋπάρχουσας υπέρτασης, εκ των οποίων, και οι δύο περιπτώσεις μπορούν να συμβάλουν σε αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών επεισοδίων. Συνεπώς, η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά τη διάρκεια της έναρξης της θεραπείας με celecoxib και κατά τη διάρκεια της πορείας της θεραπείας.

Στην περίπτωση ηλικιωμένων ασθενών με ήπια μέχρι μέτρια καρδιακή ανεπάρκεια που απαιτείται θεραπεία, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή και παρακολούθηση. Σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι πιο πιθανή η παρουσία επηρεασμένης νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας και κυρίως καρδιακής δυσλειτουργίας και συνεπώς θα πρέπει να διατηρείται ο κατάλληλος ιατρικός έλεγχος.

Νεφρικές και ηπατικές διαταραχές

Τα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της celecoxib, μπορούν να προκαλέσουν νεφρική τοξικότητα. Οι

κλινικές μελέτες με celecoxib, έδειξαν νεφρικές επιδράσεις παρόμοιες με με αυτές που παρατηρήθηκαν με συγκριτικά ΜΣΑΦ. Οι ασθενείς με μεγαλύτερο κίνδυνο για νεφρική τοξικότητα είναι αυτοί με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική δυσλειτουργία και οι ηλικιωμένοι. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεχτικά όταν λαμβάνουν θεραπεία με celecoxib.

Η εμπειρία με τη celecoxib σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια είναι περιορισμένη, επομένως οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή. (Βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας οι ασθενείς παρουσιάσουν επιδείνωση της λειτουργίας οποιουδήποτε οργανικού συστήματος που αναφέρθηκε παραπάνω, πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα και να εξετασθεί η διακοπή της θεραπείας με celecoxib.

Δερματικές Αντιδράσεις

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, μερικές από τις οποίες είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, που περιλαμβάνουν αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Steven-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, έχουν πολύ σπάνια αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση της celecoxib (βλέπε παράγραφο 4.8). Φαίνεται ότι οι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση τέτοιων αντιδράσεων στην αρχή της θεραπείας. Η έναρξη της αντίδρασης λαμβάνει χώρα, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, μέσα στον πρώτο μήνα θεραπείας. Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλαξία και αγγειοοίδημα) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν celecoxib (βλέπε παράγραφο 4.8). Ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας σε σουλφοναμίδες ή σε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο ίσως διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν σοβαρές δερματικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλέπε παράγραφο 4.3). Η χορήγηση της celecoxib πρέπει να διακόπτεται με την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, βλάβης του βλεννογόνου ή οποιουδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας.

Γενικές διαταραχές

Ασθενείς με γνωστό ανεπαρκή μεταβολισμό CYP2C9 θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 5.2).

Η celecoxib μπορεί να καλύψει τον πυρετό και άλλα συμπτώματα της φλεγμονής.

Σε ασθενείς στους οποίους συγχωρηγήθηκε βαρφαρίνη σημειώθηκαν σοβαρά περιστατικά αιμορραγίας. Προσοχή απαιτείται στις περιπτώσεις συνδυασμού celecoxib με βαρφαρίνη και άλλα αντιπηκτικά (βλέπε παράγραφο 4.5).

Τα καψάκια Onsenal 200 mg περιέχουν λακτόζη (49.8 mg). Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά νοσήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας της Lapp λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Ο μεγαλύτερος αριθμός των μελετών αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί με δόσεις celecoxib 200 mg δυο φορές ημερησίως (δηλ. τις δόσεις που χορηγούνται για οστεοαρθρίτιδα / ρευματοειδή αρθρίτιδα. Επομένως μια πιο έντονη επίδραση με 400 mg δυο φορές ημερησίως δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Η αντιπηκτική δράση θα πρέπει να παρακολουθείται σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη άλλα αντιπηκτικά, ειδικότερα στις πρώτες λίγες ημέρες μετά την έναρξη ή αλλαγή της δόσης της celecoxib επειδή οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών. Συνεπώς, οι ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την ομαλοποιημένη σχέση χρόνου προθρομβίνης (INR). Έχουν αναφερθεί αιμορραγικά συμβάντα σχετιζόμενα με την αύξηση του χρόνου προθρομβίνης, σε ασθενείς με αρθρίτιδα (κυρίως ηλικιωμένους) που λαμβάνουν celecoxib συγχρόνως με βαρφαρίνη, και μερικά από αυτά ήταν θανατηφόρα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) μπορεί να μειώσουν την δράση των διουρητικών και των αντιυπερτασικών φαρμάκων. Όταν οι αναστολείς ΜΕΑ (μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης) ή οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II συγχωρηγούνται με ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της celecoxib, ο κίνδυνος οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη, μπορεί να αυξηθεί σε κάποιους ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένοι ή ηλικιωμένοι ασθενείς). Επομένως ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και να δίνεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά από την έναρξη της συγχωρήγησης και ακολούθως σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Σε μία κλινική μελέτη 28 ημερών σε ασθενείς με υπέρταση Σταδίου I και II, ελεγχόμενη με lisinopril, η χορήγηση 200mg celecoxib δεν είχε ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντικές αυξήσεις στη μέση ημερήσια συστολική ή διαστολική αρτηριακή πίεση, σε σύγκριση με τη θεραπεία με το εικονικό φάρμακο, όπως καθορίζεται με χρήση 24ωρης περιπατητικής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης. Ανάμεσα στους ασθενείς σε θεραπεία με 200mg celecoxib, 48% θεωρήθηκε ότι δεν αναταποκρίνεται στη lisinopril στην τελευταία κλινική επίσκεψη (όπως καθορίστηκε είτε με ένδειξη σε πιεσόμετρο διαστολικής αρτηριακής πίεσης >90mmHg είτε ως με ένδειξη σε πιεσόμετρο διαστολικής αρτηριακής πίεσης αυξημένη >10 σε σύγκριση με την αρχική μέτρηση), σε σύγκριση με 27% ασθενών σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο; η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η συγχωρήγηση ΜΣΑΦ με παράγωγα κυκλοσπορίνης D ή τακρόλιμους αυξάνει την νεφροτοξική επίδραση της κυκλοσπορίνης και του τακρόλιμους. Όταν η celecoxib συγχωρηγείται με κάποιο από τα φάρμακα αυτά πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία.

Η celecoxib μπορεί να χρησιμοποιηθεί με μικρές δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος αλλά δεν μπορεί να υποκαταστήσει τη χρήση αυτού για λόγους καρδιαγγειακής προφύλαξης. Όπως και με τα άλλα ΜΣΑΦ, έχει αποδειχθεί αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικού έλκους ή άλλων γαστρεντερικών επιπλοκών με την ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος συγκριτικά με τη χρήση της celecoxib ως μονοθεραπεία (βλέπε παράγραφο 5.1).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Επιδράσεις της celecoxib σε άλλα φάρμακα

Η celecoxib αποτελεί ασθενή αναστολέα του CYP2D6. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα του υποστρώματος του CYP2D6 δεξτρομεθορφάνη, αυξήθηκαν κατά 136%. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμάκων που αποτελούν υποστρώματα του ενζύμου αυτού είναι δυνατόν να αυξηθούν κατά την σύγχρονη χορήγησή τους με τη celecoxib. Παραδείγματα φαρμάκων που μεταβολίζονται από το CYP2D6 αποτελούν τα αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά και SSRIs), τα νευροληπτικά, τα αντιαρρυθμικά φάρμακα κλπ. Η δόση των εξατομικευμένων τιτλοποιούμενων υποστρωμάτων του CYP2D6 μπορεί να χρειάζεται μείωση, όταν αρχίζει ταυτόχρονη θεραπεία με τη celecoxib ή αύξηση όταν διακόπτεται η θεραπεία με τη celecoxib.

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η celecoxib μπορεί ενδεχομένως να αναστείλει την καταλυτική δράση του CYP2C19. Η κλινική σημασία του ευρήματος αυτού, που προέρχεται από εργαστηριακά δεδομένα *in vitro* δεν είναι γνωστή. Παραδείγματα φαρμάκων που μεταβολίζονται από το CYP2C19 αποτελούν η διαζεπάμη, η σιταλοπράμη και η ιμιπραμίνη.

Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης, η celecoxib δεν είχε αποτελέσματα με κλινική σχετικότητα στην φαρμακοκινητική των από του στόματος αντισυλληπτικών (1 mg νορεθιστερόνη/35 microg εθυνυλοιστραδιόλη).

Η celecoxib δεν επηρεάζει την φαρμακοκινητική της τολβουταμίδης (υπόστρωμα CYP2C9) ή της γλιβενκλαμίδης, σε βαθμό με κλινική σχετικότητα.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η celecoxib δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στη

φαρμακοκινητική (πλάσμα ή νεφρική κάθαρση) της μεθοτρεξάτης (σε ρευματολογικές δόσεις), Ωστόσο, επαρκής παρακολούθηση για τη σχετιζόμενη με τη μεθοτρεξάτη τοξικότητα, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά το συνδυασμό αυτών των δύο φαρμάκων.

Σε υγιείς εθελοντές η συγχωρήγηση της celecoxib 200 mg, δύο φορές ημερησίως, μαζί με 450 mg λιθίου, δύο φορές ημερησίως, είχε ως αποτέλεσμα μία μέση ποσοστιαία αύξηση της C_{max} και της AUC του λιθίου ίση με 16% και 18% αντίστοιχα. Κατά συνέπεια, ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με λίθιο θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με τη celecoxib.

Επιδράσεις άλλων φαρμάκων στη celecoxib

Σε άτομα με ανεπαρκή μεταβολισμό CYP2C9, που παρουσιάζουν αυξημένη συστηματική έκθεση στη celecoxib, η ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς CYP2C9 (π.χ φλουκοναζόλη, αμιοδαρόνη) μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα επιπλέον αυξήσεις στην έκθεση στη celecoxib. Τέτοιοι συνδυασμοί πρέπει να αποφεύγονται σε άτομα με ανεπαρκή μεταβολισμό CYP2C9 (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Δεδομένου ότι η celecoxib μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9, θα πρέπει να χρησιμοποιείται το ήμισυ της συνιστώμενης δόσης σε ασθενείς που λαμβάνουν φλουκοναζόλη. Η σύγχρονη χορήγηση 200 mg celecoxib εφάπαξ και 200 mg φλουκοναζόλης άπαξ ημερησίως, που αποτελεί έναν ισχυρό αναστολέα του CYP2C9, είχε ως αποτέλεσμα μία μέση ποσοστιαία αύξηση της C_{max} και της AUC της celecoxib ίση με 60% και 130% αντίστοιχα (δεν έχουν διεξαχθεί παρόμοιες μελέτες με αμιοδαρόνη ή άλλους γνωστούς αναστολείς CYP2C9). Η σύγχρονη χρήση επαγωγών του CYP2C9, όπως της ριφαμπικίνης, της καρβαμαζεπίνης και των βαρβιτουρικών, μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της celecoxib στο πλάσμα.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν είναι διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με την έκθεση στη celecoxib κατά την εγκυμοσύνη. Μελέτες σε πειραματόζωα (αρουραίους και κουνέλια) έδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγή (βλέπε παραγράφους 4.3 και 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Η celecoxib, όπως και άλλα φάρμακα που αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών, μπορεί να προκαλέσει αδράνεια της μήτρας και πρόωρη σύγκλειση του αρτηριακού πόρου κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης.

Η celecoxib αντενδείκνυται στην κύηση και σε γυναίκες που μπορούν να τεκνοποιήσουν εκτός εάν χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. (βλέπε παράγραφο 4.3).

Εάν κάποια γυναίκα μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να διακόψει τη λήψη της celecoxib.

Η celecoxib απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν σε συγκεντρώσεις παρόμοιες με αυτές στο πλάσμα. Η χορήγηση της celecoxib σε έναν περιορισμένο αριθμό γυναικών που θηλάζουν παρουσίασαν μία πολύ μικρή μεταφορά στο μητρικό γάλα. Γυναίκες που λαμβάνουν celecoxib δεν πρέπει να θηλάζουν.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Παρόλα αυτά, ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη, ίλιγγο ή υπνηλία, ενώ βρίσκονται υπό θεραπεία με celecoxib, πρέπει να αποφεύγουν να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ταξινομούνται ανά συχνότητα στον **Πίνακα 1**, αντικατοπτρίζοντας δεδομένα από τις ακόλουθες πηγές:

- Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα και σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε ποσοστά συχνότητας μεγαλύτερα από 0,01% και μεγαλύτερα από

εκείνα που αναφέρθηκαν για το εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια 12 κλινικών μελετών με εικονικό φάρμακο και/ή ενεργώς ελεγχόμενων κλινικών μελετών διάρκειας μέχρι 12 εβδομάδων, σε ημερήσιες δόσεις με celecoxib, από 100 mg μέχρι 800 mg. Σε συμπληρωματικές μελέτες, όπου χρησιμοποιούνταν μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ συγκριτικά, περίπου 7400 ασθενείς με αρθρίτιδα ήταν σε θεραπεία με celecoxib σε ημερήσιες δόσεις μέχρι 800 mg, συμπεριλαμβανομένων περίπου 2300 ασθενών σε θεραπεία για 1 χρόνο ή περισσότερο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη celecoxib σε αυτές τις συμπληρωματικές μελέτες, ήταν σε συμφωνία με εκείνες (που παρατηρήθηκαν) σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα και ρευματοειδή αρθρίτιδα, που παρατίθενται στον **Πίνακα 1**.

- Ανεπιθύμητες ενέργειες, σχετιζόμενες με το φάρμακο, αναφέρθηκαν αυθορμητώς, από την παρατήρηση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, κατά τη διάρκεια μίας περιόδου στην οποία > 70 εκατομμύρια ασθενείς, κατ'επίμνηση, ήταν σε θεραπεία με celecoxib (διάφορες δοσολογίες, διάρκειες και ενδείξεις). Οι συχνότητες αυτών των ενεργειών δεν μπορούν να εκτιμηθούν με αξιοπιστία, καθώς δεν αναφέρονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες, οι σχετιζόμενες με το φάρμακο, στον Κάτοχο Αδείας Κυκλοφορίας και δε συμπεριλαμβάνονται όλες στη βάση δεδομένων για τη ασφάλεια.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1	Συχνές ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)	Σπάνιες ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$)	Συχνότητα Μη Γνωστή (Εμπειρία από την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά) ¹
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Παραρινοκολπίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ουρολοίμωξη			
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αναμία	Λευκοπενία, θρομβοπενία	Πανκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αλλεργία επιδεινωθείσα			Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, αναφυλακτική καταπληξία, αναφυλαξία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Άγχος, κατάθλιψη, κόπωση	Σύγχυση	Ψευδαισθήσεις
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Υπερκαλιαιμία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη, υπέρταση	Παραίσθησία, υπνηλία	Αταξία, αλλοίωση γεύσης	Κεφαλαλγία, επιδεινωθείσα επιληψία, μηνιγγίτιδα άσηπτη, αγευσία, ανοσμία, θανατηφόρα ενδοκρανιακή αιμορραγία

Οφθαλμικές διαταραχές		Θαμπή όραση		Επιπεφυκίτιδα, οφθαλμική αιμορραγία, απόφραξη αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Εμβοές		Μειωμένη ακοή
Καρδιακές διαταραχές		Καρδιακή ανεπάρκεια, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία	Έμφρακτο μυοκαρδίου ²	Αρρυθμία
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση, υπέρταση επιδεινωθείσα		Εξάνθη, αγγειίτιδα, πνευμονική εμβολή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, βήχας	Δύσπνοια		Βρογχόσπασμος
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία, μετεωρισμός	Δυσκοιλιότητα, ερυγή, γαστρίτιδα, στοματίτιδα, έμετος, επιδείνωση γαστρεντερικής φλεγμονής	Δωδεκαδακτυλικό, γαστρικό, οισοφαγικό, εντερικό, έλκος και έλκος στο κόλον, δυσφαγία, διάτρηση του εντέρου, οισοφαγίτιδα, μέλαινα, παγκρεατίτιδα	Ναυτία, οξεία παγκρεατίτιδα, γαστρεντερική αιμορραγία, κολίτιδα/κολίτιδα επιδεινωθείσα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, αυξημένα SGOT και SGPT	Αύξηση ηπατικών ενζύμων	Ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια, ίκτερος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα, κνησμός	Κνίδωση	Αλωπεκία, φωτοευαισθησία	Εκχύμωση, φλυκταινώδες εξάνθημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα, πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Κράμπες κάτω άκρων		Αρθραλγία, μυοσίτιδα

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αυξημένη κρεατινίνη, BUN αυξημένη		Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, διάμεση νεφρίτιδα, υπονατριαιμία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού				Διαταραχή εμμήνου ρύσης
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Γριππώδη Συμπτώματα, περιφερικό οίδημα/ κατακράτηση υγρών			Θωρακικό άλγος
¹ Οι σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες, αναφέρθηκαν αυθόρμητα στη βάση δεδομένων παρατήρησης της ασφάλειας σε μία περίοδο στην οποία >70 εκατομμύρια ασθενείς κατ'εκτίμηση, ήταν σε θεραπεία με celecoxib (διάφορες δόσεις, διάρκειες και ενδείξεις). Ως αποτέλεσμα, οι συχνότητες αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών, σχετιζόμενων με το φάρμακο, δεν μπορούν να καθοριστούν με αξιοπιστία. Ανεπιθύμητες ενέργειες, σχετιζόμενες με το φάρμακο, που παρατίθενται για τον πληθυσμό μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, είναι μόνο εκείνες που δεν παρατίθενται ήδη για τις μελέτες για αρθρίτιδα (Πίνακας 1) ή για τις μελέτες πρόληψης της πολυποδίασης. (Πίνακας 2). ² Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση 20 μελετών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο με διάρκεια μεγαλύτερη από 2 εβδομάδες έως 1 χρόνο σε ασθενείς με ΟΑ και RA, το επιπλέον ποσοστό εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς σε θεραπεία με celecoxib 200 ή 400 mg ημερησίως έναντι εικονικού φαρμάκου ήταν 0,7 επεισόδια στους 1000 ασθενείς (Σπάνιες) και δεν υπήρχαν επιπλέον εγκεφαλικά.				

Οι επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ταξινομούνται ανά συχνότητα στον **Πίνακα 2** αναφέρθηκαν σε ποσοστά συχνότητας μεγαλύτερα από ότι με το εικονικό φάρμακο για ασθενείς σε θεραπεία με celecoxib 400 mg έως 800 mg ημερησίως σε μακροχρόνιες μελέτες πρόληψης πολυπόδων διάρκειας έως 3 έτη (μελέτες APC και PreSAP; Βλέπε Παράγραφο 5.1, Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες. Καρδιοαγγειακή Ασφάλεια – Μακροχρόνιες Μελέτες που Περιλαμβάνουν Ασθενείς Με Σποραδική Αδενωματώδη Πολυποδίαση).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2	Πολύ Συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 to <1/10)	Όχι Συχνές (≥1/1000 to <1/100)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Λοίμωξη ωτός, μυκητιασική λοίμωξη (μυκητιασικές λοιμώξεις ήταν κυρίως μη συστηματικές)	Λοίμωξη με Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού, έρπης ζωστήρος, ερυσίπελας, μόλυνση τραύματος, ουλίτιδα, λαβυρινθίτιδα, βακτηριδιακή λοίμωξη
Νεοπλάσματα			Λίπωμα
Ψυχιατρικές διαταραχές			Διαταραχή ύπνου
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			Εγκεφαλικό έμφρακτο
Οφθαλμικές διαταραχές			Εναποθέσεις στο υαλοειδές τμήμα του οφθαλμού, αιμορραγία επιπεφυκότα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Υπακουσία
Καρδιακές διαταραχές		Στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου	Στηθάγχη ασταθής, ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας, αρτηριοσκλήρυνση στεφανιαίας

			αρτηρίας, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, κοιλιακή υπερτροφία
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση*		Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, αιμάτωμα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Δύσπνοια	Δυσφωνία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια*	Ναυτία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, εκκόλψωμα, έμετος,* δυσφαγία, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου	Αιμορροϊδική αιμορραγία, συχνές κενώσεις, εξέλκωση του στόματος, στοματίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Αλλεργική δερματίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυϊκοί σπασμοί	Γάγγλια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Νεφρολιθίαση, αυξημένη κρεατινίνη αίματος	Νυκτουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Καλοήθης υπερπλασία προστάτη, προστατίτιδα, ειδικό προστατικό αντιγόνο αυξημένο	Κολπική αιμορραγία, ευαισθησία μαστού, δυσμηνόρροια, κύστη ωοθηκών, συμπτώματα εμμηνοπαύσεως
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Όιδημα	
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένο σωματικό βάρος	Αυξημένα επίπεδα αίματος κάλιο, νάτριο, αιμοσφαιρίνη Μειωμένα επίπεδα αίματος: αιματοκρίτης, τεστοστερόνη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Κάταγμα άκρου ποδός, κάταγμα κάτω άκρου, επικονδυλίτιδα, ρήξη τένοντα, κάταγμα
* Υπέρταση, έμετος και διάρροια συμπεριλαμβάνονται στον Πίνακα 2 διότι αναφέρθηκαν πιο συχνά σε αυτές τις μελέτες, διάρκειας 3 ετών, συγκριτικά με τον Πίνακα 1, ο οποίος συμπεριλαμβάνει ανεπιθύμητες ενέργειες από μελέτες διάρκειας 12 ετών.			

Στα τελικά (επικυρωμένα) δεδομένα από τη μελέτη APC σε ασθενείς σε θεραπεία με celecoxib 800 mg ημερησίως, τα επιπλέον ποσοστά ονείρων εικονικού φαρμάκου ήταν 11 επεισόδια στους 1000 ασθενείς για έμφρακτο μυοκαρδίου (συχνές) και 5 επεισόδια στους 1000 ασθενείς για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (όχι συχνές; Τύποι εγκεφαλικού που δε διαφοροποιούνται.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία για περιπτώσεις υπερδοσολογίας σε κλινικές μελέτες. Εφάπαξ δόσεις έως και 1200 mg και πολλαπλές δόσεις έως και 1200 mg δύο φορές ημερησίως έχουν χορηγηθεί σε υγιείς εθελοντές για διάστημα εννέα ημερών, χωρίς να παρατηρηθούν κλινικώς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση πιθανής υπερδοσολογίας, πρέπει να εφαρμοσθεί η κατάλληλη ιατρική υποστηρικτική αγωγή π.χ. αποβολή του περιεχομένου του στομάχου, κλινική παρακολούθηση και εάν κριθεί απαραίτητο εφαρμογή συμπτωματικής αγωγής. Η αιμοκάθαρση είναι απίθανο να αποτελεί αποτελεσματική μέθοδο απομάκρυνσης του φαρμάκου λόγω της υψηλής δέσμευσής του με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικό, κωδικός ATC: L01XX33.

Η celecoxib αποτελεί μία πυραζόλη φέρουσα διαρυλο-υποκαταστάτες, χημικώς παρόμοια με άλλες μη-αρυλαμινο σουλφοναμίδες (π.χ. θειαζίδες, φουροσεμίδη), αλλά διαφέρει από τις αρυλαμινο σουλφοναμίδες (π.χ. σουλφαμεθοξαζόλη και άλλα αντιβιοτικά της ομάδας των σουλφοναμιδών).

Η celecoxib αποτελεί έναν από του στόματος εκλεκτικό αναστολέα της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2). Δεν έχει παρατηρηθεί στατιστικά σημαντική αναστολή της δράσης της COX-1 (που εκτιμάται από την *ex vivo* αναστολή του σχηματισμού της θρομβοξανής B_2 [TxB_2]) σε υγιείς εθελοντές στη θεραπευτική για την Οικογενή Αδενωμάτωση Πολυποδίαση δόση των 400 mg δύο φορές ημερησίως.

Η κυκλοοξυγενάση είναι υπεύθυνη για τη σύνθεση των προσταγλανδινών. Δύο ισομορφές, η COX-1 και η COX-2, έχουν προσδιορισθεί. Η COX-2 αποτελεί την ισομορφή του ενζύμου, για την οποία έχει αποδειχθεί ότι παράγεται επαγωγικά κατόπιν προφλεγμονωδών ερεθισμάτων και θεωρείται κυρίως υπεύθυνη για τη σύνθεση των προσταγλανδινών που διαμεσολαβούν στην πρόκληση άλγους, φλεγμονής και πυρετού. Αυξημένα επίπεδα COX-2 βρίσκονται σε πολλές προ-κακοήθειες αλλοιώσεις (όπως αδενωμάτωσης κολοορθικούς πολύποδες) και σε επιθηλιακούς καρκίνους. Η Οικογενής Αδενωμάτωσης Πολυποδίαση είναι γενετική νόσος που προκαλείται από αυτοσωμική επικρατούσα γενετική μεταβολή ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου, του γονιδίου adenomatous polyposis coli (APC). Οι πολύποδες με μετάλλαξη του APC υπερεκφράζουν τη COX-2 και, όταν παραμένουν χωρίς θεραπεία, οι πολύποδες αυτοί συνεχίζουν να σχηματίζονται και να μεγαλώνουν στο κόλον ή στον ορθό, με αποτέλεσμα ουσιαστικά 100% πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου. Η COX-2 εμπλέκεται επίσης στην ωοθυλακιόρρηξη και την εμφύτευση του γονιμοποιηθέντος ωαρίου, στη σύγκλειση του βοταλλείου πόρου, στη ρύθμιση της νεφρικής λειτουργίας καθώς και στη ρύθμιση των λειτουργιών του κεντρικού νευρικού συστήματος (επαγωγή πυρετού, αίσθημα πόνου και γνωστική λειτουργία). Επίσης είναι πιθανόν να παίζει κάποιο ρόλο στη επούλωση του έλκους. Η COX-2 έχει ανιχνευτεί στον ιστό που περιβάλλει τα γαστρικά έλκη στον άνθρωπο, ωστόσο δεν έχει εξακριβωθεί ο ρόλος της στη επούλωση του έλκους.

Η διαφορά στην αντιαιμοπεταλιακή δράση μεταξύ ορισμένων ΜΣΑΦ που αναστέλλουν την COX-1 και των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2, μπορεί να είναι κλινικής σημασίας σε ασθενείς με κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Οι αναστολές COX-2 μειώνουν το σχηματισμό της συστηματικής (και επομένως πιθανά της ενδοθηλιακής) προστακυκλίνης, χωρίς να επηρεάζουν τη θρομβοξάνη των αιμοπεταλίων.

Δοσοεξαρτώμενη επίδραση στο σχηματισμό TxB_2 έχει παρατηρηθεί μετά από υψηλές δόσεις celecoxib. Ωστόσο, σε μικρές μελέτες πολλαπλών δόσεων με 600 mg δύο φορές ημερησίως σε υγιή άτομα, η celecoxib δεν είχε επίδραση στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και στο χρόνο ροής σε σύγκριση προς το εικονικό φάρμακο.

Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι ο μηχανισμός (οι) δράσης με τον οποίο η celecoxib οδηγεί στον θάνατο του νεοπλασματος μπορεί να σχετίζεται με πρόκληση απόπτωσης και αναστολή αγγειογένεσης. Η αναστολή της COX-2 μπορεί να έχει επιπτώσεις στη βιωσιμότητα του νεοπλασματος που δεν σχετίζονται με φλεγμονή.

Η celecoxib αναστέλλει τον σχηματισμό όγκων σε προκλινικά μοντέλα καρκίνου του κόλου, που εκφράζουν την COX-2, είτε έχουν προκληθεί από χημική (μοντέλο αρουραίου AOM) ή από γενετική (μοντέλο ποντικού MIN) μετάλλαξη.

Έχει αποδειχθεί ότι η celecoxib μειώνει τον αριθμό και το μέγεθος των αδενωματοδών ορθοκολικών πολυπόδων. Μια τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή ελεγχόμενη με placebo μελέτη διεξήχθη σε 83 ασθενείς με FAP. Ο πληθυσμός της μελέτης περιλάμβανε 58 ασθενείς με προηγούμενη υφολική ή ολική κολεκτομή και 25 ασθενείς με ανέπαφο κόλον. Δέκα τρεις ασθενείς είχαν τον εξασθενημένο φαινότυπο Οικογενούς Αδενωματοώδους Πολυποδίας. Η μέση μείωση στον αριθμό των πολυπόδων του παχέος εντέρου μετά από θεραπεία έξι μηνών ήταν 28% (SD $\pm$ 24%) για τη celecoxib 400 mg δύο φορές ημερησίως δηλαδή στατιστικά ανώτερη από το εικονικό φάρμακο (μέση τιμή 5%, SD $\pm$ 16%). Παρατηρήθηκε επίσης αξιοσημείωτη μείωση των αδενωμάτων στην περιοχή του δωδεκαδακτύλου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (14,5% για τη celecoxib 400 mg δύο φορές ημερησίως έναντι 1,4% για το εικονικό φάρμακο), που ωστόσο δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Πιλοτική Μελέτη σε Ασθενείς με Νεανική Οικογενή Αδενωματοώδη Πολυποδίαση: Ένα σύνολο 18 παιδιών ηλικίας 10-14 που είχαν γονότυπο ή φαινότυπο θετικό για Οικογενή Αδενωματοώδη Πολυποδίαση έλαβαν θεραπεία με celecoxib 4mg/kg/ημέρα (4 ασθενείς, συγκριτικά με 2 ασθενείς σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο), celecoxib 8mg/kg/ημέρα (4 ασθενείς, συγκριτικά με 2 ασθενείς σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο). Τα αποτελέσματα έδειξαν μία στατιστικά σημαντική μείωση του φορτίου πολυπόδων σε όλες τις ομάδες θεραπείας με celecoxib συγκριτικά με τις αντίστοιχες ομάδες υπό εικονικό φάρμακο. Η μεγαλύτερη μείωση παρατηρήθηκε σε ασθενείς σε θεραπεία με celecoxib 16mg/kg/ημέρα, που αντιστοιχεί στη συνιστώμενη δόση των 800 mg ημερησίως, για ενήλικες με Οικογενή Αδενωματοώδη Πολυποδίαση. Τα δεδομένα ασφάλειας απολογήθηκαν λεπτομερώς από μία Επιτροπή Παρακολούθησης Ασφάλειας Δεδομένων, η οποία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η celecoxib 16 mg/kg/ημέρα ήταν μία ασφαλής δόση προς σύσταση για επόμενες μελέτες σε ασθενείς με νεανική Οικογενή Αδενωματοώδη Πολυποδίαση.

Η μακροχρόνια καρδιαγγειακή τοξικότητα σε παιδιά που εκτίθενται στη celecoxib δεν έχει αξιολογηθεί και δεν είναι γνωστό αν ο μακροχρόνιος κίνδυνος είναι παρόμοιος με αυτόν που έχει παρατηρηθεί στους ενήλικες που εκτίθενται στη celecoxib ή σε άλλους COX-2 εκλεκτικούς και μη εκλεκτικούς ΜΣΑΦ (βλέπε παράγραφο 4.4, καρδιοαγγειακές επιδράσεις).

Καρδιαγγειακή Ασφάλεια-Μακροχρόνιες Μελέτες που Αφορούν σε Ασθενείς με Σποραδική Αδενωματοώδη Πολυποδίαση: Δύο μελέτες που αφορούν σε ασθενείς με σποραδική αδενωματοώδη πολυποδίαση διεξήχθησαν με celecoxib, δηλαδή η μελέτη APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) και η μελέτη PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). Στη μελέτη APC υπήρξε μία δοσοσεξαρτώμενη αύξηση στο σύνθετο καταληκτικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου, ή εγκεφαλικού επεισοδίου (επικυρωμένο) με celecoxib συγκριτικά με εικονικό φάρμακο, πάνω από 3 χρόνια θεραπείας. Η μελέτη PreSAP δεν έδειξε έναν στατιστικά σημαντικό αυξημένο κίνδυνο για το ίδιο σύνθετο καταληκτικό σημείο.

Στη μελέτη APC, οι σχετικοί κίνδυνοι συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο για το ίδιο σύνθετο καταληκτικό σημείο ((επικυρωμένο) του καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου, ή εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν 3,4 (95% CI 1,4-8,5) με celecoxib 400 mg, δύο φορές ημερησίως, και 2,8 (95% CI 1,1 – 7,2) με celecoxib 200 mg δύο φορές ημερησίως. Αθροιστικά ποσοστά για αυτό το σύνθετο καταληκτικό σημείο πάνω από 3 χρόνια ήταν 3,0% (20/671 ασθενείς) και 2,5% (17/685 ασθενείς), αντιστοίχως συγκριτικά με 0,9% (6/679 ασθενείς) για εικονικό φάρμακο. Οι αυξήσεις και

για τις δύο δοσολογικές ομάδες με celecoxib έναντι εικονικού φαρμάκου οφείλονταν κυρίως σε μία αυξημένη συχνότητα εμφράγματος μυοκαρδίου.

Στη μελέτη PreSAP, ο σχετικός κίνδυνος συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο για αυτό το ίδιο σύνθετο καταληκτικό σημείο (επικυρωμένο) ήταν 1,2 (95% CI 0,6-2,4) με celecoxib 400 mg, μία φορά ημερησίως, συγκριτικά με εικονικό φάρμακο. Αθροιστικά ποσοστά για αυτό το σύνθετο καταληκτικό σημείο πάνω από 3 χρόνια ήταν 2,3% (21/933 ασθενείς) και 1,9% (12/628 ασθενείς), αντιστοίχως. Η συχνότητα εμφράγματος μυοκαρδίου (επικυρωμένο) ήταν 1,0% με (9/933 ασθενείς) με celecoxib 400 mg μία φορά ημερησίως και 0,6% (4/628 ασθενείς) με εικονικό φάρμακο.

Δεδομένα από μία τρίτη μακροχρόνια μελέτη, ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), δεν έδειξαν ένα σημαντικά αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο με celecoxib 200mg BID συγκριτικά με εικονικό φάρμακο. Ο σχετικός κίνδυνος συγκριτικά με εικονικό φάρμακο για ένα παρόμοιο σύνθετο καταληκτικό σημείο (καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο) ήταν 1,14 (95% CI 0,61-2,12) με celecoxib 200 mg δύο φορές ημερησίως. Η συχνότητα εμφράγματος μυοκαρδίου ήταν 1,1% (8/717 ασθενείς) με celecoxib 200 mg δύο φορές ημερησίως και 1,2% (13/1070 ασθενείς) με εικονικό φάρμακο.

Δεδομένα από συγκεντρωτική ανάλυση ελεγχόμενων, τυχαιοποιημένων μελετών υποδηλώνουν επίσης πως ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι πιθανά σχετιζόμενος με τη χρήση celecoxib συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, βάσει δεδομένων που αφορούν σε διαφορές ως προς τον κίνδυνο σε σχέση με τη δόση του celecoxib.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία των «Εξαιρετικών Περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέο πληροφοριακό στοιχείο που θα είναι διαθέσιμο και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα ενημερώνεται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η celecoxib απορροφάται καλώς, επιτυγχάνοντας κορυφαίες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μετά από περίπου 2-3 ώρες. Η λήψη των δόσεων μαζί με τροφή (γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπη) καθυστερεί την απορρόφηση περίπου κατά 1 ώρα με αύξηση στη συνολική απορρόφηση (AUC) κατά 10% μέχρι 20%.

Η celecoxib αποβάλλεται κυρίως με μεταβολισμό. Λιγότερο από το 1% της δόσης απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα. Η διακύμανση έκθεσης στη celecoxib μεταξύ των ατόμων είναι περίπου στο 10πλάσιο. Η celecoxib παρουσιάζει φαρμακοκινητική ανεξάρτητη από τη δόση και το χρόνο, εντός των ορίων των θεραπευτικών δόσεων. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 97% στις θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα και το φάρμακο δεν συνδέεται εκλεκτικά με ερυθροκύτταρα. Ο χρόνος ημιζωής είναι 8-12 ώρες. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μέσα στις 5 πρώτες ημέρες της θεραπείας. Η φαρμακολογική δράση οφείλεται στο γονικό φάρμακο. Οι κύριοι μεταβολίτες που ανευρίσκονται στην κυκλοφορία δεν έχουν ανιχνεύσιμη ως προς την COX-1 ή COX-2 ανασταλτική δράση.

Ο μεταβολισμός της celecoxib επιτυγχάνεται πρωτίστως μέσω του κυτοχρώματος P450 CYP2C9. Τρεις μεταβολίτες, αδρανείς ως οι αναστολείς COX-1 ή COX-2 ανιχνεύθηκαν στο ανθρώπινο πλάσμα, δηλαδή πρωτογενής αλκοόλη, το αντίστοιχο καρβοξυλικό οξύ και το συζευγμένο γλυκονουρίδιό του. Η δραστηριότητα κυτοχρώματος P450 CYP2C9 μειώνεται στα άτομα με γενετικούς πολυμορφισμούς που οδήγησαν σε μειωμένη ενζυματική δραστηριότητα, όπως αυτοί οι ομόζυγοι για τον CYP2C9*3 πολυμορφισμό.

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη της celecoxib 200 mg, χορηγούμενη μία φορά ημερησίως σε υγιείς εθελοντές με γονότυπο είτε CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, η μέση C_{max} και AUC 0-24 της celecoxib

την ημέρα 7 ήταν περίπου 4πλάσια και 7πλάσια αντιστοίχως, σε ασθενείς με γονότυπο CYP2C9*3/*3 συγκριτικά με άλλους γονότυπους. Σε τρεις ξεχωριστές μελέτες μίας δόσης, που περιελάμβαναν συνολικά 5 ασθενείς με γονότυπο CYP2C9*3/*3, μία δόση AUC 0-24 αυξήθηκε περίπου στο τριπλάσιο συγκριτικά με τους φυσιολογικούς μεταβολιστές. Εκτιμάται ότι η συχνότητα του ομόζυγου *3/*3 γονότυπου είναι 0,3-1,0% μεταξύ διαφορετικών φυλετικών ομάδων.

Η celecoxib πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που είναι γνωστοί ή ύποπτοι για ανεπαρκές μεταβολισμό του CYP2C9 βάσει προηγούμενου ιστορικού/εμπειρίας με άλλα υποστρώματα του CYP2C9 (βλέπε Παράγραφο 4.2).

Καμία κλινικά σημαντική διαφορά δεν βρέθηκε στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της celecoxib ανάμεσα σε Αφρο-Αμερικανούς και Καυκάσιους. Η συγκέντρωση πλάσματος της celecoxib είναι περίπου 100% αυξημένη σε ηλικιωμένες γυναίκες (≥ 65 ετών).

Ασθενείς με ήπιας βαρύτητας ηπατική ανεπάρκεια παρουσίασαν μία μέση ποσοστιαία αύξηση της C_{max} και της AUC της celecoxib ίση με 53% και 26% αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Σε δόσεις 200 mg ημερησίως οι αντίστοιχες τιμές σε άτομα με μέτριας βαρύτητας ηπατική ανεπάρκεια ήταν 41% και 146% αντίστοιχα. Η ικανότητα μεταβολισμού του φαρμάκου από ασθενείς με ήπιας έως μέτριας βαρύτητας ηπατική ανεπάρκεια συσχετιζόταν καλύτερα με τις τιμές της λευκωματίνης του ορού τους. Σε ασθενείς με Οξεία Αδενωματώδη Πολυποδίαση και μέτριας βαρύτητας ηπατική ανεπάρκεια (λευκωματίνη ορού 25-35 g/l), η συνιστώμενη ημερήσια δόση της celecoxib θα πρέπει να μειωθεί κατά 50%. Δεν έχουν μελετηθεί ασθενείς με βαριάς μορφής ηπατική ανεπάρκεια (λευκωματίνη ορού < 25 g/l), κατά συνέπεια η celecoxib αντενδείκνυται σε αυτή την ομάδα των ασθενών.

Η φαρμακοκινητική της celecoxib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, αλλά είναι απίθανο να παρουσιάζει αξιόλογη μεταβολή στους ασθενείς αυτούς δεδομένου ότι απομακρύνεται κυρίως με ηπατικό μεταβολισμό. Η εμπειρία με σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια είναι περιορισμένη, συνεπώς, συνιστάται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια. Η χρήση του φαρμάκου αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Συνήθεις μελέτες εμβρυοτοξικότητας απεκάλυψαν την εμφάνιση δόσοεξαρτώμενων συμβαμάτων διαφραγματοκλήης σε έμβρυα αρουραίων και δυσπλασίες του καρδιαγγειακού συστήματος σε έμβρυα κουνελιών μετά από συστηματικές εκθέσεις στο ελεύθερο κλάσμα του φαρμάκου στο πλάσμα, σε δόσεις περίπου 3 φορές υψηλότερες (αρουραίοι) ή 2 φορές υψηλότερες (κουνέλια) από εκείνες που επιτυγχάνονται μετά τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση επί του ανθρώπου (800 mg). Διαφραγματοκλήη παρατηρήθηκε επίσης σε μία μελέτη περιγεννητικής - μεταγεννητικής τοξικότητας σε αρουραίους, που περιλάμβανε και έκθεση στο φάρμακο κατά την περίοδο της οργανογένεσης. Στην τελευταία αυτή μελέτη και στη χαμηλότερη συστηματική έκθεση στο φάρμακο, κατά την οποία παρουσιάστηκε η παραπάνω ανωμαλία σε ένα μόνο πειραματόζωο, το υπολογιζόμενο περιθώριο σε σχέση με την προτεινόμενη ημερήσια δόση στον άνθρωπο ήταν 2 φορές περισσότερο από την συνιστώμενη ημερήσια δόση για τον άνθρωπο (800 mg).

Στα πειραματόζωα, η έκθεση στη celecoxib κατά την αρχική περίοδο ανάπτυξης του εμβρύου, είχε ως αποτέλεσμα την απώλεια αυτού κατά την προ και την μετά την εμφύτευση περίοδο. Οι επιδράσεις αυτές είναι αναμενόμενες μετά την αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών.

Η celecoxib απεκκρίνεται στο γάλα αρουραίων. Σε μία περιγεννητική-μεταγεννητική μελέτη σε αρουραίους παρατηρήθηκε τοξικότητα επί των νεαρών ζώων.

Σε μια μελέτη τοξικότητας διάρκειας 2 ετών, παρατηρήθηκε αύξηση της μη επινεφριδικής θρόμβωσης σε αρσενικούς αρουραίους σε υψηλές δόσεις.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Τα καψάκια περιέχουν:
Λακτόζη μονοϋδρική
Νάτριο λαουρυλοθειϊκό,
Ποβιδόνη K30,
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη,
Μαγνήσιο στεατικό

Το περίβλημα των καψακίων περιέχει:
Ζελατίνη,
Τιτανίου διοξειδίο (E171)

Η μελάνη εκτύπωσης περιέχει:
Κόμμεα λάκκας,
Προπυλενογλυκόλη,
Σιδήρου οξείδιο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 30° C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανή και αδιαφανή PVC/Aclar/Αλουμινόφυλλο.
Συσκευασία των 10 ή 60 καψακίων.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/259/001-004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

17 Οκτωβρίου 2003/17 Οκτωβρίου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Onsenal 400 mg, σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 400 mg celecoxib.

Έκδοχα: Μονοϋδρική λακτόζη 99,6 mg.

Για τα έκδοχα βλέπε 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Λευκά, αδιαφανή καψάκια με δύο πράσινες λωρίδες με τις ενδείξεις 7767 και 400.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Onsenal ενδείκνυται για τη μείωση του αριθμού των αδενωματωδών πολυπόδων του εντέρου στην οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση (FAP), ως συμπληρωματική θεραπεία στη χειρουργική επέμβαση και περαιτέρω ενδοσκοπική παρακολούθηση (Βλέπε παράγραφο 4.4).

Η επίδραση της προκαλούμενης από το Onsenal μείωσης του φορτίου των πολυπόδων στον κίνδυνο για καρκίνο του εντέρου δεν έχει αποδειχθεί (Βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δόση από το στόμα είναι ένα καψάκιο των 400 mg δύο φορές ημερησίως, λαμβανόμενα με τροφή (Βλέπε παράγραφο 5.2).

Η συνήθης ιατρική αγωγή για ασθενείς με Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση θα πρέπει να συνεχίζεται όσο οι ασθενείς λαμβάνουν τη celecoxib. Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 800 mg.

Ηπατική ανεπάρκεια: Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (λευκωματίνη ορού ίση με 25-35 g/l), η ημερήσια συνιστώμενη δόση της celecoxib θα πρέπει να μειώνεται κατά 50% (βλέπε παραγράφους 4.3 και 5.2). Θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή εφόσον δεν υπάρχει εμπειρία σε τέτοιους ασθενείς με δόσεις άνω των 200 mg.

Νεφρική ανεπάρκεια: Η εμπειρία με celecoxib σε ασθενείς με ήπιας ή μέτριας βαρύτητας νεφρική ανεπάρκεια είναι περιορισμένη, συνεπώς οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή. (Βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικοί ασθενείς: Η εμπειρία με celecoxib, σε ασθενείς με Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση, ηλικίας κάτω των 18 ετών, είναι περιορισμένη σε μία μοναδική πιλοτική μελέτη, σε έναν πολύ μικρό πληθυσμό, στον οποίο οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία με celecoxib σε δόσεις έως 16mg, ημερησίως, οι οποίες ανταποκρίνονται στη συνιστώμενη δόση των 800mg, ημερησίως, για ενήλικες ασθενείς με Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση (βλέπε. παράγραφο 5.1).

Ασθενείς με Ανεπαρκή μεταβολισμό του CYP2C9: Η celecoxib πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς, οι οποίοι είναι γνωστοί ή ύποπτοι για ανεπαρκή μεταβολισμό CYP2C9, βάσει ανάλυσης του γονότυπου ή προηγούμενου ιστορικού/εμπειρίας με άλλα υποστρώματα CYP2C9, καθώς

αυξάνεται ο κίνδυνος για δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες,.

Ασθενείς με το αλλήλιο CYP2C9*3, και, συγκεκριμένα ασθενείς με CYP2C9*3*3 ομόζυγο γονότυπο, μπορεί να εκτεθούν σε επίπεδα celecoxib, μεγαλύτερα από εκείνα των οποίων η ασφάλεια έχει μελετηθεί σε κλινικές μελέτες. Συνεπώς, ο κίνδυνος για υψηλή έκθεση στη celecoxib σε ασθενείς με ανεπαρκή μεταβολισμό πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψιν, κατά τη θεραπεία ασθενών με Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση. Θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα έναρξης της θεραπείας σε μειωμένη δοσολογία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένα άτομα: Η δόση για ηλικιωμένα άτομα με Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση δεν έχει προσδιορισθεί ακόμη. Θα πρέπει να ασκείται ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς αυτούς (βλέπε παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε έκδοχο (βλέπε παράγραφο 6.1).
- Γνωστή υπερευαισθησία στις σουλφοναμίδες.
- Ενεργό πεπτικό έλκος ή γαστρεντερική (GI) αιμορραγία.
- Ασθενείς που παρουσίασαν άσθμα, οξεία ρινίτιδα, ρινικούς πολύποδες, αγγειονευρωτικό οίδημα, κνίδωση ή άλλες αντιδράσεις αλλεργικού τύπου μετά τη λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων COX-2 (κυκλοοξυγενάσης-2) .
- Αντενδείκνυται στη κύηση και σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός και αν χρησιμοποιούν κάποια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης (βλέπε παραγράφους 4.5, 4.6 και 5.3).
- Γαλουχία (Βλέπε παραγράφους 4.6 και 5.3).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (λευκωματίνη ορού <25 g/l ή δείκτης Child-Pugh ≥ 10) (Class C).
- Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και υπολογισθείσα κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min.
- Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου.
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA II-IV).
- Διαγνωσμένη ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριοπάθεια και/ή αγγειακή εγκεφαλική νόσος.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεν έχει αποδειχθεί ακόμη ότι η θεραπεία με celecoxib στην Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση που μελετήθηκε για διάστημα μέχρι 6 μηνών, μειώνει τον κίνδυνο για καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος ή άλλου τύπου καρκίνο ή την ανάγκη για χειρουργική επέμβαση που σχετίζεται με την Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση. Επομένως, η συνήθης φροντίδα των ασθενών με Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση δεν θα πρέπει να μεταβάλλεται λόγω της ταυτόχρονης χορήγησης celecoxib. Ειδικά, η συχνότητα της ενδοσκοπικής παρακολούθησης ρουτίνας δεν θα πρέπει να μειώνεται και η σχετική με τη Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση χειρουργική επέμβαση δεν θα πρέπει να καθυστερεί.

Γαστρεντερικές διαταραχές

Επιπλοκές του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος (διατρήσεις, έλκη, ή αιμορραγίες (PUBs)), ορισμένες από τις οποίες είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, έχουν συμβεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με celecoxib .

Απαιτείται προσοχή στη θεραπεία των ασθενών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών επιπλοκών με τα ΜΣΑΦ, όπως οι ηλικιωμένοι ασθενείς που παίρνουν ταυτόχρονα άλλα ΜΣΑΦ ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ή οι ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής νόσου, όπως έλκος και γαστρορραγία.

Υπάρχει περαιτέρω αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (έλκος γαστρεντερικού ή άλλες επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα) όταν η celecoxib συγχωρηγείται με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ακόμα και σε χαμηλές δόσεις). Δεν έχει αποδειχθεί σε μακροχρόνιες κλινικές μελέτες, σημαντική διαφορά στην ασφάλεια του γαστρεντερικού μεταξύ εκλεκτικών COX-2 αναστολέων και ακετυλοσαλικυλικού οξέος έναντι ΜΣΑΦ και ακετυλοσαλικυλικού οξέος (βλέπε παράγραφο 5.1).

Πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση της celecoxib και ενός μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου (ΜΣΑΦ), πλην της ασπιρίνης.

Οι ασθενείς με Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση που φέρουν ειλεοορθική αναστόμωση ή ειλεοπρωκτική αναστόμωση με θύλακα μπορεί να αναπτύξουν αναστομωτικές εξελκώσεις. Αν υπάρχει αναστομωτικό έλκος, οι ασθενείς δεν πρέπει να υποβληθούν σε ταυτόχρονη θεραπεία με αντιπηκτικά ή με ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος/Καρδιαγγειακές διαταραχές

Αυξημένος αριθμός σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων, κυρίως έμφραγμα μυοκαρδίου, έχει βρεθεί σε μία μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με σποραδική αδενωματώδη πολυποδίαση, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με celecoxib σε δόσεις 200 mg δύο φορές την ημέρα και 400 mg δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 5.1).

Καθώς οι καρδιαγγειακοί κίνδυνοι από τη celecoxib αυξήθηκαν με τη δόση των 400mg, δύο φορές ημερησίως στη μελέτη APC (παράγραφος 5.1), η ανταπόκριση του ασθενούς με Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση στη celecoxib, πρέπει να επανεξετάζεται περιοδικά, ώστε να αποφεύγεται η μη απαραίτητη έκθεση ασθενών, για τους οποίους η celecoxib δεν είναι αποτελεσματική (παράγραφοι 4.2, 4.3, 4.8 και 5.1).

Οι ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κίνδυνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα) πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με celecoxib μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Οι εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, λόγω της έλλειψης αντιαιμοπεταλιακής δράσης, δεν υποκαθιστούν το ακετυλοσαλικυλικό οξύ για προφύλαξη από καρδιαγγειακή θρομβοεμβολική νόσο. Επομένως, η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν πρέπει να διακόπτεται (βλέπε παράγραφο 5.1).

Όπως και με άλλα φάρμακα, που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών, έχει παρατηρηθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα σε ασθενείς που ελάμβαναν celecoxib. Συνεπώς, η celecoxib θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας ή υπέρτασης και σε ασθενείς με προϋπάρχον οίδημα οποιασδήποτε αιτιολογίας, καθώς η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και την κατακράτηση υγρών. Προσοχή απαιτείται επίσης σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά ή που αλλιώς βρίσκονται σε κίνδυνο υπογκαιμίας.

Όπως με όλα τα ΜΣΑΦ, η celecoxib μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση υπέρτασης εκ νέου ή στην επιδείνωση προϋπάρχουσας υπέρτασης, εκ των οποίων, και οι δύο περιπτώσεις μπορούν να συμβάλουν σε αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών επεισοδίων. Συνεπώς, η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά τη διάρκεια της έναρξης της θεραπείας με celecoxib και κατά τη διάρκεια της πορείας της θεραπείας.

Στην περίπτωση ηλικιωμένων ασθενών με ήπια μέχρι μέτρια καρδιακή ανεπάρκεια που απαιτείται θεραπεία, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή και παρακολούθηση. Σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι πιο πιθανή η παρουσία επηρεασμένης νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας και κυρίως καρδιακής δυσλειτουργίας και συνεπώς θα πρέπει να διατηρείται ο κατάλληλος ιατρικός έλεγχος.

Νεφρικές και ηπατικές διαταραχές

Τα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της celecoxib, μπορούν να προκαλέσουν νεφρική τοξικότητα. Οι κλινικές μελέτες με celecoxib, έδειξαν νεφρικές επιδράσεις παρόμοιες με με αυτές που παρατηρήθηκαν με συγκριτικά ΜΣΑΦ. Οι ασθενείς με μεγαλύτερο κίνδυνο για νεφρική τοξικότητα είναι αυτοί με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική δυσλειτουργία και οι ηλικιωμένοι. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεχτικά όταν λαμβάνουν θεραπεία με celecoxib.

Η εμπειρία με τη celecoxib σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια είναι περιορισμένη, επομένως οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή. (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας οι ασθενείς παρουσιάσουν επιδείνωση της λειτουργίας οποιουδήποτε οργανικού συστήματος που αναφέρθηκε παραπάνω, πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα και να εξετασθεί η διακοπή της θεραπείας με celecoxib.

Δερματικές Αντιδράσεις

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, μερικές από τις οποίες είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, που περιλαμβάνουν αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Steven-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε σχέση με τη χρήση της celecoxib (βλέπε παράγραφο 4.8). Φαίνεται ότι οι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση τέτοιων αντιδράσεων στην αρχή της θεραπείας. Η έναρξη της αντίδρασης λαμβάνει χώρα στην πλειονότητα των περιπτώσεων, μέσα στον πρώτο μήνα θεραπείας. Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλαξία και αγγειοοίδημα) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν celecoxib (βλέπε παράγραφο 4.8). Ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας σε σουλφοναμίδες, ή σε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο ίσως διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν σοβαρές δερματικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλέπε παράγραφο 4.3). Η χορήγηση της celecoxib πρέπει να διακόπτεται με την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, βλάβης του βλεννογόνου ή οποιουδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας.

Γενικές διαταραχές

Ασθενείς με γνωστό ανεπαρκή μεταβολισμό CYP2C9 θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 5.2).

Η celecoxib μπορεί να καλύψει τον πυρετό και άλλα συμπτώματα της φλεγμονής.

Σε ασθενείς στους οποίους συγχωρηγήθηκε βαρφαρίνη σημειώθηκαν σοβαρά περιστατικά αιμορραγίας. Προσοχή απαιτείται στις περιπτώσεις συνδυασμού celecoxib με βαρφαρίνη και άλλα αντιπηκτικά (βλέπε παράγραφο 4.5).

Τα καψάκια Onsenal 400 mg περιέχουν λακτόζη (99.6 mg).

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά νοσήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας της Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Ο μεγαλύτερος αριθμός των μελετών αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί με δόσεις celecoxib 200 mg δύο φορές ημερησίως (δηλ. τις δόσεις που χορηγούνται για οστεοαρθρίτιδα / ρευματοειδή αρθρίτιδα. Επομένως μια πιο έντονη επίδραση με 400 mg δυο φορές ημερησίως δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Η αντιπηκτική δράση θα πρέπει να παρακολουθείται σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη άλλα αντιπηκτικά, ειδικότερα στις πρώτες λίγες ημέρες μετά την έναρξη ή αλλαγή της δόσης της celecoxib επειδή οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών. Συνεπώς, οι ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την ομαλοποιημένη σχέση του χρόνου προθρομβίνης (INR). Έχουν αναφερθεί αιμορραγικά συμβάντα

συσχετιζόμενα με την αύξηση του χρόνου προθρομβίνης, σε ασθενείς με αρθρίτιδα (κυρίως ηλικιωμένους) που λαμβάνουν celecoxib συγχρόνως με βαρφαρίνη, και μερικά από αυτά ήταν θανατηφόρα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) μπορεί να μειώσουν την δράση των διουρητικών και των αντιυπερτασικών φαρμάκων. Όταν οι αναστολείς ΜΕΑ (μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης) ή οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II συγχωρηγούνται με ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της celecoxib, ο κίνδυνος οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη, μπορεί να αυξηθεί σε κάποιους ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένοι ή ηλικιωμένοι ασθενείς).

Επομένως ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και να δίνεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά από την έναρξη της συγχωρήγησης και ακολούθως σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Σε μία κλινική μελέτη 28 ημερών σε ασθενείς με υπέρταση Σταδίου I και II, ελεγχόμενη με lisinopril, η χορήγηση 200mg celecoxib δεν είχε ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντικές αυξήσεις στη μέση ημερήσια συστολική ή διαστολική αρτηριακή πίεση, σε σύγκριση με τη θεραπεία με το εικονικό φάρμακο, όπως καθορίζεται με χρήση 24ωρης περιπατητικής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης. Ανάμεσα στους ασθενείς σε θεραπεία με 200mg celecoxib, 48% θεωρήθηκε ότι δεν αναταποκρίνεται στη lisinopril στην τελευταία κλινική επίσκεψη (όπως καθορίστηκε είτε με ένδειξη σε πιεσόμετρο διαστολικής αρτηριακής πίεσης >90mmHg είτε ως με ένδειξη σε πιεσόμετρο διαστολικής αρτηριακής πίεσης αυξημένη >10 σε σύγκριση με την αρχική μέτρηση), σε σύγκριση με 27% ασθενών σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο; η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η συγχωρήγηση ΜΣΑΦ με παράγωγα κυκλοσπορίνης D ή τακρόλιμους αυξάνει την νεφροτοξική επίδραση της κυκλοσπορίνης και του τακρόλιμους. Όταν η celecoxib συγχωρηγείται με κάποιο από τα φάρμακα αυτά πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία.

Η celecoxib μπορεί να χρησιμοποιηθεί με μικρές δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος αλλά δεν μπορεί να υποκαταστήσει τη χρήση αυτού για λόγους καρδιαγγειακής προφύλαξης. Όπως και με τα άλλα ΜΣΑΦ, έχει αποδειχθεί αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικού έλκους ή άλλων γαστρεντερικών επιπλοκών με την ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος συγκριτικά με τη χρήση της celecoxib ως μονοθεραπεία (βλέπε παράγραφο 5.1).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Επιδράσεις της celecoxib σε άλλα φάρμακα

Η celecoxib αποτελεί ασθενή αναστολέα του CYP2D6. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα του υποστρώματος του CYP2D6 δεξτρομεθορφάνη, αυξήθηκαν κατά 136%. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμάκων που αποτελούν υποστρώματα του ενζύμου αυτού είναι δυνατόν να αυξηθούν κατά την σύγχρονη χορήγησή τους με τη celecoxib. Παραδείγματα φαρμάκων που μεταβολίζονται από το CYP2D6 αποτελούν τα αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά και SSRIs), τα νευροληπτικά, τα αντιαρρυθμικά φάρμακα κλπ. Η δόση των εξατομικευμένων τιτλοποιούμενων υποστρωμάτων του CYP2D6 μπορεί να χρειάζεται μείωση, όταν αρχίζει ταυτόχρονη θεραπεία με τη celecoxib ή αύξηση όταν διακόπτεται η θεραπεία με τη celecoxib.

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η celecoxib μπορεί ενδεχομένως να αναστείλει την καταλυτική δράση του CYP2C19. Η κλινική σημασία του ευρήματος αυτού, που προέρχεται από εργαστηριακά δεδομένα *in vitro* δεν είναι γνωστή. Παραδείγματα φαρμάκων που μεταβολίζονται από το CYP2C19 αποτελούν η διαζεπάμη, η σιταλοπράμη και η ιμιπραμίνη.

Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης, η celecoxib δεν είχε αποτελέσματα με κλινική σχετικότητα στην φαρμακοκινητική των από του στόματος αντισυλληπτικών (1 mg νορεθιστερόνη/35 microg εθινυλοιστραδιόλη).

Η celecoxib δεν επηρεάζει την φαρμακοκινητική της τολβουταμίδης (υπόστρωμα CYP2C9) ή της γλιβενκλαμίδης, σε βαθμό με κλινική σχετικότητα.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η celecoxib δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική (πλάσμα ή νεφρική κάθαρση) της μεθοτρεξάτης (σε ρευματολογικές δόσεις). Ωστόσο, επαρκής παρακολούθηση για τη σχετιζόμενη με τη μεθοτρεξάτη τοξικότητα, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά το συνδυασμό αυτών των δύο φαρμάκων.

Σε υγιείς εθελοντές η συγχρόνηση της celecoxib 200 mg, δύο φορές ημερησίως, μαζί με 450 mg λιθίου, δύο φορές ημερησίως, είχε ως αποτέλεσμα μία μέση ποσοστιαία αύξηση της C_{max} και της AUC του λιθίου ίση με 16% και 18% αντίστοιχα. Κατά συνέπεια, ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με λίθιο θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με τη celecoxib.

Επιδράσεις άλλων φαρμάκων στη celecoxib

Σε άτομα με ανεπαρκή μεταβολισμό CYP2C9, που παρουσιάζουν αυξημένη συστηματική έκθεση στη celecoxib, η ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς CYP2C9 (π.χ φλουκοναζόλη, αμιοδαρόνη) μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα επιπλέον αυξήσεις στην έκθεση στη celecoxib. Τέτοιοι συνδυασμοί πρέπει να αποφεύγονται σε άτομα με ανεπαρκή μεταβολισμό CYP2C9 (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Δεδομένου ότι η celecoxib μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9, θα πρέπει να χρησιμοποιείται το ήμισυ της συνιστώμενης δόσης σε ασθενείς που λαμβάνουν φλουκοναζόλη. Η σύγχρονη χορήγηση 200 mg celecoxib ως εφάπαξ δόση και 200 mg φλουκοναζόλης άπαξ ημερησίως, που αποτελεί έναν ισχυρό αναστολέα του CYP2C9, είχε ως αποτέλεσμα μία μέση ποσοστιαία αύξηση της C_{max} και της AUC της celecoxib ίση με 60% και 130% αντίστοιχα (δεν έχουν διεξαχθεί παρόμοιες μελέτες με αμιοδαρόνη ή άλλους γνωστούς αναστολείς CYP2C9). Η σύγχρονη χρήση επαγωγέων του CYP2C9, όπως της ριφαμπικίνης, της καρβαμαζεπίνης και των βαρβιτουρικών, μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της celecoxib στο πλάσμα.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν είναι διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με την έκθεση στη celecoxib κατά την εγκυμοσύνη. Μελέτες σε πειραματόζωα (αρουραίους και κουνέλια) έδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγή (βλέπε παραγράφους 4.3 και 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Η celecoxib, όπως και άλλα φάρμακα που αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών, μπορεί να προκαλέσει αδράνεια της μήτρας και πρόωρη σύγκλειση του αρτηριακού πόρου κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης.

Η celecoxib αντενδείκνυται στην κύηση και σε γυναίκες που μπορούν να τεκνοποιήσουν εκτός εάν χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. (βλέπε παράγραφο 4.3).

Εάν κάποια γυναίκα μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να διακόψει τη λήψη της celecoxib.

Η celecoxib απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν σε συγκεντρώσεις παρόμοιες με αυτές στο πλάσμα. Η χορήγηση της celecoxib σε έναν περιορισμένο αριθμό γυναικών που θηλάζουν παρουσίασαν μία πολύ μικρή μεταφορά στο μητρικό γάλα. Γυναίκες που λαμβάνουν celecoxib δεν πρέπει να θηλάζουν.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Παρόλα αυτά ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη, ίλιγγο και υπνηλία, ενώ βρίσκονται υπό θεραπεία με celecoxib, πρέπει να αποφεύγουν να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ταξινομούνται ανά συχνότητα στον **Πίνακα 1**, αντικατοπτρίζοντας δεδομένα από τις ακόλουθες πηγές:

- Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα και σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε ποσοστά συχνότητας μεγαλύτερα από 0,01% και μεγαλύτερα από εκείνα που αναφέρθηκαν για το εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια 12 κλινικών μελετών με εικονικό φάρμακο και/ή ενεργώς ελεγχόμενων κλινικών μελετών διάρκειας μέχρι 12 εβδομάδων, σε ημερήσιες δόσεις με celecoxib, από 100 mg μέχρι 800 mg. Σε συμπληρωματικές μελέτες, όπου χρησιμοποιούνταν μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ συγκριτικά, περίπου 7400 ασθενείς με αρθρίτιδα ήταν σε θεραπεία με celecoxib σε ημερήσιες δόσεις μέχρι 800 mg, συμπεριλαμβανομένων περίπου 2300 ασθενών σε θεραπεία για 1 χρόνο ή περισσότερο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη celecoxib σε αυτές τις συμπληρωματικές μελέτες, ήταν σε συμφωνία με εκείνες (που παρατηρήθηκαν) σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα και ρευματοειδή αρθρίτιδα, που παρατίθενται στον **Πίνακα 1**.
- Ανεπιθύμητες ενέργειες, σχετιζόμενες με το φάρμακο, αναφέρθηκαν αυθορμήτως, από την παρατήρηση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, κατά τη διάρκεια μίας περιόδου στην οποία > 70 εκατομμύρια ασθενείς, κατ'εκτίμηση, ήταν σε θεραπεία με celecoxib (διάφορες δοσολογίες, διάρκειες και ενδείξεις). Οι συχνότητες αυτών των ενεργειών δεν μπορούν να εκτιμηθούν με αξιοπιστία, καθώς δεν αναφέρονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες, οι σχετιζόμενες με το φάρμακο, στον Κάτοχο Αδείας Κυκλοφορίας και δε συμπεριλαμβάνονται όλες στη βάση δεδομένων για τη ασφάλεια.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1	Συχνές ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)	Σπάνιες ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$)	Συχνότητα Μη Γνωστή (Εμπειρία από την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά) ¹
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Παραρινοκολπίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ουρολοίμωξη			
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία	Λευκοπενία, θρομβοπενία	Πανκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αλλεργία επιδεινωθείσα			Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, αναφυλακτική καταπληξία, αναφυλαξία

Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Άγχος, κατάθλιψη, κόπωση	Σύγχυση	Ψευδαισθήσεις
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Υπερκαλιαιμία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη, υπέρταση	Παραίσθησία, υπνηλία	Αταξία, αλλοίωση γεύσης	Κεφαλαλγία, επιδεινωθείσα επιληψία, μηνιγγίτιδα άσηπτη, αγγειοσπασμός, θανατηφόρα ενδοκρανιακή αιμορραγία
Οφθαλμικές διαταραχές		Θαμπή όραση		Επιπεφυκίτιδα, οφθαλμική αιμορραγία, απόφραξη αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Εμβοές		Μειωμένη ακοή
Καρδιακές διαταραχές		Καρδιακή ανεπάρκεια, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία	Έμφρακτο μυοκαρδίου ²	Αρρυθμία
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση, υπέρταση επιδεινωθείσα		Εξαψη, αγγειίτιδα, πνευμονική εμβολή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, βήχας	Δύσπνοια		Βρογχόσπασμος
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία, μετεωρισμός	Δυσκοιλιότητα, ερυγή γαστρίτιδα, στοματίτιδα, έμετος, επιδείνωση γαστρεντερικής φλεγμονής	Δωδεκαδακτυλικό, γαστρικό, οισοφαγικό, εντερικό, έλκος και έλκος στο κόλον, δυσφαγία, διάτρηση του εντέρου, οισοφαγίτιδα, μέλαινα, παγκρεατίτιδα	Ναυτία, οξεία παγκρεατίτιδα, γαστρεντερική αιμορραγία, κολίτιδα/κολίτιδα επιδεινωθείσα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, αυξημένη η SGOT και SGPT	Αύξηση ηπατικών ενζύμων	Ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια, ίκτερος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα, κνησμός	Κνίδωση	Αλωπεκία, φωτοευαισθησία	Εκχύμωση, φλυκταινώδες εξάνθημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα, πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική

				νεκρόλυση, αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Κράμπες κάτω άκρων		Αρθραλγία, μυοσίτιδα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αυξημένη κρεατινίνη, BUN αυξημένη		Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, διάμεση νεφρίτιδα, υπονατρίαμια
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού				Διαταραχή εμμήνου ρύσης
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Γριππώδη Συμπτώματα, περιφερικό οίδημα/ κατακράτηση υγρών			Θωρακικό άλγος

¹ Οι σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες, αναφέρθηκαν αυθόρμητα στη βάση δεδομένων παρατήρησης της ασφάλειας σε μία περίοδο στην οποία >70 εκατομμύρια ασθενείς κατ'εκτίμηση, ήταν σε θεραπεία με celecoxib (διάφορες δόσεις, διάρκειες και ενδείξεις). Ως αποτέλεσμα, οι συχνότητες αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών, σχετιζόμενων με το φάρμακο, δεν μπορούν να καθοριστούν με αξιοπιστία. Ανεπιθύμητες ενέργειες, σχετιζόμενες με το φάρμακο, που παρατίθενται για τον πληθυσμό μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, είναι μόνο εκείνες που δεν παρατίθενται ήδη για τις μελέτες για αρθρίτιδα (Πίνακας 1) ή για τις μελέτες πρόληψης της πολυποδίασης. (Πίνακας 2).

² Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση 20 μελετών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο με διάρκεια μεγαλύτερη από 2 εβδομάδες έως 1 χρόνο σε ασθενείς με ΟΑ και RA, το επιπλέον ποσοστό εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς σε θεραπεία με celecoxib 200 ή 400 mg ημερησίως έναντι εικονικού φαρμάκου ήταν 0,7 επεισόδια στους 1000 ασθενείς (Σπάνιες) και δεν υπήρχαν επιπλέον εγκεφαλικά.

Οι επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ταξινομούνται ανά συχνότητα στον Πίνακα 2 αναφέρθηκαν σε ποσοστά συχνότητας μεγαλύτερα από ότι με το εικονικό φάρμακο για ασθενείς σε θεραπεία με celecoxib 400 mg έως 800 mg ημερησίως σε μακροχρόνιες μελέτες πρόληψης πολυπόδων διάρκειας έως 3 έτη (μελέτες APC και PreSAP; Βλέπε Παράγραφο 5.1, Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες: Καρδιοαγγειακή Ασφάλεια – Μακροχρόνιες Μελέτες που Περιλαμβάνουν Ασθενείς Με Σποραδική Αδενωματώδη Πολυποδίαση).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 ¹	Πολύ Συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 to <1/10)	Όχι Συχνές (≥1/1000 to <1/100)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Λοίμωξη ωτός, μυκητιασική λοίμωξη (μυκητιασικές λοιμώξεις ήταν κυρίως μη συστηματικές)	Λοίμωξη με ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, έρπηος ζωστήρος, ερυσίπελας, μόλυνση τραύματος, ουλίτιδα, λαβυρινθίτιδα, βακτηριδιακή λοίμωξη
Νεοπλάσματα			Λίπωμα
Ψυχιατρικές διαταραχές			Διαταραχή ύπνου
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			Εγκεφαλικό έμφρακτο

Οφθαλμικές διαταραχές			Εναποθέσεις στο υαλοειδές τμήμα του οφθαλμού, αιμορραγία επιπεφυκότα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Υπακουσία
Καρδιακές διαταραχές		Στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου	Στηθάγχη ασταθής, ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας, αρτηριοσκλήρυνση στεφανιαίας αρτηρίας, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, κοιλιακή υπερτροφία
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση*		Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, αιμάτωμα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Δύσπνοια	Δυσφωνία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια*	Ναυτία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, εκκόλπωμα, έμετος,* δυσφαγία, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου	Αιμορροϊδική αιμορραγία, συχνές κενώσεις, εξέλκωση του στόματος, στοματίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Αλλεργική δερματίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυϊκοί σπασμοί	Γάγγλιο
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Νεφρολιθίαση, αυξημένη κρεατινίνη αίματος	Νυκτουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Καλοήθης υπερπλασία προστάτη, προστατίτιδα, ειδικό προστατικό αντιγόνο αυξημένο	Κολπική αιμορραγία, ευαισθησία μαστού, δυσμηνόρροια, κύστη ωοθηκών, συμπτώματα εμμηνόπαυσης
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένο σωματικό βάρος	Αυξημένα επίπεδα αίματος κάλιο, νάτριο, αιμοσφαιρίνη Μειωμένα επίπεδα αίματος: αιματοκρίτης, τεστοστερόνη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Κάταγμα άκρου ποδός, κάταγμα κάτω άκρου, επικονδυλίτιδα, ρήξη τένοντα, κάταγμα

* Υπέρταση, έμετος και διάρροια συμπεριλαμβάνονται στον Πίνακα 2 διότι αναθέρθηκαν πιο συχνά σε αυτές τις μελέτες, διάρκειας 3 ετών, συγκριτικά με τον Πίνακα 1, ο οποίος συμπεριλαμβάνει ανεπιθύμητες ενέργειες από μελέτες διάρκειας 12 ετών.

Στα τελικά (επικυρωμένα) δεδομένα από τη μελέτη APC σε ασθενείς σε θεραπεία με celecoxib 800 mg ημερησίως, τα επιπλέον ποσοστά ονεί εικονικού φαρμάκου ήταν 11 επεισόδια στους 1000 ασθενείς για έμφρακτο μυοκαρδίου (συχνές) και 5 επεισόδια στους 1000 ασθενείς για αγγειακό

εγκεφαλικό επεισόδιο (όχι συχνές; Τύποι εγκεφαλικού που δε διαφοροποιούνται.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία για περιπτώσεις υπερδοσολογίας σε κλινικές μελέτες. Εφάπαξ δόσεις έως και 1200 mg και πολλαπλές δόσεις έως και 1200 mg δύο φορές ημερησίως έχουν χορηγηθεί σε υγιείς εθελοντές για διάστημα εννέα ημερών, χωρίς να παρατηρηθούν κλινικώς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση πιθανής υπερδοσολογίας, πρέπει να εφαρμοσθεί η κατάλληλη ιατρική υποστηρικτική αγωγή π.χ. αποβολή του περιεχομένου του στομάχου, κλινική παρακολούθηση και εάν κριθεί απαραίτητο εφαρμογή συμπτωματικής αγωγής. Η αιμοκάθαρση είναι απίθανο να αποτελεί αποτελεσματική μέθοδο απομάκρυνσης του φαρμάκου λόγω της υψηλής δέσμευσής του με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικό, κωδικός ATC: L01XX33.

Η celecoxib αποτελεί μία πυραζόλη φέρουσα διαρυλο-υποκαταστάτες, χημικώς παρόμοια με άλλες μη-αρυλαμινο σουλφοναμίδες (π.χ. θειαζίδες, φουροσεμίδη), αλλά διαφέρει από τις αρυλαμινο σουλφοναμίδες (π.χ. σουλφαμεθοξάζολη και άλλα αντιβιοτικά της ομάδας των σουλφοναμιδών).

Η celecoxib αποτελεί έναν από του στόματος εκλεκτικό αναστολέα της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2). Δεν έχει παρατηρηθεί στατιστικά σημαντική αναστολή της δράσης της COX-1 (που εκτιμάται από την *ex vivo* αναστολή του σχηματισμού της θρομβοξανής B₂ [TxB₂]) σε υγιείς εθελοντές στη θεραπευτική για την Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση δόση των 400 mg δύο φορές ημερησίως.

Η κυκλοοξυγενάση είναι υπεύθυνη για τη σύνθεση των προσταγλανδινών. Δύο ισομορφές, η COX-1 και η COX-2, έχουν προσδιορισθεί. Η COX-2 αποτελεί την ισομορφή του ενζύμου, που έχει αποδειχθεί ότι παράγεται επαγωγικά κατόπιν προφλεγμονωδών ερεθισμάτων και θεωρείται κυρίως υπεύθυνη για τη σύνθεση των προστανοειδών που διαμεσολαβούν στην πρόκληση άλγους, φλεγμονής και πυρετού. Αυξημένα επίπεδα COX-2 βρίσκονται σε πολλές προ-κακοήθεις αλλοιώσεις (όπως αδενωματώδεις κολορρθικούς πολύποδες του) και σε επιθηλιακούς καρκίνους. Η Οικογενής Αδενωματώδης Πολυποδίαση είναι γενετική νόσος που προκαλείται από αυτόσωμική επικρατούσα γενετική μεταβολή ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου, του γονιδίου adenomatous polyposis coli (APC). Οι πολύποδες με μετάλλαξη του APC υπερεκφράζουν τη COX-2 και, όταν παραμένουν χωρίς θεραπεία, οι πολύποδες αυτοί συνεχίζουν να σχηματίζονται και να μεγαλώνουν στο κόλον ή στον ορθό, με αποτέλεσμα ουσιαστικά 100% πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου. Η COX-2 εμπλέκεται επίσης στην ωοθυλακιόρρηξη και την εμφύτευση του γονιμοποιηθέντος ωαρίου, στη σύγκλειση του βοταλλείου πόρου, στη ρύθμιση της νεφρικής λειτουργίας καθώς και στη ρύθμιση των λειτουργιών του κεντρικού νευρικού συστήματος (επαγωγή πυρετού αντίληψη του πόνου και γνωστική λειτουργία). Επίσης είναι πιθανόν να παίζει κάποιο ρόλο στη επούλωση του έλκους. Η COX-2 έχει ανιχνευτεί στον ιστό που περιβάλλει τα γαστρικά έλκη στον άνθρωπο, ωστόσο δεν έχει εξακριβωθεί ο ρόλος της στη επούλωση του έλκους.

Η διαφορά στην αντιαιμοπεταλιακή δράση μεταξύ ορισμένων ΜΣΑΦ που αναστέλλουν την COX-1 και των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2, μπορεί να είναι κλινικής σημασίας σε ασθενείς με κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Οι αναστολές COX-2 μειώνουν το σχηματισμό της συστηματικής (και επομένως πιθανά της ενδοθηλιακής) προστακυκλίνης, χωρίς να επηρεάζουν τη θρομβοξάνη των αιμοπεταλίων.

Δοσοεξαρτώμενη επίδραση στο σχηματισμό TxB₂ έχει παρατηρηθεί μετά από υψηλές δόσεις celecoxib. Ωστόσο, σε μικρές μελέτες πολλαπλών δόσεων με 600 mg δύο φορές ημερησίως σε υγιή

άτομα, η celecoxib δεν είχε επίδραση στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και στο χρόνο ροής σε σύγκριση προς το εικονικό φάρμακο.

Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι ο μηχανισμός (οι) δράσης με τον οποίο η celecoxib οδηγεί στον θάνατο του νεοπλάσματος μπορεί να σχετίζεται με πρόκληση απόπτωσης και αναστολή αγγειογένεσης. Η αναστολή της COX-2 μπορεί να έχει επιπτώσεις στη βιωσιμότητα του νεοπλάσματος που δεν σχετίζονται με φλεγμονή.

Η celecoxib αναστέλλει τον σχηματισμό όγκων σε προκλινικά μοντέλα καρκίνου του κόλου, που εκφράζουν την COX-2, είτε έχουν προκληθεί από χημική (μοντέλο αρουραίου AOM) ή από γενετική (μοντέλο ποντικού MIN) μετάλλαξη.

Έχει αποδειχθεί ότι η celecoxib μειώνει τον αριθμό και το μέγεθος των αδενωματοδών ορθοκολικών πολυπόδων. Μια τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή ελεγχόμενη με placebo μελέτη διεξήχθη σε 83 ασθενείς με FAP. Ο πληθυσμός της μελέτης περιλάμβανε 58 ασθενείς με προηγούμενη υφολική ή ολική κολεκτομή και 25 ασθενείς με ανέπαφο κόλον. Δέκα τρεις ασθενείς είχαν τον εξασθενημένο φαινότυπο Οικογενούς Αδενωματοδούς Πολυποδίασης. Η μέση μείωση στον αριθμό των πολυπόδων του παχέος εντέρου μετά από θεραπεία έξι μηνών ήταν 28% (SD $\pm$ 24%) για τη celecoxib 400 mg δύο φορές ημερησίως δηλαδή στατιστικά ανώτερη από το εικονικό φάρμακο (μέση τιμή 5%, SD $\pm$ 16%). Παρατηρήθηκε επίσης αξιοσημείωτη μείωση των αδενωμάτων στην περιοχή του δωδεκαδακτύλου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (14,5% για τη celecoxib 400 mg δύο φορές ημερησίως έναντι 1,4% για το εικονικό φάρμακο), που ωστόσο δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Πιλοτική Μελέτη σε Ασθενείς με Νεανική Οικογενή Αδενωματοώδη Πολυποδίαση: Ένα σύνολο 18 παιδιών ηλικίας 10-14 που είχαν γονότυπο ή φαινότυπο θετικό για Οικογενή Αδενωματοώδη Πολυποδίαση έλαβαν θεραπεία με celecoxib 4mg/kg/ημέρα (4 ασθενείς, συγκριτικά με 2 ασθενείς σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο), celecoxib 8mg/kg/ημέρα (4 ασθενείς, συγκριτικά με 2 ασθενείς σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο). Τα αποτελέσματα έδειξαν μία στατιστικά σημαντική μείωση του φορτίου πολυπόδων σε όλες τις ομάδες θεραπείας με celecoxib συγκριτικά με τις αντίστοιχες ομάδες υπό εικονικό φάρμακο. Η μεγαλύτερη μείωση παρατηρήθηκε σε ασθενείς σε θεραπεία με celecoxib 16mg/kg/ημέρα, που αντιστοιχεί στη συνιστώμενη δόση των 800 mg ημερησίως, για ενήλικες με Οικογενή Αδενωματοώδη Πολυποδίαση. Τα δεδομένα ασφαλείας αξιολογήθηκαν λεπτομερώς από μία Επιτροπή Παρακολούθησης Ασφαλείας Δεδομένων, η οποία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η celecoxib 16 mg/kg/ημέρα ήταν μία ασφαλής δόση προς σύσταση για επόμενες μελέτες σε ασθενείς με νεανική Οικογενή Αδενωματοώδη Πολυποδίαση.

Η μακροχρόνια καρδιαγγειακή τοξικότητα σε παιδιά που εκτίθενται στη celecoxib δεν έχει αξιολογηθεί και δεν είναι γνωστό αν ο μακροχρόνιος κίνδυνος είναι παρόμοιος με αυτόν που έχει παρατηρηθεί στους ενήλικες που εκτίθενται στη celecoxib ή σε άλλους COX-2 εκλεκτικούς και μη εκλεκτικούς ΜΣΑΦ (βλέπε παράγραφο 4.4, καρδιοαγγειακές επιδράσεις).

Καρδιαγγειακή Ασφάλεια-Μακροχρόνιες Μελέτες που Αφορούν σε Ασθενείς με Σποραδική Αδενωματοώδη Πολυποδίαση: Δύο μελέτες που αφορούν σε ασθενείς με σποραδική αδενωματοώδη πολυποδίαση διεξήχθησαν με celecoxib, δηλαδή η μελέτη APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) και η μελέτη PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). Στη μελέτη APC υπήρξε μία δοσοσεξαρτώμενη αύξηση στο σύνθετο καταληκτικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου, ή εγκεφαλικού επεισοδίου (επικυρωμένο) με celecoxib συγκριτικά με εικονικό φάρμακο, πάνω από 3 χρόνια θεραπείας. Η μελέτη PreSAP δεν έδειξε έναν στατιστικά σημαντικό αυξημένο κίνδυνο για το ίδιο σύνθετο καταληκτικό σημείο.

Στη μελέτη APC, οι σχετικοί κίνδυνοι συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο για το ίδιο σύνθετο καταληκτικό σημείο (επικυρωμένο) του καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου, ή εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν 3,4 (95% CI 1,4-8,5) με celecoxib 400 mg, δύο φορές ημερησίως, και 2,8 (95% CI 1,1 – 7,2) με celecoxib 200 mg δύο φορές ημερησίως. Αθροιστικά ποσοστά για αυτό το

σύνθετο καταληκτικό σημείο πάνω από 3 χρόνια ήταν 3,0% (20/671 ασθενείς) και 2,5% (17/685 ασθενείς), αντιστοίχως συγκριτικά με 0,9% (6/679 ασθενείς) για εικονικό φάρμακο. Οι αυξήσεις και για τις δύο δοσολογικές ομάδες με celecoxib έναντι εικονικού φαρμάκου οφείλονταν κυρίως σε μία αυξημένη συχνότητα εμφράγματος μυοκαρδίου.

Στη μελέτη PreSAP, ο σχετικός κίνδυνος συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο για αυτό το ίδιο σύνθετο καταληκτικό σημείο (επικυρωμένο) ήταν 1,2 (95% CI 0,6-2,4) με celecoxib 400 mg, μία φορά ημερησίως, συγκριτικά με εικονικό φάρμακο. Αθροιστικά ποσοστά για αυτό το σύνθετο καταληκτικό σημείο πάνω από 3 χρόνια ήταν 2,3% (21/933 ασθενείς) και 1,9% (12/628 ασθενείς), αντιστοίχως. Η συχνότητα εμφράγματος μυοκαρδίου (επικυρωμένο) ήταν 1,0% με (9/933 ασθενείς) με celecoxib 400 mg μία φορά ημερησίως και 0,6% (4/628 ασθενείς) με εικονικό φάρμακο.

Δεδομένα από μία τρίτη μακροχρόνια μελέτη, ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), δεν έδειξαν ένα σημαντικό αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο με celecoxib 200mg BID συγκριτικά με εικονικό φάρμακο. Ο σχετικός κίνδυνος συγκριτικά με εικονικό φάρμακο για ένα παρόμοιο σύνθετο καταληκτικό σημείο (καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο) ήταν 1,14 (95% CI 0,61-2,12) με celecoxib 200 mg δύο φορές ημερησίως. Η συχνότητα εμφράγματος μυοκαρδίου ήταν 1,1% (8/717 ασθενείς) με celecoxib 200 mg δύο φορές ημερησίως και 1,2% (13/1070 ασθενείς) με εικονικό φάρμακο.

Δεδομένα από συγκεντρωτική ανάλυση ελεγχόμενων, τυχαιοποιημένων μελετών υποδηλώνουν επίσης πως ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι πιθανά σχετιζόμενος με τη χρήση celecoxib συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, βάσει δεδομένων που αφορούν σε διαφορές ως προς τον κίνδυνο σε σχέση με τη δόση του celecoxib.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία των «Εξαιρετικών Περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέο πληροφοριακό στοιχείο που θα είναι διαθέσιμο και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα ενημερώνεται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η celecoxib απορροφάται καλά, επιτυγχάνοντας κορυφαίες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μετά από περίπου 2-3 ώρες. Η λήψη των δόσεων μαζί με τροφή (γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπη) καθυστερεί την απορρόφηση περίπου κατά 1 ώρα με αύξηση στη συνολική απορρόφηση (AUC) κατά 10% μέχρι 20%.

Η celecoxib αποβάλλεται κυρίως με μεταβολισμό. Λιγότερο από το 1% της δόσης απεκκρίνεται αναλλοίωτο στο ούρα. Η διακύμανση έκθεσης στη celecoxib μεταξύ των ατόμων είναι περίπου στο 10πλάσιο. Η celecoxib παρουσιάζει φαρμακοκινητική ανεξάρτητη από τη δόση και το χρόνο, εντός των ορίων των θεραπευτικών δόσεων. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 97% στις θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα και το φάρμακο δεν συνδέεται εκλεκτικά με ερυθροκύτταρα. Η χρόνος ημιζωής της αποβολής είναι 8-12 ώρες. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μέσα στις 5 πρώτες ημέρες της θεραπείας. Η φαρμακολογική δράση οφείλεται στο γονικό φάρμακο. Οι κύριοι μεταβολίτες που ανευρίσκονται στην κυκλοφορία δεν έχουν ανιχνεύσιμη ως προς την COX-1 ή COX-2 ανασταλτική δράση.

Ο μεταβολισμός της celecoxib επιτυγχάνεται πρωτίστως μέσω του κυτοχρώματος P450 CYP2C9. Τρεις μεταβολίτες, αδρανείς ως οι αναστολείς COX-1 ή COX-2 ανιχνεύθηκαν στο ανθρώπινο πλάσμα, δηλαδή πρωτογενής αλκοόλη, το αντίστοιχο καρβοξυλικό οξύ και το συζευγμένο γλυκονουρίδιό του. Η δραστηριότητα κυτοχρώματος P450 CYP2C9 μειώνεται στα άτομα με γενετικούς πολυμορφισμούς που οδήγησαν σε μειωμένη ενζυματική δραστηριότητα, όπως αυτοί οι ομόζυγοι για τον CYP2C9*3 πολυμορφισμό.

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη της celecoxib 200 mg, χορηγούμενη μία φορά ημερησίως σε υγιείς εθελοντές με γονότυπο είτε CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, η μέση C_{max} και AUC 0-24 της celecoxib την ημέρα 7 ήταν περίπου 4πλάσια και 7πλάσια αντιστοίχως, σε ασθενείς με γονότυπο CYP2C9*3/*3 συγκριτικά με άλλους γονότυπους. Σε τρεις ξεχωριστές μελέτες μίας δόσης, που περιελάμβαναν συνολικά 5 ασθενείς με γονότυπο CYP2C9*3/*3, μία δόση AUC 0-24 αυξήθηκε περίπου στο τριπλάσιο συγκριτικά με τους φυσιολογικούς μεταβολιστές. Εκτιμάται ότι η συχνότητα του ομόζυγου *3/*3 γονότυπου είναι 0,3-1,0% μεταξύ διαφορετικών φυλετικών ομάδων.

Η celecoxib πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που είναι γνωστοί ή ύποπτοι για ανεπαρκές μεταβολισμό του CYP2C9 βάσει προηγούμενου ιστορικού/εμπειρίας με άλλα υποστρώματα του CYP2C9 (βλέπε Παράγραφο 4.2).

Καμία κλινικά σημαντική διαφορά δεν βρέθηκε στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της celecoxib ανάμεσα σε Αфро-Αμερικανούς και Καυκάσιους. Η συγκέντρωση πλάσματος της celecoxib είναι περίπου 100% αυξημένη σε ηλικιωμένες γυναίκες (≥65 ετών).

Ασθενείς με ήπιας βαρύτητας ηπατική ανεπάρκεια παρουσίασαν μία μέση ποσοστιαία αύξηση της C_{max} και της AUC της celecoxib ίση με 53% και 26% αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Σε δόσεις 200 mg ημερησίως οι αντίστοιχες τιμές σε άτομα με μέτριας βαρύτητας ηπατική ανεπάρκεια ήταν 41% και 146% αντίστοιχα. Η ικανότητα μεταβολισμού του φαρμάκου από ασθενείς με ήπιας έως μέτριας βαρύτητας ηπατική ανεπάρκεια συσχετιζόταν καλύτερα με τις τιμές της λευκωματίνης του ορού τους. Σε ασθενείς με Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση και μέτριας βαρύτητας ηπατική ανεπάρκεια (λευκωματίνη ορού 25-35 g/l), η συνιστώμενη ημερήσια δόση της celecoxib θα πρέπει να μειωθεί κατά 50%.

Δεν έχουν μελετηθεί ασθενείς με βαριάς μορφής ηπατική ανεπάρκεια (λευκωματίνη ορού <25 g/l), κατά συνέπεια η celecoxib αντενδείκνυται σε αυτή την ομάδα των ασθενών.

Η φαρμακοκινητική της celecoxib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, αλλά είναι απίθανο να παρουσιάζει αξιόλογη μεταβολή στους ασθενείς αυτούς δεδομένου ότι απομακρύνεται κυρίως με ηπατικό μεταβολισμό. Η εμπειρία με σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια είναι περιορισμένη, συνεπώς, συνιστάται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια. Η χρήση του φαρμάκου αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Συνήθεις μελέτες εμβρυοτοξικότητας απεκάλυψαν την εμφάνιση δόσοεξαρτώμενων συμβαμάτων διαφραγματοκήλης σε εμβρυα αρουραίων και δυσπλασίες του καρδιαγγειακού συστήματος σε έμβρυα κουνελιών μετά από συστηματικές εκθέσεις στο ελεύθερο κλάσμα του φαρμάκου στο πλάσμα, σε δόσεις περίπου 3 φορές υψηλότερες (αρουραίοι) ή 2 φορές υψηλότερες (κουνέλια) από εκείνες που επιτυγχάνονται μετά τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση στον άνθρωπο (800 mg). Διαφραγματοκήλη παρατηρήθηκε επίσης σε μία μελέτη περιγεννητικής- μεταγεννητικής τοξικότητας σε αρουραίους, που περιελάμβανε και έκθεση στο φάρμακο κατά την περίοδο της οργανογένεσης. Στην τελευταία αυτή μελέτη, και στη χαμηλότερη συστηματική έκθεση στο φάρμακο, κατά την οποία παρουσιάστηκε η παραπάνω ανωμαλία σε ένα μόνο πειραματόζωο, το υπολογιζόμενο περιθώριο σε σχέση με την προτεινόμενη ημερήσια δόση στον άνθρωπο ήταν 2 φορές περισσότερο από την συνιστώμενη ημερήσια δόση για τον άνθρωπο (800 mg).

Στα πειραματόζωα, η έκθεση στη celecoxib κατά την αρχική περίοδο ανάπτυξης του εμβρύου, είχε ως αποτέλεσμα την απώλεια αυτού κατά την προ και την μετά την εμφύτευση περίοδο. Οι επιδράσεις αυτές είναι αναμενόμενες μετά την αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών.

Η celecoxib απεκκρίνεται στο γάλα αρουραίων. Σε μία περιγεννητική-μεταγεννητική μελέτη σε αρουραίους παρατηρήθηκε τοξικότητα επί των νεαρών ζώων.

Σε μια μελέτη τοξικότητας διάρκειας 2 ετών, παρατηρήθηκε αύξηση της μη επινεφριδικής

θρόμβωσης σε αρσενικούς αρουραίους σε υψηλές δόσεις .

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Τα καψάκια περιέχουν:

Λακτόζη μονοϋδρική
Νάτριο λαουρυλοθειϊκό,
Ποβιδόνη K30,
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη,
Μαγνήσιο στεατικό

Το περίβλημα των καψακίων περιέχει:

Ζελατίνη,
Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Η μελάνη εκτύπωσης περιέχει:

Κόμμεα λάκκας,
Προπυλενογλυκόλη,
Σιδήρου οξείδιο (E172)
Κυανό FCF E133

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 30° C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αδιαφανή PVC/Aclar/Αλουμινόφυλλο.
Συσκευασία των 10 ή 60 καψακίων.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/259/005-006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

17 Οκτωβρίου 2003/17 Οκτωβρίου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

**A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ
ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

B. ΟΡΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

**Γ. ΕΙΔΙΚΕΣ ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ
ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Επωνυμία και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

• ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Δεν εφαρμόζεται.

• ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ

Σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να διασφαλίσει ότι το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως περιγράφεται στην έκδοση 2.0 που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.1 της Αίτησης για χορήγηση Άδειας Κυκλοφορίας, έχει εγκατασταθεί και είναι σε λειτουργία πριν και κατά το διάστημα που το προϊόν είναι στην αγορά.

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου

Ο ΚΑΚ δεσμεύεται να πραγματοποιήσει τις μελέτες και τις επιπρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης όπως αναφέρονται στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης που συμφωνήθηκε στην έκδοση με ημερομηνία 28 Φεβρουαρίου 2005, του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου (Risk Management Plan, RMP), το οποίο παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2 της Αίτησης για χορήγηση Άδειας Κυκλοφορίας καθώς και οποιεσδήποτε επακόλουθες επικαιροποιήσεις του RMP όπως συμφωνήθηκαν από τη CHMP.

Σύμφωνα με την Οδηγία της CHMP που αφορά τα Συστήματα Διαχείρισης Κινδύνου για τα φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση, το αναθεωρημένο RMP θα πρέπει να κατατεθεί ταυτόχρονα με την επόμενη Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης για την Ασφάλεια (ΕΠΠΑ).

Επιπρόσθετα, ένα αναθεωρημένο RMP θα πρέπει να κατατεθεί:

- Όταν ληφθούν νέες πληροφορίες οι οποίες ενδεχομένως έχουν επίπτωση στις τρέχουσες Προδιαγραφές Ασφάλειας, το Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης ή τις δραστηριότητες ελαχιστοποίησης του κινδύνου
- Μέσα σε 60 ημέρες μετά από την πρόσβαση σε σημαντικά στοιχεία (που αφορούν στην φαρμακοεπαγρύπνηση ή την ελαχιστοποίηση του κινδύνου)
- Κατόπιν αιτήματος του EMA.

ΕΠΠΑ

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα συνεχίσει να καταθέτει τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑΣ) σε ετήσια βάση.

Γ. ΟΙ ΕΙΔΙΚΕΣ ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας θα ολοκληρώσει, εντός του καθοριζόμενου χρονοδιαγράμματος, το κατωτέρω πρόγραμμα μελετών, τα αποτελέσματα των οποίων θα αποτελέσουν τη βάση της ετήσιας επανεκτίμησης της σχέσης ωφέλειας/κινδύνου.

Κλινικές πτυχές

Ο ΚΑΚ δεσμεύτηκε κατά το παρελθόν να διεξάγει μία Μελέτη Φάσης III, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο με celecoxib σε ασθενείς με θετικό γονότυπο με Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση (FAP) (CHIP μελέτη, Πρωτόκολλο A3191193), προκειμένου να παραχθούν περισσότερα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

Ο ΚΑΚ θα υποβάλει μία έκθεση για την πορεία της μελέτης CHIP, συμπεριλαμβανομένης μίας επικαιροποίησης των δεδομένων ασφαλείας κατά την 8^η ετήσια επανεκτίμηση και θα υποβάλει μία πλήρη έκθεση της μελέτης, όταν η μελέτη ολοκληρωθεί και όταν η έκθεση θα είναι διαθέσιμη. Η έκθεση για την πορεία της μελέτης θα περιλαμβάνει πλήρη τεκμηρίωση των προσπαθειών για επίτευξη του στόχου για ετήσια στρατολόγηση: αναμένεται ένας αυξημένος αριθμός 30 ασθενών/χρόνο.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί - 200 mg καψάκια (διαφανής, αδιαφανής κυψέλη)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Onsenal 200 mg σκληρά καψάκια
Celecoxib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 200 mg celecoxib

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Λακτόζη
Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Διατηρείται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/259/001, 002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Onsenal 200 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί - 200 mg καψάκια (διαφανής, αδιαφανής κυψέλη)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Onsenal 200 mg σκληρά καψάκια
Celecoxib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 200 mg celecoxib

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Λακτόζη
Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Διατηρείται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/259/003, 004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Onsenal 200 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Onsenal 200 mg καψάκια
Celecoxib

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί - 400 mg σκληρά καψάκια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Onsenal 400 mg σκληρά καψάκια
Celecoxib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 400 mg celecoxib

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Λακτόζη.
Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΔΕΛΤΑ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Διατηρείται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/259/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Onsenal 400 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί - 400 mg σκληρά καψάκια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Onsenal 400 mg σκληρά καψάκια
Celecoxib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 400 mg celecoxib

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Λακτόζη.
Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Διατηρείται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/259/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Onsenal 400 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Onsenal 400 mg καψάκια
Celecoxib

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Onsenal 200 mg σκληρά καψάκια celecoxib

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Onsenal και ποιά είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Onsenal
3. Πώς να πάρετε το Onsenal
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Onsenal
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ONSENAL ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Onsenal ανήκει στην ομάδα των φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της κυκλο-οξυγενάσης - 2 (COX-2).

Η κυκλο-οξυγενάση -2 είναι ένα ένζυμο που αυξάνεται σε περιοχές με φλεγμονή και σε κύτταρα που δεν αυξάνονται φυσιολογικά. Το Onsenal λειτουργεί αναστέλλοντας την COX-2, στην οποία είναι ευαίσθητα τα κύτταρα που βρίσκονται σε διαδικασία διαίρεσης. Ως συνέπεια τα κύτταρα πεθαίνουν.

Το Onsenal χρησιμοποιείται για να μειώσει τον αριθμό των γαστρεντερικών πολυπόδων σε ασθενείς με Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση. Η Οικογενής Αδενωματώδης Πολυποδίαση είναι μια κληρονομική διαταραχή στην οποία το ορθό και το κόλον καλύπτονται με πολλούς πολύποδες που μπορεί να αναπτύξουν κολοορθικό καρκίνο.. Το Onsenal πρέπει να χρησιμοποιείται μαζί με τη συνήθη αγωγή για ασθενείς με Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση, όπως η εγχείρηση και η ενδοσκοπική παρακολούθηση.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ ONSENAL

Μην πάρετε το ONSENAL

- εάν είχατε αλλεργική αντίδραση σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του Onsenal
- αν είχατε αλλεργική αντίδραση σε ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται "σουλφοναμίδες". Αυτά περιλαμβάνουν διάφορα αντιβιοτικά (Bactrim και Septra χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με σουλφομεθοξαζόλη και τριμεθοπρίμη), τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να θεραπεύσουν λοιμώξεις
- εάν έχετε έλκος στομάχου ή δωδεκαδακτύλου ή αιμορραγία στο στομάχι ή στο έντερο
- εάν έπεται από λήψη ασπιρίνης ή άλλου αντιφλεγμονώδους φαρμάκου, είχατε ρινικό πολύποδα ή σοβαρή ρινική συμφόρηση ή οποιαδήποτε αλλεργική αντίδραση όπως δερματικό εξάνθημα με κνησμό, οίδημα, δυσκολίες στην αναπνοή ή συριγμό
- γυναίκες με ενδεχόμενο κύησης εκτός κι αν χρησιμοποιούν επαρκή μέθοδο αντισύλληψης
- εάν θηλάζετε

- εάν έχετε φλεγμονή του παχέος εντέρου (ελκώδης κολίτιδα) ή του γαστρεντερικού σωλήνα (νόσος του Crohn)
- εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο
- εάν έχετε σοβαρή νεφρική νόσο
- εάν έχετε καρδιακή ανεπάρκεια/διαγνωσμένη καρδιοπάθεια και/ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο π.χ. εάν είχατε υποστεί καρδιακή προσβολή ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (TIA), θρόμβους στα αιμοφόρα αγγεία, στην καρδιά ή στον εγκέφαλο ή χειρουργική επέμβαση για τον καθαρισμό ή την παράκαμψη των θρομβώσεων. Ή ακόμα εάν έχετε ή είχατε προβλήματα με την κυκλοφορία του αίματος (περιφερική αρτηριοπάθεια) ή εάν είχατε υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση στις αρτηρίες των ποδιών σας.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το ONSENAL

Μερικά άτομα χρειάζονται ιδιαίτερη προσοχή από τον γιατρό τους όταν παίρνουν Onsenal.

Βεβαιωθείτε ότι ο γιατρός σας γνωρίζει πριν πάρετε Onsenal:

- εάν έχετε καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιακής νόσου όπως υψηλή αρτηριακή πίεση, διαβήτη, υψηλή χοληστερόλη ή εάν καπνίζετε θα πρέπει να συζητήσετε με το γιατρό σας για το εάν το Onsenal είναι κατάλληλο για εσάς
- εάν είχατε έλκος στομάχου ή δωδεκαδακτύλου ή αιμορραγία στο στομάχι ή στο έντερο
- εάν η καρδιά, το συκώτι ή οι νεφροί σας δε λειτουργούν καλά, ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθεί τακτικά
- εάν έχετε κατακράτηση υγρών (όπως πρησμένους αστραγάλους ή πόδια)
- εάν έχετε αφυδάτωση, για παράδειγμα από εμέτους ή διάρροια ή εάν λαμβάνετε διουρητική θεραπεία (υδατοδιαλυτά δισκία)
- εάν είχατε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση ή μία σοβαρή δερματική αντίδραση σε οποιοδήποτε από τα φάρμακα
- εάν παίρνετε ακετυλοσαλικυλικό οξύ
- εάν παίρνετε αντιπηκτικά
- εάν έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα
- εάν λαμβάνετε θεραπεία για κάποια λοίμωξη, επειδή το Onsenal μπορεί να καλύψει τα σημάδια της λοίμωξης
- εάν είστε άνω των 65 ετών ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθεί τακτικά.

Όπως με όλα τα μη στεροειδή, αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) Για παράδειγμα ιμπουπροφένη ή δικλοφενάκη), αυτό το φάρμακο μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης και επομένως ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει να παρακολουθεί την αρτηριακή σας πίεση σε τακτική βάση.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Πριν αρχίσετε να παίρνετε Onsenal βεβαιωθείτε ότι ο γιατρός σας γνωρίζει αν παίρνετε:

- Αναστολείς MEA ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (χρησιμοποιούνται για υψηλή αρτηριακή πίεση και καρδιακή ανεπάρκεια)
- Ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή άλλα αντιφλεγμονώδη φάρμακα
Κυκλοσπορίνη και τακρόλμους (χρησιμοποιούνται για καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος, π.χ. μετά από μεταμόσχευση)
- Δεξτρομεθορφάνη (χρησιμοποιείται ως αντιβηχικό σε σιρόπια κατά του βήχα)
- Διουρητικά (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της κατακράτησης υγρών)
- Φλουκοναζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιάσεων)
- Λίθιο (χρησιμοποιείται για θεραπεία της κατάθλιψης)
- Ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων)
- Βαρφαρίνη (χρησιμοποιείται για την παρεμπόδιση της πήξης του αίματος) ή άλλα αντιπηκτικά
- Άλλα φάρμακα για την θεραπεία κατάθλιψης, διαταραχής ύπνου, υψηλής αρτηριακής πίεσης ή μη κανονικού καρδιακού παλμού
- Νευροληπτικά (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων νοητικών διαταραχών)

- Μεθοτρεξάτη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της ψωρίασης και της λευχαιμίας)
- Καρβαμεζαπίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία επιληψίας/επιληπτικών κρίσεων και ορισμένων διαταραχών ύπνου)
- Βαρβιτουρικά (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία επιληψίας/ επιληπτικών κρίσεων και ορισμένων διαταραχών ύπνου).

Το Onsenal μπορεί να ληφθεί με χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (ασπιρίνη). Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε και τα δύο φάρμακα μαζί.

Λήψη του ONSENAL με τροφές και ποτά

Μπορείτε να παίρνετε το Onsenal με ή χωρίς φαγητό.

Κύηση και θηλασμός

Δεν πρέπει να πάρετε το Onsenal εάν είστε έγκυος ή αν ενδέχεται να συλλάβετε.

Δεν πρέπει να πάρετε το Onsenal αν θηλάζετε.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Αν νιώθετε ζαλάδα ή κόπωση, αφού έχετε πάρει Onsenal, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα μέχρι να νιώσετε πάλι φυσιολογικά.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Onsenal:

Το Onsenal περιέχει λακτόζη (έναν τύπο σακχάρου). Εάν ο γιατρός σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ ONSENAL

Να παίρνετε πάντοτε το Onsenal αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Η συνήθης δόση είναι 400 mg δύο φορές την ημέρα. Συνήθως θα παίρνετε δύο καψάκια 200 mg δύο φορές την ημέρα.

Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 800 mg.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση ONSENAL από την κανονική

Αν κατά λάθος πάρετε πολλά καψάκια, πείτε το στο γιατρό ή στο φαρμακοποιό σας το συντομότερο δυνατόν.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το ONSENAL

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τις δόσεις που ξεχάσατε.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το ONSENAL μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με αρθρίτιδα, οι οποίοι έλαβαν φάρμακα με το ίδιο δραστικό συστατικό με το Onsenal

ΙΣΤΑΜΑΤΗΣΤΕ ΝΑ ΠΑΙΡΝΕΤΕ ΤΑ ΚΑΨΑΚΙΑ ΚΑΙ ΕΝΗΜΕΡΩΣΤΕ ΤΟ ΓΙΑΤΡΟ ΣΑΣ ΑΜΕΣΩΣ

- Εάν έχετε αλλεργική αντίδραση όπως δερματικό εξάνθημα, οίδημα (πρήξιμο) στο πρόσωπο, συριγμό ή δυσκολία στην αναπνοή

- Εάν έχετε καρδιακά προβλήματα όπως πόνο στο στήθος
- Εάν έχετε ηπατική ανεπάρκεια [συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ναυτία (τάση προς έμετο), διάρροια, ίκτερο (το δέρμα σας ή το λευκό των ματιών σας φαίνονται κίτρινα)]
- Εάν έχετε φλύκταινες ή απολέπιση στο δέρμα
- Εάν έχετε έντονο πόνο στο στομάχι ή οποιαδήποτε ένδειξη αιμορραγίας στο στομάχι ή στο έντερο, όπως κενώσεις που έχουν έντονο μαύρο χρώμα ή κηλίδες αίματος ή έμετ με αίμα.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 άτομο στα 100, παρατίθενται παρακάτω

- Κατακράτηση υγρών με οίδημα στους αστραγάλους, στα πόδια και/ή χέρια
- Ουρολοιμώξη
- Παραρρινοκολπίτιδα (φλεγμονή, λοίμωξη, φραγή ή πόνος στους κόλπους της μύτης), βουλωμένη μύτη ή μύτη με καταρροή, πονόλαιμος, βήχας, κρυολόγημα, συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη
- Ζάλη, δυσκολία στον ύπνο
- Πόνος στο στομάχι, διάρροια, δυσπεψία, αυξημένα αέρια
- Δερματικό εξάνθημα, κνησμός (φαγούρα)
- Μυϊκή δυσκαμψία
- Επιδείνωση αλλεργιών που προϋπάρχουν.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 άτομο στα 1000, παρατίθενται παρακάτω

- Καρδιακή ανεπάρκεια, αίσθημα παλμών (αντίληψη του καρδιακού ρυθμού), ταχυπαλμίες
- Επιδείνωση υψηλής αρτηριακής πίεσης που προϋπάρχει
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα σε αιματολογικές εξετάσεις που σχετίζονται με το σπυκώτι
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα σε αιματολογικές εξετάσεις που σχετίζονται με τους νεφρούς
- Αναιμία (μεταβολές στα ερυθροκύτταρα του αίματος, που μπορεί να προκαλέσουν κόπωση ή λαχάνιασμα)
- Άγχος, κατάθλιψη, αίσθημα κούρασης, υπνηλία, αισθήματα μυρμηκίασης
- Υψηλά επίπεδα καλίου στα αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων [μπορεί να προκαλέσουν ναυτία (τάση προς έμετο), κόπωση, μυϊκή αδυναμία ή αίσθημα παλμών]
- Διαταραγμένη ή θαμπή όραση, βουητό στα αυτιά, πόνος και πληγές στο στόμα
- Δυσκοιλιότητα, ρέψιμο, φλεγμονή στομάχου (δυσπεψία, πόνος στο στομάχι ή έμετος), επιδείνωση της φλεγμονής στο στομάχι ή το έντερο
- Κράμπες στα πόδια
- Εξάνθημα με αυξημένη φαγούρα (κνίδωση)

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 άτομο στα 10.000, παρατίθενται παρακάτω

- Έλκη (αιμορραγία) στο στομάχι, τον οισοφάγο ή το έντερο ή ρήξη του εντέρου (μπορεί να προκαλέσει πόνο στο στομάχι, πυρετό, ναυτία, έμετο, εντερικό αποκλεισμό), σκουρόχρωμα ή μαύρα κόπρανα, φλεγμονή στον οισοφάγο (μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση), φλεγμονή στο πάγκρεας (μπορεί να οδηγήσει σε πόνο στο στομάχι)
- Μειωμένος αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην προστασία του σώματος από λοιμώξεις) και των αιμοπεταλίων (αυξημένη πιθανότητα αιμορραγίας ή δημιουργίας μελανιάς)
- Δυσκολία στο συντονισμό των μυϊκών κινήσεων
- Αίσθημα σύγχυσης, μεταβολές της αίσθησης της γεύσης
- Αυξημένη ευαισθησία στο φως
- Απώλεια μαλλιών

Επιπρόσθετες ενέργειες αναφέρθηκαν από την πραγματική χρήση του δραστικού συστατικού του Onsenal (από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά). Οι συχνότητες αυτών των αντιδράσεων είναι δύσκολο να καθοριστούν αλλά γενικά θεωρούνται πολύ σπάνιες (επηρεάζουν λιγότερο από 1 άτομο σε κάθε 10.000)

- Αιμορραγία στον εγκέφαλο η οποία προκαλεί το θάνατο

- Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένου του δυνητικά θανατηφόρου αναφυλακτικού σοκ), που μπορεί να προκαλέσουν δερματικό εξάνθημα, πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού, «σφύριγμα» ή δυσκολία στην αναπνοή, δυσκολία στην κατάποση
- Αιμορραγία του στομάχου ή του εντέρου (μπορεί να προκαλέσει κόπρανα που έχουν αίμα ή να προκαλέσει έμετο), φλεγμονή του εντέρου ή του παχέος εντέρου, ναυτία (τάση προς έμετο)
- Σοβαρές δερματικές καταστάσεις, όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson, η αποφολιδωτική δερματίτιδα και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (μπορεί να προκαλέσει εξάνθημα, φουσκάλες ή ξεφλούδισμα του δέρματος)
- Ηπατική ανεπάρκεια, ηπατική κάκωση και σοβαρή ηπατική φλεγμονή (κάποιες φορές θανατηφόρα ή απαιτεί μεταμόσχευση ήπατος).
- Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ναυτία (τάση προς έμετο), διάρροια, ίκτερο, κίτρινο αποχρωματισμό του δέρματος ή των ματιών, σκουρόχρωμα ούρα, κιτρινόχρωμα κόπρανα, τάση αιμορραγίας, φαγούρα ή ρίγη
- Νεφρικά προβλήματα (πιθανώς νεφρική ανεπάρκεια, φλεγμονή των νεφρών)
- Θρόμβος αίματος στα αιμοφόρα αγγεία στους πνεύμονες. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ξαφνική δύσπνοια, οξείς πόνους κατά την αναπνοή ή κυκλοφορική κατάρρευση (σοκάρισμα)
- Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός
- Μηνιγγίτιδα (φλεγμονή της μεμβράνης γύρω από τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό)
- Ψευδαισθήσεις
- Επιδείνωση της επιληψίας (πιθανά πιο συχνές και/ή σοβαρές επιληπτικές κρίσεις)
- Φλεγμονή στα αιμοφόρα αγγεία (μπορεί να προκαλέσει πυρετό, πόνους, πορφυρές κηλίδες στο δέρμα)
- Αποκλεισμός μιας αρτηρίας ή φλέβας στο μάτι, που οδηγεί σε μερική ή πλήρη απώλεια όρασης, φλεγμονή του επιπεφυκότα, μόλυνση στο μάτι, ερυθρότητα στο μάτι, αιμορραγία στο μάτι
- Μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων και των λευκών κυττάρων του αίματος και των αιμοπεταλίων (μπορεί να προκαλέσει αίσθημα κόπωσης, επιρρέπεια στο μελάνιασμα, συχνές αιμορραγίες της μύτης και αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων)
- Θωρακικό άλγος (πόνος στο στήθος)
- Διαταραγμένη αίσθηση όσφρησης
- Δυσχρωματισμός του δέρματος (μελάνιασμα), μυϊκός πόνος και αδυναμία, πόνος στις αρθρώσεις
- Διαταραχές της εμμήνου ρύσης
- Πονοκέφαλος, έξαψη
- Χαμηλά επίπεδα νατρίου στα αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων (μπορεί να προκαλέσουν απώλεια όρεξης, πονοκέφαλο, ναυτία (τάση προς έμετο), μυϊκές κράμπες και αδυναμία).

Σε κλινικές μελέτες κατά τις οποίες το Onsenal χρειάστηκε πάνω από 3 χρόνια για την πρόληψη σποραδικών πολυπόδων στο κόλον παρατηρήθηκαν οι παρακάτω, επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες (οι ανεπιθύμητες ενέργειες με αστερίσκο ήταν πιο συχνές σε αυτές τις μελέτες από ότι στις μελέτες με αρθρίτιδα):

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επηρεάζουν λιγότερα από 1 άτομο στα 10):

- Υψηλή αρτηριακή πίεση*, διάρροια*

Συχνές

- Καρδιακά προβλήματα: καρδιακή προσβολή*, στηθάγχη (πόνος στο στήθος)
- Στομαχικά προβλήματα: ναυτία, κάψιμο στο στομάχι (καούρα), εκκόλπιμα (ένα πρόβλημα με το στομάχι ή το έντερο το οποίο μπορεί να γίνει επώδυνο ή να μολυνθεί), έμετος*, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (μπορεί να περιλαμβάνει πόνο στο στομάχι, διάρροια, δυσπεψία, αέρια)
- Πέτρες στους νεφρούς (που μπορεί να οδηγήσουν σε πόνο στο στομάχι ή στην πλάτη, αίμα στα ούρα), δυσκολία στην ούρηση, αυξημένη κρεατινίνη (αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων σχετιζόμενα με νεφρική λειτουργία)

- Δυσκολία στην αναπνοή
- Μυϊκοί σπασμοί
- Οίδημα (κατακράτηση υγρών που μπορεί να προκαλέσει πρήξιμο)
- Διογκωμένος ή με φλεγμονή προστάτης, αυξημένο προστατικό ειδικό αντογόνο (εργαστηριακή εξέταση)
- Λοιμώξεις διαφόρων τύπων
- Αύξηση βάρους

Όχι συχνές

- Εγκεφαλικό
- Ασταθής στηθάγχη (πόνος στο στήθος), προβλήματα με βαλβίδες, καρδιακό ρυθμό ή σταφανιαίες αρτηρίες ή διογκωμένη καρδιά
- Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (θρόμβος αίματος συνήθως στο πόδι, που μπορεί να προκαλέσει πόνο, πρήξιμο ή κοκκίνισμα της κνήμης ή αναπνευστικά προβλήματα), μελανιά
- Λοίμωξη στο στομάχι (που μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό και έλκη στο στομάχι και στο έντερο), αιμορραγία από αιμορροΐδες, συχνές κενώσεις, ούλα που έχουν πληγές, φλεγμονή ή αιμορραγούν, πληγές στο στόμα
- Κάταγμα των κάτω άκρων, ρήξη τένοντα ή φλεγμονή
- Έρπης ζωστήρας, δερματική μόλυνση, αλλεργική δερματίτιδα (ξηρό εξάνθημα με φαγούρα)
- Αντίληψη αιωρούμενων σωματιδίων («μυγάκια») ή αιμορραγία στο μάτι που προκαλεί θαμπή ή διαταραγμένη όραση, ίλιγος λόγω προβλημάτων του έσω αυτιού, δυσκολία στην ομιλία
- Δυσκολία στον ύπνο, υπερβολική ούρηση κατά την διάρκεια της νύχτας
- Λιπαρά εξογκώματα στο δέρμα ή αλλού, κύστη γαγγλίου (αβλαβή πρηξίματα σε ή γύρω από τις αρθρώσεις και τους τένοντες, στο χέρι ή το πόδι)
- Μη φυσιολογική ή έντονη κολπική αιμορραγία, επώδυνη έμμηνος ρύση, πόνος στους μαστούς, συμπτώματα εμμηνόπαυσης
- Υψηλά επίπεδα νατρίου ή αιμοσφαιρίνης και χαμηλά επίπεδα αιματοκρίτη ή τεστοστερόνης στα αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων
- Μειωμένη ακοή
- Αλλαγές στα αιμοδιαγράμματα (γενική εξέταση αίματος)

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ ONSENAL

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Μη φυλάσσετε τα καψάκια σας σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30⁰ C.

Να μη χρησιμοποιείτε τα καψάκια μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην κυψέλη και στο κουτί. Αν πέρασε η ημερομηνία αυτή για τα καψάκια σας τότε να τα δώσετε στο φαρμακοποιό σας, ο οποίος θα τα αποσύρει με ασφάλεια.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το ONSENAL

- Η δραστική ουσία είναι η celecoxib.
- Τα άλλα συστατικά είναι ζελατίνη, μονοϋδρική λακτόζη, λαουρυλοθειικό νάτριο, ποβιδόνη K30, καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη, στεατικό μαγνήσιο και χρωστικός παράγοντας, διοξείδιο του τιτανίου E171.
- Η μελάνη εκτύπωσης περιέχει επίσης κόμμεα λάκκας, προπυλενογλυκόλη και οξείδιο του σιδήρου E172.

Εμφάνιση του ONSENAL και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα καψάκια είναι λευκά με τυπωμένο το "7767" και το "200" με μελάνι χρυσού χρώματος.

Το Onsenal είναι συσκευασμένο σε κυψέλες και προμηθεύεται σε κουτιά των 10 ή των 60 καψακίων.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ηνωμένο Βασίλειο

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

Belgique / België /Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Pfizer HCP Corporation
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Тел.: +36-1-488-37-00

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Тел.: +420-283-004-111

Malta

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

Danmark

Pfizer ApS
Тlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer BV
Тел: +31 (0)10 406 4301

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Тlf: +47 67 52 61 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800.

Polska

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

España

Pfizer S.A.
Тел: +34 91 490 99 00

Portugal

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

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 70 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +370 52 51 4000

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel.: +386 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel.: +421-2-5941 8500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550-52000

United Kingdom

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304616161

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά τον:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία των «Εξαιρετικών Περιστάσεων».

Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέο πληροφοριακό στοιχείο που θα είναι διαθέσιμο και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα ενημερώνεται αναλόγως.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σε σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Onsenal 400 mg σκληρά καψάκια celecoxib

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Onsenal και ποιά είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Onsenal
3. Πώς να πάρετε το Onsenal
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Onsenal
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ONSENAL ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Onsenal ανήκει στην ομάδα των φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της κυκλο-οξυγενάσης - 2 (COX-2).

Η κυκλο-οξυγενάση -2 είναι ένα ένζυμο που αυξάνεται σε περιοχές με φλεγμονή και σε κύτταρα που δεν αυξάνονται φυσιολογικά. Το Onsenal λειτουργεί αναστέλλοντας την COX-2, στην οποία είναι ευαίσθητα τα κύτταρα που βρίσκονται σε διαδικασία διαίρεσης. Ως συνέπεια τα κύτταρα πεθαίνουν.

Το Onsenal χρησιμοποιείται για να μειώσει τον αριθμό των γαστρεντερικών πολυπόδων σε ασθενείς με Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση. Η Οικογενής Αδενωματώδης Πολυποδίαση είναι μια κληρονομική διαταραχή στην οποία το ορθό και το κόλον καλύπτονται με πολλούς πολύποδες που μπορεί να αναπτύξουν κολοορθικό καρκίνο. Το Onsenal πρέπει να χρησιμοποιείται μαζί με τη συνήθη αγωγή για ασθενείς με Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση, όπως η εγχείρηση και η ενδοσκοπική παρακολούθηση.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ ONSENAL

Μην πάρετε το ONSENAL

- εάν είχατε αλλεργική αντίδραση σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του Onsenal
- αν είχατε αλλεργική αντίδραση σε ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται "σουλφοναμίδες". Αυτά περιλαμβάνουν διάφορα αντιβιοτικά (Bactrim και Septra χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με σουλφομεθοξαζόλη και τριμεθοπρίμη), τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να θεραπεύσουν λοιμώξεις.
- εάν έχετε έλκος στομάχου ή δωδεκαδακτύλου ή αιμορραγία στο στομάχι ή στο έντερο
- εάν έπεται από λήψη ασπιρίνης ή άλλου αντιφλεγμονώδους φαρμάκου, είχατε ρινικό πολύποδα ή σοβαρή ρινική συμφόρηση ή οποιαδήποτε αλλεργική αντίδραση όπως δερματικό εξάνθημα με κνησμό, οίδημα, δυσκολίες στην αναπνοή ή συριγμό
- γυναίκες με ενδεχόμενο κυήσεως εκτός κι αν χρησιμοποιούν επαρκή μέθοδο αντισύλληψης
- εάν θηλάζετε

- εάν έχετε φλεγμονή του παχέος εντέρου (ελκώδης κολίτιδα) ή του γαστρεντερικού σωλήνα (νόσος του Crohn)
- εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο
- εάν έχετε σοβαρή νεφρική νόσο
- εάν έχετε καρδιακή ανεπάρκεια, εάν έχετε διαγνωσμένη καρδιοπάθεια και/ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο π.χ. εάν είχατε υποστεί καρδιακή προσβολή ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ), θρόμβους στα αιμοφόρα αγγεία, στην καρδιά ή στον εγκέφαλο ή χειρουργική επέμβαση για τον καθαρισμό ή την παράκαμψη των θρομβώσεων. Ή ακόμα εάν έχετε ή είχατε προβλήματα με την κυκλοφορία του αίματος (περιφερική αρτηριοπάθεια) ή εάν είχατε υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση στις αρτηρίες των ποδιών σας.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το ONSENAL.

- Μερικά άτομα χρειάζονται ιδιαίτερη προσοχή από τον γιατρό τους όταν παίρνουν Onsenal. Βεβαιωθείτε ότι ο γιατρός σας γνωρίζει πριν πάρετε Onsenal:
- εάν έχετε καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιακής νόσου όπως υψηλή αρτηριακή πίεση, διαβήτη, υψηλή χοληστερόλη ή εάν καπνίζετε θα πρέπει να συζητήσετε με το γιατρό σας για το εάν το Onsenal είναι κατάλληλο για εσάς
- εάν είχατε έλκος στομάχου ή δωδεκαδακτύλου ή αιμορραγία στο στομάχι ή στο έντερο
- εάν η καρδιά, το συκώτι ή οι νεφροί σας δε λειτουργούν καλά, ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθεί τακτικά
- εάν έχετε κατακράτηση υγρών (όπως πρησμένους αστραγάλους ή πόδια)
- εάν έχετε αφυδάτωση, για παράδειγμα από εμέτους ή διάρροια ή εάν λαμβάνετε διουρητική θεραπεία (υδατοδιαλυτά δισκία)
- εάν είχατε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση ή μία σοβαρή δερματική αντίδραση σε οποιοδήποτε από τα φάρμακα
- εάν παίρνετε ακετυλοσαλικυλικό οξύ
- εάν παίρνετε αντιπηκτικά
- εάν έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα
- εάν λαμβάνετε θεραπεία για κάποια λοίμωξη, επειδή το Onsenal μπορεί να καλύψει τα σημάδια της λοίμωξης
- εάν είστε άνω των 65 ετών ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθεί τακτικά

Όπως με όλα τα μη στεροειδή, αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) Για παράδειγμα ιμπουπροφένη ή δικλοφενάκη), αυτό το φάρμακο μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης και επομένως ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει να παρακολουθεί την αρτηριακή σας πίεση σε τακτική βάση.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλούμε ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή.

Πριν αρχίσετε να παίρνετε Onsenal βεβαιωθείτε ότι ο γιατρός σας γνωρίζει αν παίρνετε:

- Αναστολείς MEA ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (χρησιμοποιούνται για υψηλή αρτηριακή πίεση και καρδιακή ανεπάρκεια)
- Ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή άλλα αντιφλεγμονώδη φάρμακα
Κυκλοσπορίνη και τακρόλμους (χρησιμοποιούνται για καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος, π.χ. μετά από μεταμόσχευση)
- Δεξτρομεθορφάνη (χρησιμοποιείται ως αντιβηχικό σε σιρόπια κατά του βήχα)
- Διουρητικά (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της κατακράτησης υγρών)
- Φλουκοναζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιάσεων)
- Λίθιο (χρησιμοποιείται για θεραπεία της κατάθλιψης)
- Ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριδιακών λοιμώξεων)
- Βαρφαρίνη (χρησιμοποιείται για την παρεμπόδιση της πήξης του αίματος) ή άλλα αντιπηκτικά
- Άλλα φάρμακα για την θεραπεία κατάθλιψης, διαταραχής ύπνου, υψηλής αρτηριακής πίεσης ή μη κανονικού καρδιακού παλμού
- Νευροληπτικά (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων νοητικών διαταραχών)

- Μεθοτρεξάτη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της ψωρίασης και της λευκαϊμίας)
- Καρβαμεζαπίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία επιληψίας/επιληπτικών κρίσεων και ορισμένων διαταραχών ύπνου)
- Βαρβιτουρικά (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία επιληψίας/ επιληπτικών κρίσεων και ορισμένων διαταραχών ύπνου).

Το Onsenal μπορεί να ληφθεί με χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (ασπιρίνη). Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε και τα δύο φάρμακα μαζί.

Λήψη του ONSENAL με τροφές και ποτά

Μπορείτε να παίρνετε το Onsenal με ή χωρίς φαγητό.

Κύηση και θηλασμός

Δεν πρέπει να πάρετε το Onsenal εάν είστε έγκυος ή αν ενδέχεται να συλλάβετε.

Δεν πρέπει να πάρετε το Onsenal αν θηλάζετε.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Αν νιώθετε ζαλάδα ή κόπωση, αφού έχετε πάρει Onsenal, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα μέχρι να νιώσετε πάλι φυσιολογικά.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Onsenal:

Το Onsenal περιέχει λακτόζη (έναν τύπο σακχάρου). Εάν ο γιατρός σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ ONSENAL

Να παίρνετε πάντοτε το Onsenal αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Η συνήθης δόση είναι 400 mg δύο φορές την ημέρα. Συνήθως θα παίρνετε ένα καψάκιο 400 mg δύο φορές την ημέρα.

Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 800 mg.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση ONSENAL από την κανονική

Αν κατά λάθος πάρετε πολλά καψάκια, πείτε το στο γιατρό ή στο φαρμακοποιό σας το συντομότερο δυνατόν.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το ONSENAL

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τις δόσεις που ξεχάσατε.

4. ΗΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το ONSENAL μπορεί να έχει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με αρθρίτιδα, οι οποίοι έλαβαν φάρμακα με το ίδιο δραστικό συστατικό με το Onsenal:

Σταματήστε να παίρνετε τα καψάκια και ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως

- Εάν έχετε αλλεργική αντίδραση όπως δερματικό εξάνθημα, οίδημα (πρήξιμο) στο πρόσωπο, συριγμό ή δυσκολία στην αναπνοή
- Εάν έχετε καρδιακά προβλήματα όπως πόνος στο στήθος
- Εάν έχετε ηπατική ανεπάρκεια (συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ναυτία (τάση προς έμετο), διάρροια, ίκτερο (το δέρμα σας ή το λευκό των ματιών σας φαίνονται κίτρινα)
- Εάν έχετε φλύκταινες ή απολέπιση στο δέρμα
- Εάν έχετε έντονο πόνο στο στομάχι ή οποιαδήποτε ένδειξη αιμορραγίας στο στομάχι ή στο έντερο, όπως κενώσεις που έχουν έντονο μαύρο χρώμα ή κηλίδες αίματος ή έμετ με αίμα

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 άτομο στα 100, παρατίθενται παρακάτω

- Κατακράτηση υγρών με οίδημα στους αστραγάλους, στα πόδια και/ή χέρια
- Ουρολοιμώξη
- Παραρρινοκολπίτιδα (φλεγμονή, λοίμωξη, φραγή ή πόνος στους κόλπους της μύτης), βουλωμένη μύτη ή μύτη με καταρροή, πονόλαιμος, βήχας, κρυολόγημα, συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη
- Ζάλη, δυσκολία στον ύπνο
- Πόνος στο στομάχι, διάρροια, δυσπεψία, αυξημένα αέρια
- Δερματικό εξάνθημα, κνησμός (φαγούρα)
- Μυϊκή δυσκαμψία
- Επιδείνωση αλλεργιών που προϋπάρχουν

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 άτομο στα 1000, παρατίθενται παρακάτω

- Καρδιακή ανεπάρκεια, αίσθημα παλμών (αντίληψη του καρδιακού ρυθμού), ταχυπαλμίες
- Επιδείνωση υψηλής αρτηριακής πίεσης που προϋπάρχει
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα σε αιματολογικές εξετάσεις που σχετίζονται με το συκώτι
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα σε αιματολογικές εξετάσεις που σχετίζονται με τους νεφρούς
- Αναιμία (μεταβολές στα ερυθροκύτταρα του αίματος, που μπορεί να προκαλέσουν κόπωση ή λαχάνιασμα)
- Άγχος, κατάθλιψη, αίσθημα κόπωσης, υπνηλία, αισθήματα μυρμηκίασης
- Υψηλά επίπεδα καλίου στα αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων (μπορεί να προκαλέσουν ναυτία (τάση προς έμετο), κόπωση, μυϊκή αδυναμία ή αίσθημα παλμών)
- Διαταραγμένη ή θαμπή όραση, βουητό στα αυτιά, πόνος και πληγές στο στόμα
- Δυσκοιλιότητα, ρέψιμο, φλεγμονή στομάχου (δυσπεψία, πόνος στο στομάχι ή έμετος), επιδείνωση της φλεγμονής στο στομάχι ή το έντερο
- Κράμπες στα πόδια
- Εξάνθημα με αυξημένη φαγούρα (κνίδωση)

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 άτομο στα 10.000, παρατίθενται παρακάτω

- Έλκη (αιμορραγία) στο στομάχι, τον οισοφάγο ή το έντερο ή ρήξη του εντέρου (μπορεί να προκαλέσει πόνο στο στομάχι, πυρετό, ναυτία, έμετο, εντερικό αποκλεισμό), σκουρόχρωμα ή μαύρα κόπρανα, φλεγμονή στον οισοφάγο (μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση), φλεγμονή στο πάγκρεας (μπορεί να οδηγήσει σε πόνο στο στομάχι)
- Μειωμένος αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην προστασία του σώματος από λοιμώξεις) και των αιμοπεταλίων (αυξημένη πιθανότητα αιμορραγίας ή δημιουργίας μελανιάς)
- Δυσκολία στο συντονισμό των μυϊκών κινήσεων
- Αίσθημα σύγχυσης, μεταβολές της αίσθησης της γεύσης
- Αυξημένη ευαισθησία στο φως
- Απώλεια μαλλιών

Επιπρόσθετες ενέργειες αναφέρθηκαν από την πραγματική χρήση του δραστικού συστατικού του Onsenal (από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά). Οι συχνότητες

αυτών των αντιδράσεων είναι δύσκολο να καθοριστούν αλλά γενικά θεωρούνται πολύ σπάνιες (επηρεάζουν λιγότερο από 1 άτομο σε κάθε 10.000)

- Αιμορραγία στον εγκέφαλο η οποία προκαλεί το θάνατο
- Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένου του δυνητικά θανατηφόρου αναφυλακτικού σοκ), που μπορεί να προκαλέσουν δερματικό εξάνθημα, πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού, «σφύριγμα» ή δυσκολία στην αναπνοή, δυσκολία στην κατάποση
- Αιμορραγία του στομάχου ή του εντέρου (μπορεί να προκαλέσει κόπρανα που έχουν αίμα ή να προκαλέσει έμετο), φλεγμονή του εντέρου ή του παχέος εντέρου, ναυτία (τάση προς έμετο)
- Σοβαρές δερματικές καταστάσεις, όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson, η αποφολιδωτική δερματίτιδα και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (μπορεί να προκαλέσει εξάνθημα, φουσκάλες ή ξεφλούδισμα του δέρματος)
- Ηπατική ανεπάρκεια, ηπατική κάκωση και σοβαρή ηπατική φλεγμονή (κάποιες φορές θανατηφόρα ή απαιτεί μεταμόσχευση ήπατος). Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ναυτία (τάση προς έμετο), διάρροια, ίκτερο, κίτρινο αποχρωματισμό του δέρματος ή των ματιών, σκουρόχρωμα ούρα, κιτρινόχρωα κόπρανα, τάση αιμορραγίας, φαγούρα ή κίση
- Νεφρικά προβλήματα (πιθανώς νεφρική ανεπάρκεια, φλεγμονή των νεφρών)
- Θρόμβος αίματος στα αιμοφόρα αγγεία στους πνεύμονες. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ξαφνική δύσπνοια, οξείς πόνους κατά την αναπνοή ή κυκλοφορική κατάρρευση (σοκάρισμα)
- Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός
- Μηνιγγίτιδα (φλεγμονή της μεμβράνης γύρω από τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό)
- Ψευδαισθήσεις
- Επιδείνωση της επιληψίας (πιθανά πιο συχνές και/ή σοβαρές επιληπτικές κρίσεις)
- Φλεγμονή στα αιμοφόρα αγγεία (μπορεί να προκαλέσει πυρετό, πόνους, πορφυρές κηλίδες στο δέρμα)
- Αποκλεισμός μιας αρτηρίας ή φλέβας στο μάτι, που οδηγεί σε μερική ή πλήρη απώλεια όρασης, φλεγμονή του επιπεφυκότα, μόλυνση στο μάτι, ερυθρότητα στο μάτι, αιμορραγία στο μάτι
- Μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων και των λευκών κυττάρων του αίματος και των αιμοπεταλίων (μπορεί να προκαλέσει αίσθημα κούρασης, επιρρέπεια στο μελάνιασμα, συχνές αιμορραγίες της μύτης και αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων)
- Θωρακικό άλγος (πόνος στο στήθος)
- Διαταραγμένη αίσθηση όσφρησης
- Δυσχρωματισμός του δέρματος (μελάνιασμα), μυϊκός πόνος και αδυναμία, πόνος στις αρθρώσεις
- Διαταραχές της εμμήνου ρύσης
- Πονοκέφαλος, έμετος
- Χαμηλά επίπεδα νατρίου στα αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων (μπορεί να προκαλέσουν απώλεια όρεξης, πονοκέφαλο, ναυτία (τάση προς έμετο), μυϊκές κράμπες και αδυναμία).

Σε κλινικές μελέτες κατά τις οποίες το Onsenal χρειάστηκε πάνω από 3 χρόνια για την πρόληψη σποραδικών πολυπόδων στο κόλον παρατηρήθηκαν οι παρακάτω, επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες (οι ανεπιθύμητες ενέργειες με αστερίσκο ήταν πιο συχνές σε αυτές τις μελέτες από ότι στις μελέτες με αρθρίτιδα):

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επηρεάζουν λιγότερα από 1 άτομο στα 10):

- Υψηλή αρτηριακή πίεση*, διάρροια*

Συχνές

- Καρδιακά προβλήματα: καρδιακή προσβολή*, στηθάγχη (πόνος στο στήθος)
- Στομαχικά προβλήματα: ναυτία, κάψιμο στο στομάχι (καούρα), εκκόλπιμα (ένα πρόβλημα με το στομάχι ή το έντερο το οποίο μπορεί να γίνει επώδυνο ή να μολυνθεί), έμετος*, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (μπορεί να περιλαμβάνει πόνο στο στομάχι, διάρροια, δυσπεψία, αέρια)

- Πέτρες στους νεφρούς (που μπορεί να οδηγήσουν σε πόνο στο στομάχι ή στην πλάτη, αίμα στα ούρα), δυσκολία στην ούρηση, αυξημένη κρεατινίνη (αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων σχετιζόμενα με νεφρική λειτουργία)
- Δυσκολία στην αναπνοή
- Μυϊκοί σπασμοί
- Οίδημα (κατακράτηση υγρών που μπορεί να προκαλέσει πρήξιμο)
- Διογκωμένος ή με φλεγμονή προστάτης, αυξημένο προστατικό ειδικό αντογόνο (εργαστηριακή εξέταση)
- Λοιμώξεις διαφόρων τύπων
- Αύξηση βάρους

Όχι συχνές

- Εγκεφαλικό
- Ασταθής στηθάγχη (πόνος στο στήθος), προβλήματα με βαλβίδες, καρδιακό ρυθμό ή σταφανιαίες αρτηρίες ή διογκωμένη καρδιά
- Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (θρόμβος αίματος συνήθως στο πόδι, που μπορεί να προκαλέσει πόνο, πρήξιμο ή κοκκίνισμα της κνήμης ή αναπνευστικά προβλήματα), μελανιά
- Λοίμωξη στο στομάχι (που μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό και έλκη στο στομάχι και στο έντερο), αιμορραγία από αιμορροΐδες, συχνές κενώσεις, ούλα που έχουν πληγές, φλεγμονή ή αιμορραγούν, πληγές στο στόμα
- Κάταγμα των κάτω άκρων, ρήξη τένοντα ή φλεγμονή
- Έρπης ζωστήρας, δερματική μόλυνση, αλλεργική δερματίτιδα (ξηρό εξάνθημα με φαγούρα)
- Αντίληψη αιωρούμενων σωματιδίων («μυγάκια») ή αιμορραγία στο μάτι που προκαλεί θαμπή ή διαταραγμένη όραση, ίλλιγος λόγω προβλημάτων του έσω αυτιού, δυσκολία στην ομιλία
- Δυσκολία στον ύπνο, υπερβολική ούρηση κατά την διάρκεια της νύχτας
- Λιπαρά εξογκώματα στο δέρμα ή αλλού, κύστη γαγγλίου (αβλαβή πρηξίματα σε ή γύρω από τις αρθρώσεις και τους τένοντες, στο χέρι ή το πόδι)
- Μη φυσιολογική ή έντονη κοιλιακή αιμορραγία, επώδυνη έμμηνος ρύση, πόνος στους μαστούς, συμπτώματα εμμηνόπαυσης
- Υψηλά επίπεδα νατρίου ή αιμοσφαιρίνης και χαμηλά επίπεδα αιματοκρίτη ή τεστοστερόνης στα αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων
- Μειωμένη ακοή
- Αλλαγές στα αιμοδιαγράμματα (γενική εξέταση αίματος)

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ ONSENAL

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Μη φυλάσσετε τα καψάκια σας σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30⁰ C.

Να μη χρησιμοποιείτε τα καψάκια μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην κυψέλη και στο κουτί. Αν πέρασε η ημερομηνία αυτή για τα καψάκια σας τότε να τα δώσετε στο φαρμακοποιό σας, ο οποίος θα τα αποσύρει με ασφάλεια.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το ONSENAL

- Η δραστική ουσία είναι η celecoxib.
- Τα άλλα συστατικά είναι ζελατίνη, μονοϋδρική λακτόζη, λαουρυλοθειικό νάτριο, ποβιδόνη K30, αρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, στεατικό μαγνήσιο και χρωστικός παράγοντας, διοξείδιο του τιτανίου E171.
- Η μελάνη εκτύπωσης περιέχει επίσης κόμμεα λάκκας, προπυλενογλυκόλη, οξείδιο του σιδήρου E172, κυανό FCF E 133.

Εμφάνιση του ONSENAL και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα καψάκια είναι λευκά με τυπωμένο το "7767" και το "400" με μελάνι πράσινου χρώματος.
Το Onsenal είναι συσκευασμένο σε κυψέλες και προμηθεύεται σε κουτιά των 10 ή των 60 καψακίων.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ηνωμένο Βασίλειο

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

Belgique / België /Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Pfizer HCP Corporation
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Тел.: +36-1-488-37-00

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Тел.: +420-283-004-111

Malta

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

Danmark

Pfizer ApS
Тlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer BV
Тел: +31 (0)10 406 4301

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Тlf: +47 67 52 61 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Тηλ: +30 210 6785 800.

Polska

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

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 70 35 775

Lietuva

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

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.: + 421-2-5941 8500

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά τον:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία των «Εξαιρετικών Περιστάσεων».

Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέο πληροφοριακό στοιχείο που θα είναι διαθέσιμο και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα ενημερώνεται αναλόγως.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σε σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.