

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onsenal 200 mg hårde kapsler.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 200 mg celecoxib.
Hjælpestoffer: lactosemonohydrat 49,8 mg.
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hårde kapsler.
Hvide, uigennemsigtige kapsler med 2 guldbånd mærket 7767 og 200.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Onsenal er indiceret til reduktion af antallet af adenomatøse intestinale polypper ved familiær adenomatøs polypose (FAP), som et supplement til kirurgi og yderligere endoskopisk kontrol (se pkt. 4.4).

Det er ikke blevet vist, at Onsenal-induceret reduktion af polypantallet har en effekt på intestinal cancer (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Anbefalet oral dosis er 2 kapsler a 200 mg 2 gange dagligt i forbindelse med et måltid (se pkt. 5.2). Sædvanlig medicinsk behandling af FAP-patienter bør fortsættes under behandlingen med celecoxib. Den maksimale anbefalede daglige dosis er 800 mg.

Nedsat leverfunktion: Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (serumalbumin 25-35 g/l) bør den daglige anbefalede celecoxibdosis reduceres med 50% (se pkt. 4.3 og 5.2). Der bør udvises forsigtighed, da der ses erfaring med doser højere end 200 mg hos disse patienter.

Nedsat nyrefunktion: Erfaring med celecoxib hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion er begrænset, hvorfor sådanne patienter bør behandles med forsigtighed (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Børn: Erfaring med celecoxib hos FAP-patienter under 18 år er begrænset til et enkelt pilotforsøg i en meget lille patientgruppe, hvor patienterne blev behandlet med celecoxibdoser på op til 16 mg/kg dagligt, hvilket svarer til den anbefalede FAP-voksendosis på 800 mg dagligt (se pkt. 5.1).

Personer med nedsat CYP2C9-metabolisering: Patienter med kendt eller formodet nedsat CYP2C9-metabolisering baseret på genotyper eller tidligere anamnese/erfaring med andre CYP2C9-substrater bør behandles med forsigtighed med celecoxib på grund af øget risiko for dosisafhængige bivirkninger.

Patienter med CYP2C9*3 allel og især patienter med homozygot CYP2C9*3/*3 genotype kan blive udsat for celecoxib-niveauer, som er højere end dem, hvor sikkerheden er blevet undersøgt i kliniske forsøg. Derfor bør risikoen for høj eksponering for celecoxib hos personer med nedsat metabolisering nøje overvejes ved behandling af FAP-patienter. Det bør overvejes at starte behandlingen med lavere dosis (se pkt. 5.2).

Ældre: Dosis til ældre FAP-patienter er ikke fastlagt. Særlig forsigtighed bør udvises over for disse patienter (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 6.1).
- Kendt overfølsomhed over for sulfonamider.
- Aktivt peptisk ulcus eller gastrointestinal (GI) blødning.
- Patienter, som tidligere har haft symptomer på astma, akut rhinitis, nasale polypper, angioneurotisk ødem, urticaria eller anden type af allergisk reaktion efter at have taget acetylsalicylsyre eller non-steroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID), herunder selektive COX-2(cyklooxygenase-2)-hæmmere.
- Under graviditet og hos kvinder, der har mulighed for at blive gravide, medmindre der anvendes effektiv antikonception (se pkt. 4.5, 4.6 og 5.3).
- Amning (se pkt. 4.6 og 5.3).
- Svær leverdysfunktion (serumalbumin <25 g/l eller Child-Pugh score \geq 10) (klasse C).
- Patienter med nyreinsufficiens med estimeret kreatinclearance <30 ml/min.
- Inflammatorisk tarmsygdom.
- Kronisk venstresidig hjerteinsufficiens (NYHA II-IV).
- Konstateret iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel sygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Behandling med celecoxib hos FAP-patienter er blevet fulgt op til 6 måneder og har ikke vist, at risikoen for gastrointestinal cancer, andre former for cancer eller behovet for kirurgi nedsættes. Den sædvanlige behandling af FAP-patienter bør derfor ikke ændres på grund af den samtidige administration af celecoxib. Især bør hyppigheden af rutinemæssig endoskopisk kontrol ikke reduceres, og FAP-relateret kirurgi bør ikke udsættes.

Gastrointestinale lidelser

Der er set øvre gastrointestinale komplikationer [perforationer, ulcera og blødninger (PUBs)], nogle med fatal udgang, hos patienter behandlet med celecoxib. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der har den største risiko for at udvikle gastrointestinale komplikationer i forbindelse med NSAID-præparater: ældre, patienter, som får andre NSAID-præparater eller acetylsalicylsyre samtidig, eller patienter, der tidligere har haft en gastrointestinal sygdom, f.eks. ulcera og gastrointestinal blødning.

Der er yderligere øget risiko for gastrointestinale bivirkninger (gastrointestinale ulcera eller andre gastrointestinale komplikationer), hvis celecoxib tages samtidig med acetylsalicylsyre (selv ved lave doser). Der ikke blevet fastslået nogen signifikant forskel i den gastrointestinale sikkerhed mellem selektive COX-2-hæmmere + acetylsalicylsyre vs. NSAID + acetylsalicylsyre i langtidsforsøg (se pkt. 5.1). Samtidig behandling med celecoxib og et ikke-acetylsalicylsyreholdigt NSAID bør undgås.

FAP-patienter med en ileorektal anastomose eller ileorektal pouch analanastomose kan udvikle anastomotiske ulcerationer. Patienter med anastomotisk sår bør ikke samtidig behandles med antikoagulerende midler eller acetylsalicylsyre.

Lidelser i blod og lymfesystem / kardiovaskulære lidelser

Der er set et øget antal alvorlige kardiovaskulære hændelser, hovedsagelig myokardieinfarkt, i placebokontrollerede langtidsforsøg hos personer med sporadisk adenomatøs polypose behandlet med celecoxib i doser på 200 mg 2 gange dagligt og 400 mg 2 gange dagligt sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1).

Da den kardiovaskulære risiko ved brug af celecoxib blev øget med en dosering på 400 mg 2 gange dagligt i APC-forsøget (se pkt 5.1), bør FAP-patienters behandlingsrespons genovervejes regelmæssigt for at undgå unødvendig eksponering hos FAP-patienter, hvor celecoxib ikke er effektivt (se pkt. 4.2, 4.3, 4.8 og 5.1).

Patienter med særlige risikofaktorer for kardiovaskulære hændelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, rygning) bør kun behandles med celecoxib efter nøje overvejelse (se pkt. 5.1).

Selektive COX-2-hæmmere kan ikke erstatte acetylsalicylsyre som profylakse ved kardiovaskulær tromboembolisk sygdom på grund af manglende effekt på blodpladefunktionen. Antithrombotisk behandling bør derfor ikke seponeres (se pkt. 5.1).

Som for andre lægemidler, der hæmmer prostaglandinsyntesen, er der set væskeretention og ødem hos patienter, som har taget celecoxib. Derfor bør celecoxib anvendes med forsigtighed til patienter, der tidligere har haft hjertesvigt, venstre ventrikulær dysfunktion eller hypertension og hos patienter med kendt ødem af anden årsag, da prostaglandin-hæmning kan medføre en forværring af nyrefunktion og væskeretention. Forsigtighed bør også udvises hos patienter, som er i diuretika-behandling, eller som på anden måde har risiko for hypovolæmi.

Som for alle NSAID kan celecoxib føre til debut af hypertension eller forværring af eksisterende hypertension, som begge kan være medvirkende årsager til øget hyppighed af kardiovaskulære hændelser. Blodtrykket bør derfor kontrolleres nøje ved opstart af behandling med celecoxib og under hele behandlingsforløbet.

Ved behandling af ældre patienter med mild til moderat behandlingskrævende hjertesygdom er særlig forsigtighed og opfølgning påkrævet. Ældre har hyppigere nedsat nyre- og leverfunktion og især nedsat hjertefunktion, og patienterne bør derfor kontrolleres løbende.

Nyre- og leverlidelser

NSAID, herunder celecoxib, kan forårsage nyretoksicitet. Celecoxib har i kliniske forsøg vist at have samme effekt på nyrerne som det NSAID, der blev sammenlignet med. Patienter, som er i størst risiko for at udvikle nyretoksicitet, er patienter med nedsat nyrefunktion, hjertesvigt, nedsat leverfunktion og ældre. Disse patienter bør følges nøje under behandling med celecoxib.

Erfaring med celecoxib til patienter med mildt eller moderat nedsat nyre- eller leverfunktion er begrænset, derfor bør disse patienter behandles med forsigtighed (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hvis der under behandlingen sker en forværring inden for et af de ovennævnte organsystemer, skal passende forholdsregler tages, og seponering af behandlingen med celecoxib bør overvejes.

Hudreaktioner

I forbindelse med brugen af celecoxib er der meget sjældent indberettet alvorlige hudreaktioner, nogle fatale, inklusive dermatitis exfoliativa, Stevens-Johnsons syndrom, og toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.8). Patienterne synes at have størst risiko for udvikling af disse reaktioner tidligt i behandlingsforløbet. Disse reaktioner optræder i de fleste tilfælde inden for den første måned af behandlingen. Derudover er der indberettet alvorlige overfølsomhedsreaktioner (anafylaksi og angioødem) hos patienter, der fik celecoxib (se pkt. 4.8). Patienter, der tidligere har haft sulfonamidallergi eller anden lægemiddelallergi, kan have større risiko for alvorlige hudreaktioner eller overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.3). Behandlingen med celecoxib bør seponeres ved den første forekomst af hududslæt, slimhindeaffektioner, eller andre tegn på overfølsomhed.

Andet

Patienter med nedsat CYP2C9-metabolisering bør behandles med forsigtighed (se pkt. 5.2).

Celecoxib kan maskere feber og andre tegn på inflammation.

Hos patienter i samtidig behandling med warfarin er der set alvorlig blødning. Forsigtighed bør udvises, når celecoxib kombineres med warfarin og andre antikoagulantia (se pkt. 4.5).

Onsenal 200 mg kapsler indeholder lactose (49,8 mg). Onsenal bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner

Størstedelen af interaktionsforsøgene er blevet udført med celecoxibdoser på 200 mg 2 gange dagligt (dvs. de doser, der anvendes ved osteoarthritis/reumatoid artrit). En mere udtalt effekt med 400 mg 2 gange dagligt kan derfor ikke udelukkes.

Koagulationsparametrene bør monitoreres hos patienter, som tager warfarin eller andre antikoagulantia, især i de første få dage efter behandlingsstart eller ændring af celecoxibdosis, da disse patienter har en øget risiko for blødningskomplikationer. Patienter, som får orale antikoagulantia bør derfor kontrolleres nøje med hensyn til protrombintid INR. Hos gigtpatienter (især ældre) i samtidig behandling med celecoxib og warfarin er der rapporteret blødninger i forbindelse med stigning i prothrombintiden. Nogle af disse var med dødelig udgang (se pkt. 4.4).

NSAID kan nedsætte effekten af diuretika og antihypertensiva. Som for NSAID kan risikoen for akut nyreinsufficiens, som sædvanligvis er reversibel, muligvis være øget hos nogle patienter med kompromitteret nyrefunktion (f.eks. dehydrerede patienter eller ældre patienter), hvis ACE-hæmmere eller angiotensin II-receptorantagonister kombineres med NSAID, inklusive celecoxib.

Kombinationen bør derfor gives med forsigtighed, især til ældre. Patienter bør være normalhydrerede, og det bør overvejes at kontrollere nyrefunktionen efter start af kombinationsbehandling, og med jævne mellemrum efterfølgende.

I et klinisk forsøg af 28 dages varighed med patienter med lisinoprilkontrolleret stadie I og II hypertension førte administration af celecoxib 200 mg 2 gange dagligt ikke til klinisk signifikante stigninger i det gennemsnitlige daglige systoliske eller diastoliske blodtryk beregnet ud fra 24-timers ambulant blodtryksmåling sammenlignet med placebo. Blandt de patienter, der fik celecoxib 200 mg 2 gange dagligt, anses 48% ikke at respondere på lisinopril ved det afsluttende kliniske besøg (defineret enten som diastolisk blodtryk >90 mmHg eller diastolisk blodtryk steget >10% i forhold til baseline), sammenlignet med 27% af patienter behandlet med placebo. Denne forskel er statistisk signifikant.

Samtidig behandling med NSAID og ciclosporin D-derivater eller tacrolimus synes at kunne øge den nyretoksiske effekt af ciclosporin og tacrolimus. Nyrefunktionen bør derfor monitoreres, når celecoxib kombineres med et af disse lægemidler.

Celecoxib kan tages sammen med lave doser acetylsalicylsyre, men det kan ikke betragtes som en erstatning for acetylsalicylsyre ved kardiovaskulær profylakse. Som for andre NSAID-præparater ses en øget risiko for gastrointestinal ulceration eller andre gastrointestinale komplikationer ved samtidig administration af lave doser acetylsalicylsyre sammenlignet med brugen af celecoxib alene (se pkt. 5.1).

Farmakokinetiske interaktioner

Virningen af celecoxib på andre lægemidler

Celecoxib er en svag hæmmer af CYP2D6. Under behandling med celecoxib steg den gennemsnitlige plasmakoncentration af CYP2D6-substratet dextromethorphan med 136%. Plasmakoncentrationerne af lægemidler, der er substrat for dette enzym, kan stige ved samtidig brug af celecoxib. Eksempler på lægemidler, som metaboliseres af CYP2D6, er antidepressiva (tricykliske og SSRI-præparater), neuroleptika, antiarytmika osv. Doseringen af individuelt dosistitrerede CYP2D6-substrater bør

måske nedsættes, når samtidig behandling med celecoxib initieres, eller øges, hvis behandling med celecoxib afsluttes.

In vitro-forsøg har vist mulighed for, at celecoxib kan hæmme CYP2C19-katalyseret metabolisme. Den kliniske betydning af disse *in vitro*-fund er ikke kendt. Eksempler på lægemidler, som metaboliseres af CYP2C19, er diazepam, citalopram og imipramin.

I et interaktionsforsøg havde celecoxib ikke havde nogen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken af orale kontraceptiva (1 mg norethisteron/35 µg ethinylestradiol).

Celecoxib påvirker ikke i klinisk relevant grad farmakokinetikken af tolbutamid (CYP2C9-substrat), eller glibenclamid.

Hos patienter med reumatoid artrit havde celecoxib ingen signifikant virkning på farmakokinetikken (plasma- eller renal clearance) af methotrexat (i reumatologiske doser). Imidlertid bør passende monitorering af methotrexatrelateret toksicitet overvejes, når disse to lægemidler kombineres.

Hos raske frivillige personer, som både fik celecoxib 200 mg 2 gange dagligt og 450 mg lithium 2 gange dagligt, steg C_{max} af lithium i gennemsnit med 16% og AUC med 18%. Patienter, der er i behandling med lithium, bør derfor følges omhyggeligt, når behandling med celecoxib begyndes eller afbrydes.

Virksomheder af andre lægemidler på celecoxib

Hos personer, som har nedsat CYP2C9-metabolisering, og som viser øget systemisk eksponering for celecoxib, kan samtidig behandling med CYP2C9-hæmmere (f.eks. fluconazol, amiodaron) føre til yderligere stigning i eksponering for celecoxib. Sådanne kombinationer bør undgås hos personer med kendt nedsat CYP2C9-metabolisering (se pkt. 4.2 og 5.2).

Da celecoxib overvejende metaboliseres af CYP2C9, bør patienter, som får fluconazol, kun have halvdelen af den anbefalede dosis. Samtidig brug af 200 mg celecoxib taget som én enkeltdosis og 200 mg fluconazol, en potent CYP2C9-hæmmer, én gang dagligt resulterede i en gennemsnitlig stigning i celecoxibs C_{max} på 60% og i AUC på 130% (tilsvarende forsøg er ikke gennemført med amiodaron eller andre kendte CYP2C9-hæmmere). Samtidig brug af CYP2C9-induktorer som rifampicin, carbamazepin og barbiturater kan nedsætte plasmakoncentrationen af celecoxib.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for celecoxib under graviditet. Dyreforsøg (rotter og kaniner) har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 4.3 og 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker er ukendt. Som for andre lægemidler, der hæmmer prostaglandinsyntesen, kan celecoxib i sidste trimester af graviditeten hæmme uteruskontraktioner og give præmatur lukning af ductus arteriosus. Celecoxib er kontraindiceret under graviditet og til kvinder i den fødedygtige alder, medmindre de anvender effektiv kontraktion (se pkt. 4.3). Hvis en kvinde bliver gravid under behandling med celecoxib, bør behandlingen afbrydes.

Hos rotter udskilles celecoxib i mælken i koncentrationer svarende til plasmakoncentrationerne. Anvendelse af celecoxib til et begrænset antal ammende kvinder har vist, at celecoxib udskilles i modermælken i meget små mængder. Kvinder i behandling med celecoxib bør ikke amme.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Dog bør patienter, som mærker svimmelhed, vertigo eller søvnighed under celecoxibbehandling, undlade at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningerne i **tabel 1** er anført efter organklasse og i henhold til frekvens og afspejler information fra følgende kilder:

- Bivirkninger rapporteret med hyppigheder større end 0,01% og større end for placebo hos patienter med osteoarthritis og reumatoid arthritis. Bivirkningerne er rapporteret fra 12 placebo- og/eller aktivt-kontrollerede kliniske forsøg i varigheder op til 12 uger ved indgivelse af celecoxibdoser på 100 mg og op til 800 mg dagligt. I supplerende forsøg, hvor ikke-selektive NSAID blev anvendt som sammenligningsprodukter, blev ca. 7.400 patienter med arthritis behandlet med daglige doser af celecoxib på op til 800 mg, heraf blev ca. 2.300 patienter behandlet i 1 år eller mere. De bivirkninger, der sås med celecoxib i disse supplerende forsøg, var de samme som dem, der blev set hos patienterne med osteoarthritis og reumatoid arthritis anført i **tabel 1**.
- Bivirkninger fra overvågning efter markedsføring er rapporteret som spontane rapporter over en periode, hvor det anslås, at >70 millioner patienter er blevet behandlet med celecoxib (variable doser, varigheder og indikationer). Da ikke alle bivirkninger bliver rapporteret til indehaveren af markedsføringstilladelsen og dermed ikke er inkluderet i sikkerhedsdatabasen, kan hyppigheden af disse bivirkninger ikke bestemmes på pålidelig måde.

TABEL 1.	Almindelig ≥1/100 til <1/10	Ikke almindelig ≥1/1000 til <1/100	Sjælden ≥1/10.000 til <1/1000	Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data; post- marketing erfaring)¹
Infektioner og parasitære sygdomme	sinuitis, øvre luftvejsinfektion, urinvejsinfektion			
Blod og lymfesystem		anæmi,	leukopeni, trombocytopeni	pancytopeni
Immunsystemet	forværret allergi			alvorlige allergiske reaktioner, anafylaktisk shock, anafylaksi
Psykiske forstyrrelser	søvnløshed	angst, depression, træthed	konfusion	hallucinationer
Metabolisme og ernæring		hyperkaliæmi		
Nervesystemet	svimmelhed, hypertoni	parestæsi, søvnighed	ataksi, smagsforandringer	hovedpine, forværret epilepsi, aseptisk meningitis, tab af smagssans, anosmi, fatal intrakraniel blødning
Øjne		sløret syn		conjunctivitis, øjenblødning, okklusion af nethindearterie eller nethindevene
Øre og labryrint		tinnitus		nedsat hørelse

Hjerte		hjertesvigt, palpitationer, takykardi	Myokardieinfarkt ²	arytmi
Vaskulære sygdomme		hypertension, forværret hypertension		flushing, vaskulitis, lungeemboli
Luftveje, thorax og mediastinum	pharyngitis, rhinitis, hoste	dyspnø		bronkospasme
Mave-tarmkanalen	abdominalmerter, diarré, dyspepsi, flatulens	obstipation, opstød, gastrit, stomatit, opkastning, forværring af gastrointestinal inflammation	sår i tolvfingertarmen, mavesæk, spiserør, tyndtarmen og tyktarmen; dysfagi, intestinal perforation, esophagitis, melaena, pankreatit	kvalme, akut pankreatit, gastrointestinal blødning, colitis/forværret colitis
Lever og galdeveje		abnorm leverfunktion, forhøjet ASAT og ALAT	forhøjede leverenzzymer	hepatitis, leversvigt, icterus
Hud og subkutane væv	udslæt, pruritus	urticaria	alopeci, fotosensitivitet	ekchymose, bulløs eruption, exfoliativ dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv		kramper i benene		artragi, myositis
Nyrer og urinveje		forhøjet kreatinin, forhøjet serumcarbamid		akut nyresvigt, interstitial nefritis, hyponatriæmi
Det reproduktive system og mammae				menstruationsforstyrrelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	influenzalignende symptomer, perifere ødemer/væskere-tention			brystmerter

1 Bivirkninger rapporteret spontant til bivirkningsovervågningsdatabasen i en periode, hvor det anslås, at mere end 70 millioner patienter er blevet behandlet med celecoxib (forskellige doser, varigheder og indikationer). På baggrund af dette kan hyppigheden af disse bivirkninger ikke bestemmes på pålidelig måde. Bivirkninger anført under post-marketing erfaring er kun de bivirkninger, som ikke allerede er anført fra forsøg på patienter med artrit (Tabel 1) eller fra forsøg ved forebyggelse af polypper (Tabel 2).

2 En samlet analyse af 20 placebokontrollerede forsøg af varigheder på mere end 2 uger og op til 1 år hos patienter med osteoarthritis og reumatoid artrit viser en overrepræsentation af myokardieinfarkt hos patienter behandlet med 200 eller 400 mg daglig på 0,7 hændelse pr. 1000 patienter (sjælden) i forhold til placebo. Der ses ingen overrepræsentation af slagtilfælde.

I tabel 2 anføres de øvrige bivirkninger, som er set med hyppigheder højere end placebo hos patienter behandlet med 400-800 mg dagligt i langtidsforsøg på op til 3 år ved forebyggelse af polypper (APC-

og PreSAP-forsøgene; se pkt. 5.1, Farmakodynamiske egenskaber: Kardiovaskulær sikkerhed – langtidsforsøg hos patienter med sporadisk adenomatøs polypose).

TABEL 2	Meget almindelig (≥1/10)	Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1000 til <1/100)
Infektioner og parasitære sygdomme		øreinfektion, svampeinfektion (svampeinfektionerne var primært ikke-systemiske)	helicobacterinfektion, herpes zoster, erysipelas, sårinfektion, gingival infektion, labrynthitis, bakteriel infektion
Tumorer			lipom
Psykiske forstyrrelser			søvnforstyrrelser
Nervesystemet			cerebralt infarkt
Øjne			mouches volantes, konjunktival blødning
Øre og labyrint			høretab
Hjerte		angina pectoris, myokardieinfarkt	unstabil angina, aortaklapregurgitation, aterosklerose af koronararterier, sinusbradykardi, ventrikulær hypertrofi
Vaskulære sygdomme	hypertension*		dyb venetrombose; hæmatom
Luftveje, thorax og mediastinum		Dyspnø	dysfoni
Mave-tarmkanalen	diarré*	kvalme, gastroesofageal reflukssygdom, divertikel, opkastning*, dysfagi, colon irritable-syndrom	blødning fra hæmorider, hyppig afføring, mundsår, stomatitis
Hud og subkutane væv			allergisk dermatit
Knogler, led, muskler og bindevæv		muskelkramper	ganglion
Nyrer og urinveje		nephrolithiasis, forhøjet blodkreatinin	nykturi
Det reproduktive system og mammae		benign prostatahyperplasi, prostatitis, øget prostata-specifikt antigen	vaginalblødning, brystømhed, dysmenoré, ovariecyster, menopausale symptomer
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Ødemer	
Undersøgelser		vægtøgning	øget indhold af kalium, natrium, hæmoglobin i blodet fald i indhold af hæmatokrit, testosteron i blodet
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			fodfraktur, frakturer i underekstremiteterne, epikondylit, seneruptuk, fraktur

* Hypertension, opkastning og diarré er inkluderet i Tabel 2, fordi de er hyppigere rapporteret i disse forsøg, som forløb over 3 år, end bivirkninger i Tabel 1, som omfatter bivirkninger fra forsøg af 12 ugers varighed.

De endelige data (bedømt) fra APC-forsøgene, hvor patienterne blev behandlet med celecoxib 800 mg dagligt i op til 3 år, viser en overrepræsentation i forhold til placebo af myokardieinfarkt på 11 hændelser pr. 1000 patienter (almindelig), og der ses en overrepræsentation af slagtilfælde på 5 hændelser pr. 1000 patienter (ikke almindelige; typer af slagtilfælde ikke differentieret).

4.9 Overdosering

Der er ingen klinisk erfaring med overdosering i kliniske forsøg. Enkeldoser op til 1200 mg og gentagne doser op til 1200 mg 2 gange dagligt er blevet givet til raske personer i 9 dage uden klinisk betydende bivirkninger. Ved mistanke om overdosering skal relevant medicinsk behandling iværksættes f.eks. ventrikeltømning, klinisk overvågning, og om nødvendigt iværksættes symptomatisk behandling. På grund af høj proteinbinding er dialyse sandsynligvis ikke en effektiv måde at fjerne lægemidlet på.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastisk middel, ATC kode: L01XX33.

Celecoxib er en diarylsubstitueret pyrazol og kemisk ligner det andre non-arylaminsulfonamider (f.eks. thiazider, furosemid), men det adskiller sig fra arylaminsulfonamider (f.eks. sulfamethoxizol og andre sulfonamid-antibiotika).

Celecoxib er en oral selektiv cyclooxygenase-2-hæmmer (COX-2). Der er ikke observeret nogen statistisk signifikant hæmning af COX-1 (vurderet som *ex vivo* hæmning af tromboxan B₂ [TxB₂] dannelse) hos raske frivillige personer ved den terapeutiske dosis til FAP på 400 mg 2 gange dagligt.

Cyclooxygenase er ansvarlig for dannelsen af prostaglandiner. Der er identificeret 2 iso-former, COX-1 og COX-2. Det er vist, at COX-2 er isoformen af det enzym, som induceres af pro-inflammatoriske stimuli, og som man mener, hovedsagelig har ansvaret for syntese af prostanoide mediatorer af smerte, inflammation og feber. Det er set forhøjede COX-2-niveauer i mange præmaligne læsioner (såsom adenomatøse colorektale polypper) og epitelcancer. Familiær adenomatøs polypose (FAP) er en genetisk sygdom, som skyldes en autosomal dominant genetisk forandring af et tumorsuppressorgen, adenomatosis polyposis coli-gen (APC-gen). Polypper med APC-mutationen udtrykker COX-2 i større grad, og hvis de ikke behandles, vil disse polypper fortsat blive dannet og vokse i colon eller rektum, hvilket vil medføre en risiko på næsten 100% for udvikling af colorektalcancer. COX-2 er også involveret i ovulation, implantation og lukning af ductus arteriosus, regulering af nyrefunktion og funktioner i centralnervesystemet (feber, smerteopfattelse og kognitive funktioner). Det kan også spille en rolle i sårheling. COX-2 er påvist i væv omkring mavesår hos mennesker, men dets relevans i forbindelse med sårheling er ikke kendt.

Forskellen i antitrombocytaktivitet mellem nogle COX-1-hæmmende NSAID-præparater og selektive COX-2-hæmmere kan være af klinisk betydning for patienter med risiko for tromboemboliske hændelser. COX-2-hæmmere mindsker dannelsen af systemisk (og derfor muligvis endotelial) prostacyclin uden at påvirke trombocytternes tromboxan.

Der er observeret en dosisafhængig effekt på TxB₂-dannelse ved høje doser af celecoxib. I mindre forsøg på raske personer havde gentagne doser af celecoxib 600 mg 2 gange dagligt dog ingen effekt på trombocyttaggregation og blødningstid sammenlignet med placebo.

Eksperimentelle data viser, at den/de virkningsmekanisme(r) for celecoxib, som medfører tumordød, kan relateres til induktion af apoptose og hæmning af angiogenese. Hæmning af COX-2 kan have konsekvenser for tumorlevedygtighed, som ikke er relateret til inflammation.

Celecoxib hæmmer tumordannelsen i prækliniske coloncancer-modeller, som udtrykker COX-2 i større grad, hvad enten det er induceret ved kemisk mutation (rotte AOM-model) eller genetisk mutation (MIN musemodel).

Celecoxib har vist sig at reducere antallet og størrelsen af adenomatøse colorektale polypper. En randomiseret dobbelt-blind placebokontrolleret undersøgelse blev udført med 83 FAP-patienter. Forsøgspopulationen omfattede 58 patienter med en tidligere subtotal eller total kolektomi og 25 patienter med en intakt colon. 13 patienter havde den svækkede FAP-fænotype. Efter 6 måneders behandling med celecoxib 400 mg 2 gange dagligt var den gennemsnitlige reduktion i antallet af colorektale polypper på 28% (standardafvigelse \pm 24%), hvilket var signifikant bedre end med placebo (middelværdi 5%, standardafvigelse \pm 16%). Der blev set en betydende reduktion af det adenomatøse område i duodenum sammenlignet med placebo (14,5% for celecoxib 400 mg 2 gange dagligt versus 1,4% for placebo), hvilket dog ikke er statistisk signifikant.

Pilotforsøg hos børn med FAP: I alt 18 børn i alderen 10-14 år med positiv FAP-geno- eller FAB-fænotype blev behandlet med celecoxib 4 mg/kg dagligt (4 patienter sammenlignet med 2 behandlet med placebo), celecoxib 8 mg/kg dagligt (4 patienter sammenlignet med 2 patienter behandlet med placebo) eller celecoxib 16 mg/kg dagligt (4 patienter sammenlignet med 2 patienter behandlet med placebo). Resultaterne viste en statistisk signifikant reduktion i antallet af polypper i alle grupper behandlet med celecoxib sammenlignet med de tilsvarende grupper behandlet med placebo. Det største reduktion blev set i gruppen af patienter behandlet med 16 mg/kg dagligt, som svarer til den anbefalede FAP-voksensdosis på 800 mg dagligt. Sikkerhedsdata er blevet gennemgået i detaljer af en data-sikkerheds-monitorerings-komité, som konkluderede, at celecoxib 16 mg/kg dagligt er en sikker dosis, som kan anbefales ved fremtidige forsøg hos børn med FAP.

Den langtids-kardiovaskulære toksicitet hos børn, som eksponeres for celecoxib, er ikke undersøgt. Det er uvist, om langtidsrisikoen kan være den samme som den, der ses hos voksne, som eksponeres for celecoxib eller andre COX-2-selektive og ikke-selektive NSAID (se pkt. 4.4; kardiovaskulære lidelser).

Kardiovaskulær sikkerhed – langtidsforsøg med patienter med sporadisk adenomatøs polypose: Der er gennemført 2 forsøg på personer med sporadisk adenomatøs polypose med celecoxib, dvs. APC-forsøget (Adenoma Prevention with Celecoxib) og PreSAP-forsøget (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). I APC-forsøget ses en dosisrelateret stigning i det sammensatte endepunkt af kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller slagtilfælde (bekræftet) med celecoxib sammenlignet med placebo over en behandlingsperiode på 3 år. PreSAP-forsøget viser ikke statistisk signifikant øget risiko for samme sammensatte endepunkt.

I APC-forsøget er de relative risici sammenlignet med placebo for det sammensatte endepunkt (bekræftet) af kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller slagtilfælde 3,4 (95% konfidensinterval 1,4-8,5) med celecoxib 400 mg 2 gange dagligt og 2,8 (95% konfidensinterval 1,1-7,2) med celecoxib 200 mg 2 gange dagligt. Kumulative procenter for det sammensatte endepunkt over 3 år er henholdsvis 3% (20/671 forsøgspersoner) og 2,5% (17/685 forsøgspersoner) sammenlignet med 0,9% (6/679 forsøgspersoner) for placebo. Stigningen i begge celecoxibdosisgrupper *versus* placebo kan primært tilskrives en stigning i hyppigheden af myokardieinfarkt.

I PreSAP-forsøget er den relative risiko sammenlignet med placebo for det samme sammensatte endepunkt (bekræftet) 1,2 (95% konfidensinterval 0,6-2,4) med celecoxib 400 mg 1 gang dagligt. Kumulative procenter for det sammensatte endepunkt over 3 år er henholdsvis 2,3% (21/933 forsøgspersoner) og 1,9% (12/628 forsøgspersoner). Hyppigheden af myokardieinfarkt (bekræftet) er 1,0% (9/933 forsøgspersoner) med celecoxib 400 mg 1 gang dagligt og 0,6% (4/628 forsøgspersoner) med placebo.

Data fra et tredje langtidsforsøg, ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), viser ikke signifikant øget kardiovaskulær risiko med celecoxib 200 mg 2 gange dagligt

sammenlignet med placebo. Den relative risiko sammenlignet med placebo for lignende sammensatte endepunkter (kardiovaskulær død, myokardieinfarkt, slagtilfælde) er 1,14% (95% konfidensinterval 0,61-2,12) med celecoxib 200 mg 2 gange dagligt. Hyppigheden af myokardieinfarkt er 1,1% (8/717 patienter) med celecoxib 200 mg 2 gange dagligt og 1,2% (13/1070 patienter) med placebo.

Data fra samlet analyse af kontrollerede, randomiserede forsøg tyder også på, at der kan være kardiovaskulær risiko forbundet med brug af celecoxib sammenlignet med placebo. Det tyder på, at forskelle i risiko hænger sammen med celecoxibdosis.

Onsenal er godkendt under "særlige omstændigheder". Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for Onsenal, fordi det drejer sig om en sjælden sygdom. Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vurderer hvert år ny information vedrørende Onsenal, og dette produktresumé vil om nødvendigt blive opdateret.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Celecoxib absorberes godt og når maksimal plasmakoncentration efter ca. 2-3 timer. Indtagelse sammen med føde (fedtrigt måltid) forsinker absorptionen omkring 1 time og øger den totale absorption (AUC) med 10-20%.

Celecoxib elimineres hovedsagligt via metabolisme. Mindre end 1% af dosis udskilles uændret i urinen. Den interindividuelle variation i plasmakoncentrationen af celecoxib er ca. 10-dobbelt. Inden for det terapeutiske dosisområde har celecoxib dosis- og tidsafhængig farmakokinetik. Plasmaproteinbindingen er ca. 97% ved terapeutiske plasmakoncentrationer, og celecoxib har ikke præference for binding til erythrocytter. Halveringstiden er 8-12 timer. Steady state plasmakoncentrationer nås inden for 5 dages behandling. Den farmakologiske virkning sidder i modersubstansen. Hovedmetabolitterne, som findes i cirkulationen, har ingen målelig COX-1- eller COX-2-aktivitet.

Celecoxibs metabolisme medieres hovedsageligt af cytokrom P450 CYP2C9. 3 metabolitter, inaktive som COX-1- eller COX-2-hæmmere, er identificeret i humant plasma, dvs. en primær alkohol, den tilsvarende carboxylsyre og dets glucuronidkonjugat. Cytokrom P450 CYP2C9-aktivitet er nedsat hos personer med genetisk polymorfisme, som fører til nedsat enzymaktivitet, som f.eks. homozygot ved CYP2C9*3-polymorfisme.

I et farmakokinetisk forøg med celecoxib 200 mg indgivet 1 gang dagligt til raske frivillige forsøgspersoner med genotype CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 eller CYP2C9*3/*3 er median C_{max} og AUC_{0-24} for celecoxib på dag 7 henholdsvis ca. firedoblet og syvdoblet hos personer med genotype CYP2C9*3/*3 sammenlignet med andre genotyper. I 3 separate enkeltdosisforsøg, der omfattede i alt 5 forsøgspersoner med genotype CYP2C9*3/*3, øges enkeltdosis AUC_{0-24} ca. 3 gange sammenlignet med personer med normal metabolisme. Det anslås, at hyppigheden af homozygot *3/*3 genotype er 0,3-1,0% i forskellige etniske grupper.

Patienter med kendt eller formodet nedsat CYP2C9-metabolisering baseret på tidligere anamnese/erfaring med andre CYP2C9-substrater bør behandles med forsigtighed med celecoxib (se pkt. 4.2).

Der er ikke set klinisk signifikante forskelle i celecoxibs farmakokinetiske parametre mellem negroide og hvide. Celecoxibs plasmakoncentration er øget ca. 100% hos ældre kvinder (>65 år).

Sammenlignet med personer med normal leverfunktion havde patienter med let nedsat leverfunktion en gennemsnitlig stigning af celecoxib i C_{max} på 53% og i AUC på 26%. Ved en dosering på 200 mg dagligt var tilsvarende værdier for patienter med moderat nedsat leverfunktion henholdsvis 41% og 146%. Den metaboliske kapacitet hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion kunne bedst korreleres til deres albuminverdier. Hos FAP-patienter med moderat nedsat leverfunktion (serum-albumin 25-35 g/l) bør den daglige anbefalede dosis af celecoxib reduceres med 50%.

Patienter med svært nedsat leverfunktion (serum-albumin <25 g/l) er ikke undersøgt, hvorfor celecoxib er kontraindiceret til denne patientgruppe.

Celecoxibs farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion, men det er usandsynligt, at den er markant ændret hos disse patienter, idet elimineringen hovedsagelig sker ved levermetabolisme. Der er kun lidt erfaring med celecoxib ved nedsat nyrefunktion, og forsigtighed anbefales derfor ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion. Svært nedsat nyrefunktion er en kontraindikation for anvendelse.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Konventionelle embryo-føtale toksicitetsforsøg viste en dosisafhængig forekomst af diafragmabrok hos rottefostre og af kardiovaskulære misdannelser hos kaninfostre ved plasmakoncentrationer ca. 3 gange (rotter) og 2 gange (kaniner) højere end opnået ved behandling med den maksimalt anbefalede daglige dosis til mennesker (800 mg). I et peri-post natalt forsøg med rotter, som inkluderede behandling i den organdannende periode, blev diafragmabrok også set. I dette forsøg var den laveste plasmakoncentration, hvor denne anomali blev set hos et enkelt dyr, 2 gange større end den beregnede sikkerhedsmargin i forhold til den anbefalede dosis til mennesker (800 mg).

Dyreforsøg med celecoxib i den tidlige fosterudvikling medførte abort i præ- og postimplantationsperioden. Disse virkninger er forventet for hæmmere af prostaglandinsyntesen.

Celecoxib bliver udskilt i rottemælk. I et peri-postnatalt rotteforsøg er der set toksicitet i afkommet.

I et 2-årigt toksicitetsforsøg er der set øget nonadrenal thrombose hos han-rotter ved høje doser.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Kapslerne indeholder:
lactosemonohydrat
natriumlaurilsulfat
povidon K30
croscarmellosenatrium
magnesiumstearat

Kapslerne består af:
gelatine
titandioxid (E171)

Mærkningsblækket indeholder:
shellac
propylenglycol
jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klar eller uigennemsigtig PVC/Aclar/aluminiumfolieblister.

Leveres i pakninger med 10 eller 60 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/259/001-004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

17. oktober 2003/17. oktober 2008.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onsenal 400 mg, hårde kapsler.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 400 mg celecoxib.
Hjælpestoffer: lactosemonohydrat 99,6 mg.
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hårde kapsler.
Hvide, uigennemsigtige kapsler med 2 grønne bånd mærket 7767 og 400.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Onsenal er indiceret til reduktion af antallet af adenomatøse intestinale polypper ved familiær adenomatøs polypose (FAP), som et supplement til kirurgi og yderligere endoskopisk kontrol (se pkt. 4.4).

Det er ikke blevet vist, at Onsenal-induceret reduktion af polyphantallet har en effekt på intestinal cancer (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Anbefalet oral dosis er 400 mg 2 gange dagligt i forbindelse med et måltid (se pkt. 5.2). Sædvanlig medicinsk behandling af FAP-patienter bør fortsættes under behandlingen med celecoxib. Den maksimale anbefalede daglige dosis er 800 mg.

Nedsat leverfunktion: Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (serumalbumin 25-35 g/l) bør den daglige anbefalede celecoxibdosis reduceres med 50% (se pkt. 4.3 og 5.2). Der bør udvises forsigtighed, da der savnes erfaring med doser højere end 200 mg hos disse patienter.

Nedsat nyrefunktion: Erfaring med celecoxib hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion er begrænset, hvorfor sådanne patienter bør behandles med forsigtighed (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Børn: Erfaring med celecoxib hos FAP-patienter under 18 år er begrænset til et enkelt pilotforsøg i en meget lille patientgruppe, hvor patienterne blev behandlet med celecoxibdoser på op til 16 mg/kg dagligt, hvilket svarer til den anbefalede FAP-voksendosis på 800 mg dagligt (se pkt. 5.1).

Personer med nedsat CYP2C9-metabolisering: Patienter med kendt eller formodet nedsat CYP2C9-metabolisering baseret på genotyper eller tidligere anamnese/erfaring med andre CYP2C9-substrater bør behandles med forsigtighed med celecoxib på grund af øget risiko for dosisafhængige bivirkninger.

Patienter med CYP2C9*3 allel og især patienter med homozygot CYP2C9*3/*3 genotype kan blive udsat for celecoxib-niveauer, som er højere end dem, hvor sikkerheden er blevet undersøgt i kliniske forsøg. Derfor bør risikoen for høj eksponering for celecoxib hos personer med nedsat metabolisering nøje overvejes ved behandling af FAP-patienter. Det bør overvejes at starte behandlingen med lavere dosis (se pkt. 5.2).

Ældre: Dosis til ældre FAP-patienter er ikke fastlagt. Særlig forsigtighed bør udvises over for disse patienter (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 6.1).
- Kendt overfølsomhed over for sulfonamider.
- Aktivt peptisk ulcus eller gastrointestinal (GI) blødning.
- Patienter, som tidligere har haft symptomer på astma, akut rhinitis, nasale polypper, angioneurotisk ødem, urticaria eller anden type af allergisk reaktion efter at have taget acetylsalicylsyre eller non-steroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID), herunder selektive COX-2(cyklooxygenase-2)-hæmmere.
- Under graviditet og hos kvinder, der har mulighed for at blive gravide, medmindre der anvendes effektiv kontraception (se pkt. 4.5, 4.6 og 5.3).
- Amning (se pkt. 4.6 og 5.3).
- Svær leverdysfunktion (serumalbumin <25 g/l eller Child-Pugh score \geq 10) (klasse C).
- Patienter med nyreinsufficiens med estimeret kreatinclearance <30 ml/min.
- Inflammatorisk tarmsygdom.
- Kronisk venstresidig hjerteinsufficiens (NYHA II-IV).
- Konstateret iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel sygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Behandling med celecoxib hos FAP-patienter er blevet fulgt op til 6 måneder og har ikke vist, at risikoen for gastrointestinal cancer, andre former for cancer eller behovet for kirurgi nedsættes. Den sædvanlige behandling af FAP-patienter bør derfor ikke ændres på grund af den samtidige administration af celecoxib. Især bør hyppigheden af rutinemæssig endoskopisk kontrol ikke reduceres, og FAP-relateret kirurgi bør ikke udsættes.

Gastrointestinale lidelser

Der er set øvre gastrointestinale komplikationer [perforationer, ulcera og blødninger (PUBs)], nogle med fatal udgang, hos patienter behandlet med celecoxib. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der har den største risiko for at udvikle gastrointestinale komplikationer i forbindelse med NSAID-præparater: ældre, patienter, som får andre NSAID-præparater eller acetylsalicylsyre samtidig, eller patienter, der tidligere har haft en gastrointestinal sygdom, f.eks. ulcera og gastrointestinal blødning.

Der er yderligere øget risiko for gastrointestinale bivirkninger (gastrointestinale ulcera eller andre gastrointestinale komplikationer), hvis celecoxib tages samtidig med acetylsalicylsyre (selv ved lave doser). Der er ikke blevet fastslået nogen signifikant forskel i den gastrointestinale sikkerhed mellem selektive COX-2-hæmmere + acetylsalicylsyre vs. NSAID + acetylsalicylsyre i langtidsforsøg (se pkt. 5.1).

Samtidig behandling med celecoxib og et ikke-acetylsalicylsyreholdigt NSAID bør undgås.

FAP-patienter med en ileorektal anastomose eller ileorektal pouch analanastomose kan udvikle anastomotiske ulcerationer. Patienter med anastomotisk sår bør ikke samtidig behandles med antikoagulerende midler eller acetylsalicylsyre.

Lidelser i blod og lymfesystem / kardiovaskulære lidelser

Der er set et øget antal alvorlige kardiovaskulære hændelser, hovedsagelig myokardieinfarkt, i placebokontrollerede langtidsforsøg hos personer med sporadisk adenomatøs polypose behandlet med celecoxib i doser på 200 mg 2 gange dagligt og 400 mg 2 gange dagligt sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1).

Da den kardiovaskulære risiko ved brug af celecoxib blev øget med en dosering på 400 mg 2 gange dagligt i APC-forsøget (se pkt 5.1), bør FAP-patienters behandlingsrespons genovervejes regelmæssigt for at undgå unødvendig eksponering hos FAP-patienter, hvor celecoxib ikke er effektivt (se pkt. 4.2, 4.3, 4.8 og 5.1).

Patienter med særlige risikofaktorer for kardiovaskulære hændelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, rygning) bør kun behandles med celecoxib efter nøje overvejelse (se pkt. 5.1).

Selektive COX-2-hæmmere kan ikke erstatte acetylsalicylsyre som profylakse ved kardiovaskulær tromboembolisk sygdom på grund af manglende effekt på blodpladefunktionen. Antithrombotisk behandling bør derfor ikke seponeres (se pkt. 5.1).

Som for andre lægemidler, der hæmmer prostaglandinsyntesen, er der set væskeretention og ødem hos patienter, som har taget celecoxib. Derfor bør celecoxib anvendes med forsigtighed til patienter, der tidligere har haft hjertesvigt, venstre ventrikulær dysfunktion eller hypertension og hos patienter med kendt ødem af anden årsag, da prostaglandin-hæmning kan medføre en forværring af nyrefunktion og væskeretention. Forsigtighed bør også udvises hos patienter, som er i diuretika-behandling, eller som på anden måde har risiko for hypovolæmi.

Som for alle NSAID kan celecoxib føre til debut af hypertension eller forværring af eksisterende hypertension, som begge kan være medvirkende årsager til øget hyppighed af kardiovaskulære hændelser. Blodtrykket bør derfor kontrolleres nøje ved opstart af behandling med celecoxib og under hele behandlingsforløbet.

Ved behandling af ældre patienter med mild til moderat behandlingskrævende hjertesygdom er særlig forsigtighed og opfølgning påkrævet. Ældre har hyppigere nedsat nyre- og leverfunktion og især nedsat hjertefunktion, og patienterne bør derfor kontrolleres løbende.

Nyre- og leverlidelser

NSAID, herunder celecoxib, kan forårsage nyretoksicitet. Celecoxib har i kliniske forsøg vist at have samme effekt på nyrerne som det NSAID, der blev sammenlignet med. Patienter, som er i størst risiko for at udvikle nyretoksicitet, er patienter med nedsat nyrefunktion, hjertesvigt, nedsat leverfunktion og ældre. Disse patienter bør følges nøje under behandling med celecoxib.

Erfaring med celecoxib til patienter med mildt eller moderat nedsat nyre- eller leverfunktion er begrænset, derfor bør disse patienter behandles med forsigtighed (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hvis der under behandlingen sker en forværring inden for et af de ovennævnte organsystemer, skal passende forholdsregler tages, og seponering af behandlingen med celecoxib bør overvejes.

Hudreaktioner

I forbindelse med brugen af celecoxib er der meget sjældent indberettet alvorlige hudreaktioner, nogle fatale, inklusive dermatitis exfoliativa, Stevens-Johnsons syndrom, og toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.8). Patienterne synes at have størst risiko for udvikling af disse reaktioner tidligt i behandlingsforløbet. Disse reaktioner optræder i de fleste tilfælde inden for den første måned af behandlingen. Derudover er der indberettet alvorlige overfølsomhedsreaktioner (anafylaksi og angioødem) hos patienter, der fik celecoxib (se pkt. 4.8). Patienter, der tidligere har haft sulfonamidallergi eller anden lægemiddelallergi, kan have større risiko for alvorlige hudreaktioner eller overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.3). Behandlingen med celecoxib bør seponeres ved den første forekomst af hududslæt, slimhindeaffektioner, eller andre tegn på overfølsomhed.

Andet

Patienter med nedsat CYP2C9-metabolisering bør behandles med forsigtighed (se pkt. 5.2).

Celecoxib kan maskere feber og andre tegn på inflammation.

Hos patienter i samtidig behandling med warfarin er der set alvorlig blødning. Forsigtighed bør udvises, når celecoxib kombineres med warfarin og andre antikoagulantia (se pkt. 4.5).

Onsenal 200 mg kapsler indeholder lactose (49,8 mg). Onsenal bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner

Størstedelen af interaktionsforsøgene er blevet udført med celecoxibdoser på 200 mg 2 gange dagligt (dvs. de doser, der anvendes ved osteoarthritis/reumatoid artrit). En mere udtalt effekt med 400 mg 2 gange dagligt kan derfor ikke udelukkes.

Koagulationsparametrene bør monitoreres hos patienter, som tager warfarin eller andre antikoagulantia, især i de første få dage efter behandlingsstart eller ændring af celecoxibdosis, da disse patienter har en øget risiko for blødningskomplikationer. Patienter, som får orale antikoagulantia bør derfor kontrolleres nøje med hensyn til protrombintid INR. Hos gigtpatienter (især ældre) i samtidig behandling med celecoxib og warfarin er der rapporteret blødninger i forbindelse med stigning i prothrombintiden. Nogle af disse var med dødelig udgang (se pkt. 4.4).

NSAID kan nedsætte effekten af diuretika og antihypertensiva. Som for NSAID kan risikoen for akut nyreinsufficiens, som sædvanligvis er reversibel, muligvis være øget hos nogle patienter med kompromitteret nyrefunktion (f.eks. dehydrerede patienter eller ældre patienter), hvis ACE-hæmmere eller angiotensin II-receptorantagonister kombineres med NSAID, inklusive celecoxib.

Kombinationen bør derfor gives med forsigtighed, især til ældre. Patienter bør være normalhydrerede, og det bør overvejes at kontrollere nyrefunktionen efter start af kombinationsbehandling, og med jævne mellemrum efterfølgende.

I et klinisk forsøg af 28 dages varighed med patienter med lisinoprilkontrolleret stadie I og II hypertension førte administration af celecoxib 200 mg 2 gange dagligt ikke til klinisk signifikante stigninger i det gennemsnitlige daglige systoliske eller diastoliske blodtryk beregnet ud fra 24-timers ambulant blodtryksmåling sammenlignet med placebo. Blandt de patienter, der fik celecoxib 200 mg 2 gange dagligt anses 48% ikke at respondere på lisinopril ved det afsluttende kliniske besøg (defineret enten som diastolisk blodtryk >90 mmHg eller diastolisk blodtryk steget >10% i forhold til baseline), sammenlignet med 27% af patienter behandlet med placebo. Denne forskel er statistisk signifikant.

Samtidig behandling med NSAID og ciclosporin D-derivater eller tacrolimus synes at kunne øge den nyretoksiske effekt af ciclosporin og tacrolimus. Nyrefunktionen bør derfor monitoreres, når celecoxib kombineres med et af disse lægemidler.

Celecoxib kan tages sammen med lave doser acetylsalicylsyre, men det kan ikke betragtes som en erstatning for acetylsalicylsyre ved kardiovaskulær profylakse. Som for andre NSAID-præparater ses en øget risiko for gastrointestinal ulceration eller andre gastrointestinale komplikationer ved samtidig administration af lave doser acetylsalicylsyre sammenlignet med brugen af celecoxib alene (se pkt. 5.1).

Farmakokinetiske interaktioner

Virningen af celecoxib på andre lægemidler

Celecoxib er en svag hæmmer af CYP2D6. Under behandling med celecoxib steg den gennemsnitlige plasmakoncentration af CYP2D6-substratet dextromethorphan med 136%. Plasmakoncentrationerne af lægemidler, der er substrat for dette enzym, kan stige ved samtidig brug af celecoxib. Eksempler på lægemidler, som metaboliseres af CYP2D6, er antidepressiva (tricykliske og SSRI-præparater), neuroleptika, antiarytmika osv. Doseringen af individuelt dosistitrerede CYP2D6-substrater bør

måske nedsættes, når samtidig behandling med celecoxib initieres, eller øges, hvis behandling med celecoxib afsluttes.

In vitro-forsøg har vist mulighed for, at celecoxib kan hæmme CYP2C19-katalyseret metabolisme. Den kliniske betydning af disse *in vitro*-fund er ikke kendt. Eksempler på lægemidler, som metaboliseres af CYP2C19, er diazepam, citalopram og imipramin.

I et interaktionsforsøg havde celecoxib ikke havde nogen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken af orale kontraceptiva (1 mg norethisteron/35 µg ethinylestradiol).

Celecoxib påvirker ikke i klinisk relevant grad farmakokinetikken af tolbutamid (CYP2C9-substrat), eller glibenclamid.

Hos patienter med reumatoid artrit havde celecoxib ingen signifikant virkning på farmakokinetikken (plasma- eller renal clearance) af methotrexat (i reumatologiske doser). Imidlertid bør passende monitorering af methotrexatrelateret toksicitet overvejes, når disse to lægemidler kombineres.

Hos raske frivillige personer, som både fik celecoxib 200 mg 2 gange dagligt og 450 mg lithium 2 gange dagligt, steg C_{max} af lithium i gennemsnit med 16% og AUC med 18%. Patienter, der er i behandling med lithium, bør derfor følges omhyggeligt, når behandling med celecoxib begyndes eller afbrydes.

Virksomheder af andre lægemidler på celecoxib

Hos personer, som har nedsat CYP2C9-metabolisering, og som viser øget systemisk eksponering for celecoxib, kan samtidig behandling med CYP2C9-hæmmere (f.eks. fluconazol, aminodaron) føre til yderligere stigning i eksponering for celecoxib. Sådanne kombinationer bør undgås hos personer med kendt nedsat CYP2C9-metabolisering (se pkt. 4.2 og 5.2).

Da celecoxib overvejende metaboliseres af CYP2C9, bør patienter, som får fluconazol, kun have halvdelen af den anbefalede dosis. Samtidig brug af 200 mg celecoxib taget som én enkeltdosis og 200 mg fluconazol, en potent CYP2C9-hæmmer, én gang dagligt resulterede i en gennemsnitlig stigning i celecoxibs C_{max} på 60% og i AUC på 130% (analoge forsøg er ikke gennemført med amiodaron eller andre kendte CYP2C9-hæmmere). Samtidig brug af CYP2C9-induktorer som rifampicin, carbamazepin og barbiturater kan nedsætte plasmakoncentrationen af celecoxib.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for celecoxib under graviditet. Dyreforsøg (rotter og kaniner) har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 4.3 og 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker er ukendt. Som for andre lægemidler, der hæmmer prostaglandinsyntesen, kan celecoxib i sidste trimester af graviditeten hæmme uteruskontraktioner og give præmatur lukning af ductus arteriosus. Celecoxib er kontraindiceret under graviditet og til kvinder i den fødedygtige alder, medmindre de anvender effektiv kontraktion (se pkt. 4.3). Hvis en kvinde bliver gravid under behandling med celecoxib, bør behandlingen afbrydes.

Hos rotter udskilles celecoxib i mælken i koncentrationer svarende til plasmakoncentrationerne. Anvendelse af celecoxib til et begrænset antal ammende kvinder har vist, at celecoxib udskilles i modermælken i meget små mængder. Kvinder i behandling med celecoxib bør ikke amme.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Dog bør patienter, som mærker svimmelhed, vertigo eller søvnighed under celecoxibbehandling, undlade at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningerne i **tabel 1** er anført efter organklasse og i henhold til frekvens og afspejler information fra følgende kilder:

- Bivirkninger rapporteret med hyppigheder større end 0,01% og større end for placebo hos patienter med osteoarthritis og reumatoid artrit. Bivirkningerne er rapporteret fra 12 placebo- og/eller aktivt-kontrollerede kliniske forsøg i varigheder op til 12 uger ved indgivelse af celecoxibdoser på 100 mg og op til 800 mg dagligt. I supplerende forsøg, hvor ikke-selektive NSAID blev anvendt som sammenligningsprodukter, blev ca. 7.400 patienter med artrit behandlet med daglige doser af celecoxib på op til 800 mg, heraf blev ca. 2.300 patienter behandlet i 1 år eller mere. De bivirkninger, der sås med celecoxib i disse supplerende forsøg, var de samme som dem, der blev set hos patienterne med osteoarthritis og reumatoid artrit anført i **tabel 1**.
- Bivirkninger fra overvågning efter markedsføring er rapporteret som spontane rapporter over en periode, hvor det anslås, at >70 millioner patienter er blevet behandlet med celecoxib (variable doser, varigheder og indikationer). Da ikke alle bivirkninger bliver rapporteret til indehaveren af markedsføringstilladelsen og dermed ikke er inkluderet i sikkerhedsdatabasen, kan hyppigheden af disse bivirkninger ikke bestemmes på pålidelig måde.

TABEL 1.	Almindelig ≥1/100 til <1/10	Ikke almindelig ≥1/1000 til <1/100	Sjælden ≥1/10.000 til <1/1000	Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data; post- marketing erfaring)¹
Infektioner og parasitære sygdomme	sinuitis, øvre luftvejsinfektion, urinvejsinfektion			
Blod og lymfesystem		anæmi,	leukopeni, trombocytopeni	pancytopeni
Immunsystemet	forværret allergi			alvorlige allergiske reaktioner, anafylaktisk shock, anafylaksi
Psykiske forstyrrelser	søvnløshed	angst, depression, træthed	konfusion	hallucinationer
Metabolisme og ernæring		hyperkaliæmi		
Nervesystemet	svimmelhed, hypertoni	parestæsi, søvnhed	ataksi, smagsforandringer	hovedpine, forværret epilepsi, aseptisk meningitis, tab af smagssans, anosmi, fatal intrakraniell blødning
Øjne		sløret syn		conjunctivitis, øjenblødning, okklusion af nethindearterie eller nethindevene
Øre og labyrint		tinnitus		nedsat hørelse

Hjerte		hjertesvigt, palpitationer, takykardi	Myokardieinfarkt ²	arytmi
Vaskulære sygdomme		hypertension, forværret hypertension		flushing, vaskulitis, lungeemboli
Luftveje, thorax og mediastinum	pharyngitis, rhinitis, hoste	dyspnø		bronkospasme
Mave-tarmkanalen	abdominal smerter, diarré, dyspepsi, flatulens	obstipation, opstød, gastrit, stomatit, opkastning, forværring af gastrointestinal inflammation	sår i tolvfingertarmen, mavesæk, spiserør, tyndtarmen og tyktarmen; dysfagi, intestinal perforation, esophagitis, melaena, pancreatitis	kvalme, akut pankreatit, gastrointestinal blødning, colitis/forværret colitis
Lever og galdeveje		abnorm leverfunktion, forhøjet ASAT og ALAT	forhøjede leverenzymmer	hepatitis, leversvigt, icterus
Hud og subkutane væv	udslæt, pruritus	urticaria	alopeci, fotosensitivitet	ekchymose, bulløs eruption, exfoliativ dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv		kramper i benene		artralgi, myositis
Nyrer og urinveje		forhøjet kreatinin, forhøjet serumcarbamid		akut nyresvigt, interstitial nefritis, hyponatriæmi
Det reproduktive system og mammae				menstruationsforstyrrelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	influenzalignende symptomer, perifer ødemer/væskeretention			brystsmerter

1 Bivirkninger rapporteret spontant til bivirkningsovervågningsdatabasen i en periode, hvor det anslås, at mere end 70 millioner patienter er blevet behandlet med celecoxib (forskellige doser, varigheder og indikationer). På baggrund af dette kan hyppigheden af disse bivirkninger ikke bestemmes på pålidelig måde. Bivirkninger anført under post-marketing erfaring er kun de bivirkninger, som ikke allerede er anført fra forsøg på patienter med artrit (Tabel 1) eller fra forsøg ved forebyggelse af polypper (Tabel 2).

2 En samlet analyse af 20 placebokontrollerede forsøg af varigheder på mere end 2 uger og op til 1 år hos patienter med osteoarthritis og reumatoid artrit viser en overrepræsentation af myokardieinfarkt hos patienter behandlet med 200 eller 400 mg daglig på 0,7 hændelse pr. 1000 patienter (sjældent) i forhold til placebo. Der ses ingen overrepræsentation af slagtilfælde.

I tabel 2 anføres de øvrige bivirkninger, som er set med hyppigheder højere end placebo hos patienter behandlet med 400-800 mg dagligt i langtidsforsøg på op til 3 år ved forebyggelse af polypper (APC-

og PreSAP-forsøgene; se pkt. 5.1, Farmakodynamiske egenskaber: Kardiovaskulær sikkerhed – langtidsforsøg hos patienter med sporadisk adenomatøs polypose).

TABEL 2	Meget almindelig (≥1/10)	Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1000 til <1/100)
Infektioner og parasitære sygdomme		øre infektion, svampeinfektion (svampeinfektionerne var primært ikke-systemiske)	helicobacterinfektion, herpes zoster, erysipelas, sårinfektion, gingival infektion, labrynthitis, bakteriel infektion
Tumorer			lipom
Psykiske forstyrrelser			søvnforstyrrelser
Nervesystemet			cerebralt infarkt
Øjne			mouches volantes, konjunktival blødning
Øre og labyrint			høretab
Hjerte		angina pectoris, myokardieinfarkt	unstabil angina, aortaklapregurgitation, aterosklerose af koronararterier, sinusbradykardi, ventrikulær hypertrofi
Vaskulære sygdomme	hypertension*		dyb venetrombose; hæmatom
Luftveje, thorax og mediastinum		dyspnø	dysfoni
Mave-tarmkanalen	diarré*	kvalme, gastroesofageal reflukssygdom, divertikel, opkastning*, dysfagi, colon irritable-syndrom	blødning fra hæmorider, hyppig afføring, mundsår, stomatitis
Hud og subkutane væv			allergisk dermatit
Knogler, led, muskler og bindevæv		muskelkramper	ganglion
Nyrer og urinveje		nephrolithiasis, forhøjet blodkreatinin	nykturi
Det reproduktive system og mammae		benign prostatahyperplasi, prostatitis, øget prostata-specifikt antigen	vaginalblødning, brystømhed, dysmenoré, ovariecyster, menopausale symptomer
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		ødemer	
Undersøgelser		vægtøgning	øget indhold af kalium, natrium, hæmoglobin i blodet fald i indhold af hæmatokrit, testosteron i blodet
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			fodfraktur, frakturer i underekstremiteterne, epikondylit, seneruptuk, fraktur
* Hypertension, opkastning og diarré er inkluderet i Tabel 2, fordi de er hyppigere rapporteret i disse forsøg, som forløb over 3 år, end bivirkninger i Tabel 1, som omfatter bivirkninger fra forsøg af 12 ugers varighed.			

De endelige data (bedømt) fra APC-forsøgene, hvor patienterne blev behandlet med celecoxib 800 mg dagligt i op til 3 år, viser en overrepræsentation i forhold til placebo af myokardieinfarkt på 11

hændelser pr. 1000 patienter (almindelig), og der ses en overrepræsentation af slagtilfælde på 5 hændelser pr. 1000 patienter (ikke almindelige; typer af slagtilfælde ikke differentieret).

4.9 Overdosering

Der er ingen klinisk erfaring med overdosering i kliniske forsøg. Enkeltdoser op til 1200 mg og gentagne doser op til 1200 mg 2 gange dagligt er blevet givet til raske personer i 9 dage uden klinisk betydende bivirkninger. Ved mistanke om overdosering skal relevant medicinsk behandling iværksættes f.eks. ventrikeltømning, klinisk overvågning, og om nødvendigt iværksættes symptomatisk behandling. På grund af høj proteinbinding er dialyse sandsynligvis ikke en effektiv måde at fjerne lægemidlet på.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastisk middel, ATC kode: L01XX33

Celecoxib er en diarylsubstitueret pyrazol og kemisk ligner det andre non-arylaminsulfonamider (f.eks. thiazider, furosemid), men det adskiller sig fra arylaminsulfonamider (f.eks. sulfamethoxizol og andre sulfonamid-antibiotika).

Celecoxib er en oral, selektiv cyclooxygenase-2-hæmmer (COX-2). Der er ikke observeret nogen statistisk signifikant hæmning af COX-1 (vurderet som ex vivo hæmning af tromboxan B₂ [TxB₂] dannelse) hos raske frivillige personer ved den terapeutiske dosis til FAP på 400 mg 2 gange dagligt.

Cyclooxygenase er ansvarlig for dannelsen af prostaglandiner. Der er identificeret 2 isoformer, COX-1 og COX-2. Det er vist at COX-2 er isoformen af det enzym, som induceres af pro-inflammatoriske stimuli, og som man mener, hovedsagelig har ansvaret for syntese af prostanoide mediatorer af smerte, inflammation og feber. Der er set forhøjede COX-2-niveauer i mange præmaligne læsioner (såsom adenomatøse colorektale polyper) og epitelcancer. Familiær adenomatøs polypose (FAP) er en genetisk sygdom, som skyldes en autosomal dominant genetisk forandring af et tumorsuppressorgen, adenomatøs polyposis coli-gen (APC-gen). Polypper med APC-mutationen udtrykker COX-2 i større grad, og hvis de ikke behandles, vil disse polypper fortsat blive dannet og vokse i colon eller rektum, hvilket vil medføre en risiko på næsten 100% for udvikling af colorektalcancer. COX-2 er også involveret i ovulation, implantation og lukning af ductus arteriosus, regulering af nyrefunktion og funktioner i centralnervesystemet (feber, smerteopfattelse og kognitive funktioner). Det kan også spille en rolle i sårheling. COX-2 er påvist i væv omkring mavesår hos mennesker, men dets relevans i forbindelse med sårheling er ikke kendt.

Forskellen i antitrombocytaktivitet mellem nogle COX-1-hæmmende NSAID-præparater og selektive COX-2-hæmmere kan være af klinisk betydning for patienter med risiko for tromboemboliske hændelser. COX-2-hæmmere mindsker dannelsen af systemisk (og derfor muligvis endotelial) prostacyclin uden at påvirke trombocytternes tromboxan.

Der er observeret en dosisafhængig effekt på TxB₂-dannelse ved høje doser af celecoxib. I mindre forsøg på raske personer havde gentagne doser af celecoxib 600 mg 2 gange dagligt dog ingen effekt på trombocyttaggregation og blødningstid sammenlignet med placebo.

Eksperimentelle data viser, at den/de virkningsmekanisme(r) for celecoxib, som medfører tumordød, kan relateres til induktion af apoptose og hæmning af angiogenese. Hæmning af COX-2 kan have konsekvenser for tumorlevedygtighed, som ikke er relateret til inflammation.

Celecoxib hæmmer tumordannelsen i prækliniske coloncancer-modeller, som udtrykker COX-2 i større grad, hvad enten det er induceret ved kemisk mutation (rotte AOM-model) eller genetisk mutation (MIN musemodel).

Celecoxib har vist sig at reducere antallet og størrelsen af adenomatøse colorektale polypper. En randomiseret dobbelt-blind placebokontrolleret undersøgelse blev udført med 83 FAP-patienter. Forsøgspopulationen omfattede 58 patienter med en tidligere subtotal eller total kolektomi og 25 patienter med en intakt colon. 13 patienter havde den svækkede FAP-fænotype. Efter 6 måneders behandling med celecoxib 400 mg 2 gange dagligt var den gennemsnitlige reduktion i antallet af colorektale polypper på 28% (standardafvigelse \pm 24 %), hvilket var signifikant bedre end for placebo (middelværdi 5%, standardafvigelse \pm 16 %). Der blev set en betydelig reduktion af det adenomatøse område i duodenum sammenlignet med placebo (14,5 % for celecoxib 400 mg 2 gange dagligt versus 1,4 % for placebo), hvilket dog ikke er statistisk signifikant.

Pilotforsøg hos børn med FAP: I alt 18 børn i alderen 10-14 år med positiv FAP-geno- eller FAP-fænotype blev behandlet med celecoxib 4 mg/kg dagligt (4 patienter sammenlignet med 2 behandlet med placebo) celecoxib 8 mg/kg dagligt (4 patienter sammenlignet med 2 patienter behandlet med placebo), eller celecoxib 16 mg/kg dagligt (4 patienter sammenlignet med 2 patienter behandlet med placebo). Resultaterne viste en statistisk signifikant reduktion i antallet af polypper i alle grupper behandlet med celecoxib sammenlignet med de tilsvarende grupper behandlet med placebo. Den største reduktion blev set i gruppen af patienter behandlet med 16 mg/mg dagligt, som svarer til den anbefalede FAP-voksensdosis på 800 mg dagligt. Sikkerhedsdata er blevet gennemgået i detaljer af en data-sikkerheds-monitorerings-komité, som konkluderede, at celecoxib 16 mg/kg dagligt er en sikker dosis, som kan anbefales ved fremtidige forsøg hos børn med FAP.

Den langtids-kardiovaskulære toksicitet hos børn, som eksponeres for celecoxib, er ikke undersøgt. Det er uvist, om langtidsrisikoen kan være den samme som den, der ses hos voksne, som eksponeres for celecoxib eller andre COX-2-selektive og ikke-selektive NSAID (se pkt. 4.4; kardiovaskulære lidelser).

Kardiovaskulær sikkerhed – langtidsforsøg med patienter med sporadisk adenomatøs polypose:

Der er gennemført 2 forsøg på personer med sporadisk adenomatøs polypose med celecoxib, dvs. APC-forsøget (Adenoma Prevention with Celecoxib) og PreSAP-forsøget (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). I APC-forsøget ses en dosisrelateret stigning i det sammensatte endepunkt af kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller slagtilfælde (bekræftet) med celecoxib sammenlignet med placebo over en behandlingsperiode på 3 år. PreSAP-forsøget viser ikke statistisk signifikant øget risiko for samme sammensatte endepunkt.

I APC-forsøget er de relative risici sammenlignet med placebo for det sammensatte endepunkt (bekræftet) af kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller slagtilfælde 3,4 (95% konfidensinterval 1,4-8,5) med celecoxib 400 mg 2 gange dagligt og 2,8 (95% konfidensinterval 1,1-7,2) med celecoxib 200 mg 2 gange dagligt. Kumulative procenter for det sammensatte endepunkt over 3 år er henholdsvis 3% (20/671 forsøgspersoner) og 2,5% (17/685 forsøgspersoner) sammenlignet med 0,9% (6/679 forsøgspersoner) for placebo. Stigningen i begge celecoxibdosisgrupper versus placebo kan primært tilskrives en stigning i hyppigheden af myokardieinfarkt.

I PreSAP-forsøget er den relative risiko sammenlignet med placebo for det samme sammensatte endepunkt (bekræftet) 1,2 (95% konfidensinterval 0,6-2,4) med celecoxib 400 mg 1 gang dagligt. Kumulative procenter for det sammensatte endepunkt over 3 år er henholdsvis 2,3% (21/933 forsøgspersoner) og 1,9% (12/628 forsøgspersoner). Hyppigheden af myokardieinfarkt (bekræftet) er 1,0% (9/933 forsøgspersoner) med celecoxib 400 mg 1 gang dagligt og 0,6% (4/628 forsøgspersoner) med placebo.

Data fra et tredje langtidsforsøg, ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), viser ikke signifikant øget kardiovaskulær risiko med celecoxib 200 mg 2 gange dagligt sammenlignet med placebo. Den relative risiko sammenlignet med placebo for lignende sammensatte

endepunkter (kardiovaskulær død, myokardieinfarkt, slagtilfælde) er 1,14% (95% konfidensinterval 0,61-2,12) med celecoxib 200 mg 2 gange dagligt. Hyppigheden af myokardieinfarkt er 1,1% (8/717 patienter) med celecoxib 200 mg 2 gange dagligt og 1,2% (13/1070 patienter) med placebo.

Data fra samlet analyse af kontrollerede, randomiserede forsøg tyder også på, at der kan være kardiovaskulær risiko forbundet med brug af celecoxib sammenlignet med placebo. Det tyder på at forskelle i risiko hænger sammen med celecoxibdosis.

Onsenal er godkendt under ”særlige omstændigheder”. Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for Onsenal, fordi det drejer sig om en sjælden sygdom. Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vurderer hvert år ny information vedrørende Onsenal, og dette produktresumé vil om nødvendigt blive opdateret.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Celecoxib absorberes godt og når maksimal plasmakoncentration efter ca. 2-3 timer. Indtagelse sammen med føde (fedtrigt måltid) forsinker absorptionen omkring 1 time og øger den totale absorption (AUC) med 10-20%.

Celecoxib elimineres hovedsagligt via metabolisme. Mindre end 1% af dosis udskilles uændret i urinen. Den interindividuelle variation i plasmakoncentrationen af celecoxib er ca. 10-dobbelt. Inden for det terapeutiske dosisområde har celecoxib dosis- og tidsafhængig farmakokinetik. Plasmaproteinbindingen er ca. 97% ved terapeutiske plasmakoncentrationer, og celecoxib har ikke præference for binding til erythrocytter. Halveringstiden er 8-12 timer. Steady state plasmakoncentrationer nås inden for 5 dages behandling. Den farmakologiske virkning sidder i modersubstansen. Hovedmetabolitterne, som findes i cirkulationen, har ingen målelig COX-1- eller COX-2-aktivitet.

Celecoxibs metabolisme medieres hovedsageligt af cytokrom P450 CYP2C9. 3 metabolitter, inaktive som COX-1- eller COX-2-hæmmere, er identificeret i humant plasma, dvs. en primær alkohol, den tilsvarende carboxylsyre og dets glucuronidkonjugat. Cytokrom P450 CYP2C9-aktivitet er nedsat hos personer med genetisk polymorfisme, som fører til nedsat enzymaktivitet, som f.eks. homozygot ved CYP2C9*3-polymorfisme.

I et farmakokinetisk forsøg med celecoxib 200 mg indgivet 1 gang dagligt til raske frivillige forsøgspersoner med genotype CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 eller CYP2C9*3/*3 er median C_{max} og AUC_{0-24} for celecoxib på dag 7 henholdsvis ca. firedoblet og syvfoldet hos personer med genotype CYP2C9*3/*3 sammenlignet med andre genotyper. I 3 separate enkeltdosisforsøg, der omfattede i alt 5 forsøgspersoner med genotype CYP2C9*3/*3, øges enkeltdosis AUC_{0-24} ca. 3 gange sammenlignet med personer med normal metabolisme. Det anslås, at hyppigheden af homozygot *3/*3 genotype er 0,3-1,0% i forskellige etniske grupper.

Patienter med kendt eller formodet nedsat CYP2C9-metabolisering baseret på tidligere anamnese/erfaring med andre CYP2C9-substrater bør behandles med forsigtighed med celecoxib (se pkt. 4.2).

Der er ikke set klinisk signifikante forskelle i celecoxibs farmakokinetiske parametre mellem negroide og hvide. Celecoxibs plasmakoncentration er øget ca. 100% hos ældre kvinder (>65 år).

Sammenlignet med personer med normal leverfunktion havde patienter med let nedsat leverfunktion en gennemsnitlig stigning af celecoxib i C_{max} på 53% og i AUC på 26%. Ved en dosering på 200 mg dagligt var tilsvarende værdier for patienter med moderat nedsat leverfunktion henholdsvis 41% og 146%. Den metaboliske kapacitet hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion kunne bedst korreleres til deres albuminværdier. Hos FAP-patienter med moderat nedsat leverfunktion (serum-albumin 25-35 g/l) bør den daglige anbefalede dosis af celecoxib reduceres med 50%.

Patienter med svært nedsat leverfunktion (serum-albumin <25 g/l) er ikke undersøgt, hvorfor celecoxib er kontraindiceret til denne patientgruppe.

Celecoxibs farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion, men det er usandsynligt, at den er markant ændret hos disse patienter, idet elimineringen hovedsagelig sker ved levermetabolisme. Der er kun lidt erfaring med celecoxib ved nedsat nyrefunktion, og forsigtighed anbefales derfor ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion. Svært nedsat nyrefunktion er en kontraindikation for anvendelse.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Konventionelle embryo-føtale toksicitetsforsøg viste en dosisafhængig forekomst af diafragmabrok hos rottefostre og af kardiovaskulære misdannelser hos kaninfostre ved plasmakoncentrationer ca. 3 gange (rotter) og 2 gange (kaniner) højere end opnået ved behandling med den maksimalt anbefalede daglige dosis til mennesker (800 mg). I et peri-post natalt forsøg med rotter, som inkluderede behandling i den organdannende periode, blev diafragmabrok også set. I dette forsøg var den laveste plasmakoncentration, hvor denne anomali blev set hos et enkelt dyr, 2 gange større end den beregnede sikkerhedsmargin i forhold til den anbefalede dosis til mennesker (800 mg).

Dyreforsøg med celecoxib i den tidlige fosterudvikling medførte abort i præ- og postimplantationsperioden. Disse virkninger er forventet for hæmmere af prostaglandinsyntesen.

Celecoxib bliver udskilt i rottemælk. I et peri-postnatalt rotteforsøg er der set toksicitet i afkommet.

I et 2-årigt toksicitetsforsøg er der set øget nonadrenal thrombose hos han-rotter ved høje doser.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapslerne indeholder:
lactosemonohydrat
natriumlaurilsulfat
povidon K30
croscarmellosematrium
magnesiumstearat

Kapslerne består af:
gelatine
titandioxid (E171)

Mærkningsblækket indeholder:
shellac
propylenglycol
jernoxid (E172)
Brilliant Blue FCF (E133)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Uigennemsigtig PVC/aluminiumfolieblister.

Leveres i pakninger med 10 eller 60 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/259/005-006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

17. oktober 2003/17. oktober 2008.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- C. SÆRLIGE FORPLIGTELSE, SOM SKAL OPFYLDES AF INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLER/FREMSTILLERE AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne ansvarlige for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter recept.

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE BETINGELSER**

Pharmacovigilance-system

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at pharmacovigilance-systemet, som er beskrevet i markedsføringstilladelsen (version 2, Modul 1.8.1), er på plads og fungerer, før og mens produktet markedsføres.

Risikostyringsprogram (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen er forpligtet til at foretage de undersøgelser og supplerende pharmacovigilance-aktiviteter, som er beskrevet i pharmacovigilance-planen (ifølge aftalen i risikostyringsprogrammets (RMP) version dateret 28. februar 2005, Modul 1.8.2 i markedsføringsansøgningen), og enhver efterfølgende opdatering af RMP, som er godkendt af CHMP.

I overensstemmelse med CHMP-retningslinjerne for risikostyringsprogrammer for lægemidler til human brug skal en opdateret RMP fremsendes samtidig med den efterfølgende periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Desuden skal en opdateret RMP fremsendes

- når der modtages ny information, der kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation, pharmacovigilance-plan eller på risikominimeringsaktiviteter
- senest 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (pharmacovigilance eller risikominimering)
- på anmodning fra EMA

PSUR

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fortsætte med at indsende periodiske sikkerhedsopdateringer (PSUR) på årlig basis.

C. SÆRLIGE FORPLIGTELSE, SOM SKAL OPFYLDES AF INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme afslutte forsøg i henhold til nedennævnte oversigt. Resultaterne af undersøgelserne vil danne grundlaget for den årlige revurdering af risk/benefit-forholdet.

Kliniske aspekter:

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har tidligere forpligtet sig til at gennemføre forsøget ”*Phase III Placebo-controlled Trial with Celecoxib in Genotype Positive Subjects with Familial Adenomatous Polyposis*” (CHIP-forsøg – Protokol A3191193) for at fremskaffe yderligere sikkerheds- og effektdata.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil indsende en statusrapport til CHIP-forsøget, herunder en opdatering af sikkerhedsdata, i forbindelse med den 8. årlige revurdering og vil indsende den endelige forsøgsrapport for det afsluttede forsøg, så snart denne er tilgængelig.

Statusrapporten vil omfatte komplet dokumentation for tiltag til at opnå målet for årlig rekruttering. Forventet øgning i antal er 30 patienter pr. år.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Bilag III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE ELLER, NÅR EN SÅDAN IKKE FINDES, PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Ydre karton – 200 mg hårde kapsler (klar, uigennemsigtig blister)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onsenal 200 mg hårde kapsler
Celecoxib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 200 mg celecoxib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactose
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30°C

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/259/001, 002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION OM BRAILLE-SKRIFT

Onsenal 200 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE ELLER, NÅR EN SÅDAN IKKE FINDES, PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Ydre karton – 200 mg hårde kapsler (klar, uigennemsigtig blister)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onsenal 200 mg hårde kapsler
Celecoxib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 200 mg celecoxib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactose
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30°C

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/259/003, 004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION OM BRAILLE-SKRIFT

Onsenal 200 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

PRIMÆR EMBALLAGE/BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onsenal 200 mg kapsler
Celecoxib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE ELLER, NÅR EN SÅDAN IKKE FINDES, PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Ydre karton – 400 mg hårde kapsler

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onsenal 400 mg hårde kapsler
Celecoxib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 400 mg celecoxib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactose
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30°C

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/259/005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION OM BRAILLE-SKRIFT

Onsenal 400 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE ELLER, NÅR EN SÅDAN IKKE FINDES, PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Ydre karton – 400 mg hårde kapsler

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onsenal 400 mg hårde kapsler
Celecoxib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 400 mg celecoxib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactose
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30°C

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/259/006

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION OM BRAILLE-SKRIFT

Onsenal 400 mg

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
PRIMÆR EMBALLAGE/BLISTER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onsenal 400 mg kapsler
Celecoxib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Onsenal 200 mg hårde kapsler celecoxib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Onsenal til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Onsenal
3. Sådan skal du tage Onsenal
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Onsenal tilhører en medicingruppe, som kaldes cyklooxygenase-2-hæmmere (COX-2). Cyklooxygenase-2 er et enzym, som øges på steder med betændelse og i celler, der vokser unormalt. Onsenal virker ved at hæmme COX-2, og dette påvirker betændte og unormalt voksende celler. Som en konsekvens heraf dør cellerne.

Onsenal bruges til at reducere antallet af mave- og tarmpolypper hos patienter med familiær adenomatøs polypose (FAP). FAP er en arvelig sygdom, hvor endetarm og tyktarm er dækket med mange polypper, som kan udvikle sig til endetarms- eller tyktarmskræft. Onsenal bør bruges sammen med den sædvanlige behandling til FAP-patienter, såsom kirurgi og endoskopisk kontrol.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE ONSENAL

Tag ikke Onsenal:

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for et af indholdsstofferne i Onsenal.
- hvis du er overfølsom (allergisk) over for den type medicin som kaldes sulfonamider. Disse omfatter visse antibiotika (Bactrim og Septra, som begge er en kombination af sulfamethoxazol og trimetoprim), som bruges ved behandling af infektioner.
- hvis du har mavesår eller sår på tolvfingertarmen eller bløder i maven eller tarmene
- hvis du – efter at have taget acetylsalicylsyre eller anden antiinflammatorisk medicin - har fået næsepolypper eller svær tillukning af næsen eller en overfølsomhedsreaktion som f.eks. kløende hududslæt, hævelse, besværet eller hvæsende vejrtrækning
- hvis du er kvinde i den fødedygtige alder og ikke anvender sikker prævention
- hvis du ammer
- hvis du har tyktarmsbetændelse (colitis ulcerosa) eller betændelse i mave-tarmkanalen (Crohns sygdom)
- hvis du har en alvorlig leversygdom
- hvis du har meget dårlige nyrer
- hvis du har hjertesvigt, har fået diagnosticeret hjertesygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom, f.eks. hvis du har haft et hjertetilfælde, slagtilfælde, mini-slagtilfælde (TIA = transitorisk iskæmisk attack, dvs. forbigående nedsat blodtilførsel til hjernen) eller tilstopning af blodårerne til hjertet eller hjernen

- hvis du har fået foretaget en ballonudvidelse eller en by-passoperation
- eller hvis du har haft problemer med blodomløbet (perifer arteriel sygdom), eller hvis du har fået foretaget operation i årerne i benene

Vær ekstra forsigtig med at tage Onsenal

Nogle patienter har brug for særlig lægelig opmærksomhed, når de behandles med Onsenal. Tal med lægen, inden du tager Onsenal:

- hvis du lider af sygdomme, som øger risikoen for hjertesygdom, f.eks. forhøjet blodtryk, diabetes, forhøjet kolesterol, eller hvis du ryger. Tal med lægen om, hvorvidt Onsenal er passende behandling for dig
- hvis du har haft mavesår eller sår i tolvfingertarmen (duodenalsår), eller blødning i maven eller tarmene
- hvis dit hjerte, lever- eller nyre ikke fungerer normalt. Lægen ønsker muligvis at kontrollere dig regelmæssigt.
- hvis du har væskeophobning i kroppen (som f.eks. hævede ankler eller fødder)
- hvis du lider af væskemangel, f.eks. på grund af opkastning eller diarré, eller hvis du tager vanddrivende medicin
- hvis du har haft en alvorlig allergisk reaktion eller en alvorlig hudreaktion efter at have taget medicin
- hvis du tager acetylsalicylsyre
- hvis du tager blodfortyndende medicin
- hvis du ikke tåler visse sukkerarter
- hvis du behandles for en infektion, da Onsenal kan skjule feber, som er tegn på infektion
- hvis du er over 65 år. Lægen ønsker muligvis at kontrollere dig regelmæssigt.

Som for anden non-steroid anti-inflammatorisk medicin (NSAID; f.eks. ibuprofen eller diclofenac) kan denne medicin give forhøjet blodtryk. Lægen kan derfor ønske at kontrollere dit blodtryk regelmæssigt.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Tal med lægen, inden du tager Onsenal, hvis du tager:

- ACE-hæmmere eller Angiotensin II-receptorantagonister (medicin mod højt blodtryk og hjertesvigt)
- acetylsalicylsyre eller anden medicin, der dæmper betændelse
- medicin, der nedsætter immunforsvaret f.eks. efter transplantationer (ciclosporin og tacrolimus)
- hostestillende medicin i hostesaft (dextromethorphan)
- vanddrivende medicin (medicin mod væskeophobning)
- medicin mod svampeinfektioner (fluconazol)
- medicin mod depression (lithium)
- medicin mod bakterielle infektioner (rifampicin)
- medicin, som forhindrer blodpropper (warfarin) eller anden blodfortyndende medicin
- anden medicin mod depression, søvnforstyrrelser, forhøjet blodtryk eller uregelmæssig puls
- medicin mod visse psykiske lidelser (neuroleptika)
- medicin mod leddegigt, alvorlig psoriasis og blodkræft (methotrexat)
- medicin mod epilepsi/kramper eller visse typer smerter og depression (carbamazepin)
- medicin mod epilepsi/kramper eller visse typer søvnforstyrrelser (barbiturater)

Onsenal kan tages sammen med lave doser af acetylsalicylsyre (hjertemagnyl). Spørg lægen til råds, før du tager disse to typer medicin samtidig.

Brug af Onsenal sammen med mad og drikke

Du kan tage Onsenal sammen med mad eller uden for måltider.

Graviditet og amning

Du må ikke tage Onsenal, hvis du er gravid, eller hvis der er mulighed for, at du bliver gravid.
Du må ikke tage Onsenal, hvis du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis du bliver svimmel eller træt efter at have taget Onsenal, bør du ikke køre bil eller betjene maskiner, før du føler dig normal igen.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Onsenal

Onsenal indeholder lactose (en sukkerart). Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE ONSENAL

Tag altid Onsenal nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket. Den sædvanlige dosis er 400 mg 2 gange dagligt. Sædvanligvis skal du tage 2 kapsler på 200 mg 2 gange dagligt.

Du må højst tage 800 mg dagligt.

Hvis du har taget for mange Onsenal

Kontakt straks læge eller apotek, hvis du ved et uheld kommer til at tage for mange kapsler.

Hvis du har glemt at tage Onsenal

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

4. BIVIRKNINGER

Onsenal kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller hvis du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

De bivirkninger, der er anført nedenfor, er set hos patienter med gigt, som er behandlet med medicin, der indeholder det samme aktive stof, som findes i Onsenal.

Stop med at tage kapslerne og fortæl det omgående til din læge:

- hvis du får en allergisk reaktion, som f.eks. hudkløe, hævelse i ansigtet, hvæsende vejrtrækning eller vejrtrækningsbesvær
- hvis du får hjerteproblemer, som f.eks. smerter i brystet
- hvis du får leversvigt (symptomer kan omfatte kvalme, diarré, gulsot (huden eller det hvide i dine øjne bliver gult))
- hvis din hud danner blærer eller skaller af
- hvis du får kraftige mavesmerter eller tegn på blødning i maven eller tarmene, som f.eks. forbigående sort eller blodig afføring, eller kaster blod op

Almindelige bivirkninger, som forekommer hos mere end 1 person ud af 100, er

- væskeophobning i kroppen, som kan få ankler, ben og/eller hænder til at hæve
- urinvejsinfektioner
- bihulebetændelse (stoppede eller smertende bihuler), stoppet eller løbende næse, ondt i halsen, hoste, forkølelse, influenzalignende symptomer
- svimmelhed, søvnbesvær
- mavesmerter, diarré, fordøjelsesbesvær, luft i maven
- hududslæt, kløe

- muskelstivhed
- forværring af eksisterende allergi

Ikke almindelige bivirkninger, som forekommer hos mere end 1 person ud af 1000, er

- hjertesvigt, hjertebanken (bevidsthed om at hjertet slår), hurtig puls
- forværring af eksisterende forhøjet blodtryk
- unormale lever-relaterede blodprøver
- unormale nyre-relaterede blodprøver
- blodmangel (ændringer i de røde blodlegemer, som kan give træthed og kortåndethed)
- angst, depression, træthed, døsighed, prikkende, snurrende fornemmelse eller følelsesløshed i huden
- kvalme, træthed, muskelsvaghed eller hjertebanken pga. for højt indhold af kalium i blodet
- nedsat eller sløret syn, susen for ørerne, mundsmerter eller mundsår
- forstoppelse, bøvsen, betændelse i maven (mavebesvær, mavesmerter eller opkastning), forværring af betændelse i maven eller tarmen
- kramper i benene
- kløende udslæt (nældefeber)

Sjældne bivirkninger, som forekommer hos mere end 1 person ud af 10.000, er

- sår (blødende) i maven, spiserør eller tarm, hul på tarmen (kan give mavesmerter, feber, kvalme, opkastning, tilstopning af tarmen), mørk eller sort afføring, betændelse i spiserøret (kan give problemer med at synke), betændelse i bugspytkirtlen (kan give mavesmerter)
- nedsat antal hvide blodlegemer (som hjælper med at beskytte kroppen mod infektioner) og blodplader (øget risiko for blødning og blå mærker)
- problemer med at koordinere muskelbevægelser
- forvirring, ændret smagsopfattelse
- øget følsomhed over for lys
- hårtab

Yderligere bivirkninger er set efter brug af det aktive stof i Onsenal (efter markedsføring).

Hypigheden af disse bivirkninger er svær at bestemme, men anses generelt for at være meget sjældne (forekommer hos mindre end 1 person ud af 10.000):

- blødning i hjernen, som fører til død
- alvorlig allergisk reaktion (herunder potentielt dødeligt anafylaktisk shock), som kan give hududslæt, hævelse af ansigt, læber, mund, tunge eller hals, hvæsende vejrtrækning eller vejrtrækningsbesvær, synkebesvær
- blødning i maven eller tarmene (kan give blodig afføring eller opkastning), betændelse i tarmene, kvalme
- alvorlige hudreaktioner, som kan give hududslæt, blæredannelse og afskalning af hudens øverste lag (f.eks. Stevens-Johnsons syndrom, eksfoliativ dermatitis og toksisk epidermal nekrolyse)
- leversvigt, leverskader og alvorlig leverbetændelse (som nogle gange fører til død eller kræver levertransplantation). Symptomerne kan være kvalme, diarré, gulsot, gulfarvning af hud eller det hvide i øjnene, mørk urin, lys afføring, blødningstendens, kløe eller kuldegysninger.
- nyreproblemer (muligt nyresvigt, nyrebetændelse)
- blodprop i lungerne. Symptomer kan være pludselig åndenød, skarp smerte ved ind- og udåndning eller kollaps
- uregelmæssig puls
- betændelse i hjernehindene og rygmarven (meningitis)
- hallucinationer
- forværret epilepsi (mulige hyppigere og/eller kraftigere anfald)
- betændte blodkar (kan give feber, smerter, blå mærker i huden)
- blokering af en arterie eller blodåre i øjet, som kan medføre delvist eller fuldstændigt tab af synsevne, øjenbetændelse (med røde øjne), blødning i øjnene
- træthed, blødninger fra hud og slimhinder, f.eks. hyppigt næseblod, blå mærker og øget risiko for infektioner pga. nedsat antal røde og hvide blodlegemer og blodplader

- brystmerter
- nedsat lugtesans
- misfarvning af huden (blå mærker), muskelsmerter og -svaghed, smertende led
- menstruationsforstyrrelser
- hovedpine, rødmen
- nedsat appetit, hovedpine, kvalme, muskelkramper og svaghed pga. lavt indhold af natrium i blodet.

I kliniske forsøg, hvor Onsenal blev givet i op til 3 år til forebyggelse af spontane tarmpolypper, blev følgende yderligere bivirkninger set (bivirkninger markeret med en stjerne ses hyppigere i disse forsøg end i forsøg ved gigtrelaterede sygdomme):

Meget almindelige bivirkninger, som forekommer hos mere end 1 person ud af 10):

- forhøjet blodtryk*, diarré*

Almindelige bivirkninger, som forekommer hos mere end 1 person ud af 100:

- hjerteproblemer: hjerteanfald*, smerter i brystet (angina pectoris)
- maveproblemer: kvalme, halsbrand, udposning (divertikel) i maven eller tarmen, som kan blive meget smertefuld eller betændt, opkastning*, irritabel tyktarm (kan omfatte mavesmerter, diarré, fordøjelsesbesvær, luft i maven)
- nyresten (som kan give mave- eller rygsmerter, blod i urinen), vandladningsbesvær
- vejrtrækningsbesvær
- muskelkramper
- væskeophobning i kroppen, som kan give hævelse (ødem)
- forstørret eller betændelse i prostata, øget prostataspecifikt antigen (ses i blodprøve)
- infektioner af forskellig art
- vægtøgning

Ikke almindelige bivirkninger, som forekommer hos mere end 1 person ud af 1000:

- slagtilfælde
- brystmerter (ustabil angina pectoris), problemer med hjerteklapper, -rytme eller kranspulsårene, eller forstørret hjerte
- dyb venetrombose (blodprop sædvanligvis i benene, som kan give smerte, hævelse og rødme i læggen eller vejrtrækningsproblemer), blå mærker
- maveinfektion (som kan give irritation af og sår i maven eller tarmene), blødning fra hæmorerider, hyppig afføring, betændte eller blødende gummer/mundsår
- benbrud, delvis eller komplet overrivning af sener eller senebetændelse
- helvedesild, hudinfektion, allergisk eksem (tørt, kløende udslæt)
- ”flyvende fluer” (dvs. ”bløde pletter, der bevæger sig hen over ens synsfelt og forsvinder ud til siden) eller blødning i øjet, som giver sløret eller nedsat syn, svimmelhed pga. problemer i det indre øre, talebesvær
- søvnproblemer, stor vandladningstrang om natten
- fedtknuder i huden eller andre steder, godartet knude (ufarlig hævelse på eller ved led og sener i hånden eller på foden)
- unormal eller kraftig blødning fra skeden, smertefuld menstruation, brystmerter, ovariecyste, symptomer på overgangsalder
- højt indhold af natrium eller hæmoglobin (stoffet i de røde blodlegemer) og lav hæmatokrit eller lavt indhold af testosteron i blodet (ses ved blodprøver)
- nedsat hørelse
- ændringer i blodtallene

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke opbevares over 30°C.

Brug ikke Onsenal efter den udløbsdato (EXP), der står på pakningen. Hvis kapslerne er for gamle, kan de indleveres på apoteket til destruktions.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Onsenal indeholder:

- Aktivt stof: celecoxib.
- Øvrige indholdsstoffer: gelatine, lactosemonohydrat, natriumlaurylsulfat, povidon K30, croscarmellosenatrium, magnesiumstearat og farvestoffet titandioxid E171.
- Mærkningsblækket indeholder også shellac, propylenglycol og jernoxid E172.

Udseende og pakningsstørrelser

Kapslerne er hvide og mærket ”7767” og ”200” med guldblæk.
Onsenal er pakket i blisterkort og findes i pakninger med 10 eller 60 kapsler.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

Fremstiller

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Onsenal, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

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

Ελλάδα

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

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 (frikald)
+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 Latvija
Tel.: + 371 670 35 775

Lietuva

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.:+ 421 2-3355 5500

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt i [måned/år].

Onsenal er godkendt under "særlige omstændigheder". Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for Onsenal, fordi det drejer sig om en sjælden sygdom. Det

Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vurderer hvert år ny information vedrørende Onsenal, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive opdateret.

Du kan finde yderligere information om Onsenal på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til websites om sjældne sygdomme og hvordan de behandles.

INDLÆGSSEDDEL; INFORMATION TIL BRUGEREN

Onsenal 400 mg hårde kapsler celecoxib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Onsenal til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Onsenal
3. Sådan skal du tage Onsenal
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Onsenal tilhører en medicingruppe, som kaldes cyklooxygenase-2-hæmmere (COX-2). Cyklooxygenase-2 er et enzym, som øges på steder med betændelse og i celler, der vokser unormalt. Onsenal virker ved at hæmme COX-2, og dette påvirker betændte og unormalt voksende celler. Som en konsekvens heraf dør cellerne.

Onsenal bruges til at reducere antallet af mave- og tarmpolypper hos patienter med familiær adenomatøs polypose (FAP). FAP er en arvelig sygdom, hvor endetarm og tyktarm er dækket med mange polypper, som kan udvikle sig til endetarms- eller tyktarmskræft. Onsenal bør bruges sammen med den sædvanlige behandling til FAP-patienter, såsom kirurgi og endoskopisk kontrol.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE ONSENAL

Tag ikke Onsenal:

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for et af indholdsstofferne i Onsenal.
- hvis du er overfølsom (allergisk) over for den type medicin som kaldes sulfonamider. Disse omfatter visse antibiotika (Bactrim og Septra, som begge er en kombination af sulfamethoxazol og trimetoprim), som bruges ved behandling af infektioner.
- hvis du har mavesår eller sår på tolvfingertarmen, eller bløder i maven eller tarmene
- hvis du – efter at have taget acetylsalicylsyre eller anden antiinflammatorisk medicin - har fået næsepolypper eller svær tillukning af næsen eller en overfølsomhedsreaktion som f.eks. kløende hududslæt, hævelse, besværet eller hvæsende vejrtrækning
- hvis du er kvinde i den fødedygtige alder og ikke anvender sikker prævention
- hvis du ammer
- hvis du har tyktarmsbetændelse (colitis ulcerosa) eller betændelse i mave-tarmkanalen (Crohns sygdom)
- hvis du har en alvorlig leversygdom
- hvis du har meget dårlige nyrer
- hvis du har hjertesvigt, har fået diagnosticeret hjertesygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom, f.eks. hvis du har haft et hjertetilfælde, slagtilfælde, mini-slagtilfælde (TIA = transitorisk iskæmisk attack, dvs. forbigående nedsat blodtilførsel til hjernen) eller tilstopning af blodårerne til hjertet eller hjernen

- hvis du har fået foretaget en ballonudvidelse eller en by-passoperation
- eller hvis du har haft problemer med blodomløbet (perifer arteriel sygdom), eller hvis du har fået foretaget operation i årerne i benene

Vær ekstra forsigtig med at tage Onsenal

Nogle patienter har brug for særlig lægelig opmærksomhed, når de behandles med Onsenal. Tal med lægen, inden du tager Onsenal:

- hvis du lider af sygdomme, som øger risikoen for hjertesygdom, f.eks. forhøjet blodtryk, diabetes, forhøjet kolesterol, eller hvis du ryger. Tal med lægen om, hvorvidt Onsenal er passende behandling for dig
- hvis du har haft mavesår eller sår i tolvfingertarmen (duodenalsår), eller blødning i maven eller tarmene
- hvis dit hjerte, lever- eller nyre ikke fungerer normalt. Lægen ønsker muligvis at kontrollere dig regelmæssigt.
- hvis du har væskeophobning i kroppen (som f.eks. hævede ankler eller fødder)
- hvis du lider af væskemangel, f.eks. på grund af opkastning eller diarré, eller hvis du tager vanddrivende medicin
- hvis du har haft en alvorlig allergisk reaktion eller en alvorlig hudreaktion efter at have taget medicin
- hvis du tager acetylsalicylsyre
- hvis du tager blodfortyndende medicin
- hvis du ikke tåler visse sukkerarter
- hvis du behandles for en infektion, da Onsenal kan skjule feber, som er tegn på infektion
- hvis du er over 65 år. Lægen ønsker muligvis at kontrollere dig regelmæssigt.

Som for anden non-steroid anti-inflammatorisk medicin (NSAID; f.eks. ibuprofen eller diclofenac) kan denne medicin give forhøjet blodtryk. Lægen kan derfor ønske at kontrollere dit blodtryk regelmæssigt.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Tal med lægen, inden du tager Onsenal, hvis du tager:

- ACE-hæmmere eller Angiotensin II-receptorantagonister (medicin mod højt blodtryk og hjertesvigt)
- acetylsalicylsyre eller anden medicin, der dæmper betændelse
- medicin, der nedsætter immunforsvaret f.eks. efter transplantationer (ciclosporin og tacrolimus)
- hostestillende medicin i hostesaft (dextromethorphan)
- vanddrivende medicin (medicin mod væskeophobning)
- medicin mod svampeinfektioner (fluconazol)
- medicin mod depression (lithium)
- medicin mod bakterielle infektioner (rifampicin)
- medicin, som forhindrer blodpropper (warfarin) eller anden blodfortyndende medicin
- anden medicin mod depression, søvnforstyrrelser, forhøjet blodtryk eller uregelmæssig puls
- medicin mod visse psykiske lidelser (neuroleptika)
- medicin mod leddegigt, alvorlig psoriasis og blodkræft (methotrexat)
- medicin mod epilepsi/kramper eller visse typer smerter og depression (carbamazepin)
- medicin mod epilepsi/kramper eller visse typer søvnforstyrrelser (barbiturater)

Onsenal kan tages sammen med lave doser af acetylsalicylsyre (hjertemagnyl). Spørg lægen til råds, før du tager disse to typer medicin samtidig.

Brug af Onsenal sammen med mad og drikke

Du kan tage Onsenal sammen med mad eller uden for måltider.

Graviditet og amning

Du må ikke tage Onsenal, hvis du er gravid, eller hvis der er mulighed, at du bliver gravid.

Du må ikke tage Onsenal, hvis du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis du bliver svimmel eller træt efter at have taget Onsenal, bør du ikke køre bil eller betjene maskiner, før du føler dig normal igen.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Onsenal

Onsenal indeholder lactose (en sukkerart). Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE ONSENAL

Tag altid Onsenal nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket. Den sædvanlige dosis er 400 mg 2 gange dagligt. Sædvanligvis skal du tage 1 kapsel på 400 mg 2 gange dagligt.

Du må højst tage 800 mg dagligt.

Hvis du har taget for mange Onsenal

Kontakt straks læge eller apotek, hvis du ved et uheld kommer til at tage for mange kapsler.

Hvis du har glemt at tage Onsenal

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

4. BIVIRKNINGER

Onsenal kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller hvis du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

De bivirkninger, der er anført nedenfor, er set hos patienter med gigt, som er behandlet med medicin, der indeholder det samme aktive stof som findes i Onsenal.

Stop med at tage kapslerne og fortæl det omgående til din læge:

- hvis du får en allergisk reaktion, som f.eks. hudkløe, hævelse i ansigtet, hvæsende vejrtrækning eller vejrtrækningsbesvær
- hvis du får hjerteproblemer, som f.eks. smerter i brystet
- hvis du får leversvigt (symptomer kan omfatte kvalme, diarré, gulsot (huden eller det hvide i dine øjne bliver gult))
- hvis din hud danner blærer eller skaller af
- hvis du får kraftige mavesmerter eller tegn på blødning i maven eller tarmene, som f.eks. forbigående sort eller blodig afføring, eller kaster blod op

Almindelige bivirkninger, som forekommer hos mere end 1 person ud af 100, er

- væskeophobning i kroppen, som kan få ankler, ben og/eller hænder til at hæve
- urinvejsinfektioner
- bihulebetændelse (stoppede eller smertende bihuler), stoppet eller løbende næse, ondt i halsen, hoste, forkølelse, influenzalignende symptomer
- svimmelhed, søvnbesvær
- mavesmerter, diarré, fordøjelsesbesvær, luft i maven
- hududslæt, kløe

- muskelstivhed
- forværring af eksisterende allergi

Ikke almindelige bivirkninger, som forekommer hos mere end 1 person ud af 1000, er

- hjertesvigt, hjertebanken (bevidsthed om at hjertet slår), hurtig puls
- forværring af eksisterende forhøjet blodtryk
- unormale lever-relaterede blodprøver
- unormale nyre-relaterede blodprøver
- blodmangel (ændringer i de røde blodlegemer, som kan give træthed og kortåndethed)
- angst, depression, træthed, døsighed, prikkende, snurrende fornemmelse eller følelsesløshed i huden
- kvalme, træthed, muskelsvaghed eller hjertebanken pga. for højt indhold af kalium i blodet
- nedsat eller sløret syn, susen for ørerne, mundsmerter eller mundsår
- forstoppelse, bøvsen, betændelse i maven (mavebesvær, mavesmerter eller opkastning), forværring af betændelse i maven eller tarmen
- kramper i benene
- kløende udslæt (nældefeber)

Sjældne bivirkninger, som forekommer hos mere end 1 person ud af 10.000, er

- sår (blødende) i maven, spiserør eller tarm, hul på tarmen (kan give mavesmerter, feber, kvalme, opkastning, tilstopning af tarmen), mørk eller sort afføring, betændelse i spiserøret (kan give problemer med at synke), betændelse i bugspytkirtlen (kan give mavesmerter)
- nedsat antal hvide blodlegemer (som hjælper med at beskytte kroppen mod infektioner) og blodplader (øget risiko for blødning og blå mærker)
- problemer med at koordinere muskelbevægelser
- forvirring, ændret smagsopfattelse
- øget følsomhed over for lys
- hårtab

Yderligere bivirkninger er set efter brug af det aktive stof i Onsenal (efter markedsføring).

Hypigheden af disse bivirkninger er svær at bestemme, men anses generelt for at være meget sjældne (forekommer hos mindre end 1 person ud af 10.000):

- blødning i hjernen, som fører til død
- alvorlig allergisk reaktion (herunder muligt potentielt anafylaktisk shock), som kan give hududslæt, hævelse af ansigt, læber, mund, tunge eller hals, hvæsende vejrtrækning eller vejrtrækningsbesvær, synkebesvær
- blødning i maven eller tarmene (kan give blodig afføring eller opkastning), betændelse i tarmene, kvalme
- alvorlige hudreaktioner, som kan give hududslæt, blæredannelse og afskalning af hudens øverste lag (f.eks. Stevens-Johnsons syndrom, eksfoliativ dermatitis og toksisk epidermal nekrolyse)
- leversvigt, leverskader og alvorlig leverbetændelse (som nogle gange fører til død eller kræver levertransplantation). Symptomerne kan være kvalme, diarré, gulsot, gulfarvning af hud eller det hvide i øjnene, mørk urin, lys afføring, blødningstendens, kløe eller kuldegysninger.
- nyreproblemer (muligt nyresvigt, nyrebetændelse)
- blodprop i lungerne. Symptomer kan være pludselig åndenød, skarp smerte ved ind- og udåndning eller kollaps
- uregelmæssig puls
- betændelse i hjernehindene og rygmarven (meningitis)
- hallucinationer
- forværret epilepsi (mulige hyppigere og/eller kraftigere anfald)
- betændte blodkar (kan give feber, smerter, blå mærker i huden)
- blokering af en arterie eller blodåre i øjet, som kan medføre delvist eller fuldstændigt tab af synsevne, øjenbetændelse (med røde øjne), blødning i øjnene
- træthed, blødninger fra hud og slimhinder, f.eks. hyppigt næseblod, blå mærker og øget risiko for infektioner pga. nedsat antal røde og hvide blodlegemer og blodplader

- brystmerter
- nedsat lugtesans
- misfarvning af huden (blå mærker), muskelsmerter og -svaghed, smertende led
- menstruationsforstyrrelser
- hovedpine, rødmen
- nedsat appetit, hovedpine, kvalme, muskelkramper og svaghed pga. lavt indhold af natrium i blodet.

I kliniske forsøg, hvor Onsenal blev givet i op til 3 år til forebyggelse af spontane tarmpolypper, blev yderligere bivirkninger set (bivirkninger markeret med en stjerne ses hyppigere i disse forsøg end i forsøg ved gigtrelaterede sygdomme):

Meget almindelige bivirkninger, som forekommer hos mere end 1 person ud af 10):

- forhøjet blodtryk*, diarré*

Almindelige bivirkninger, som forekommer hos mere end 1 person ud af 100:

- hjerteproblemer: hjerteanfald*, smerter i brystet (angina pectoris)
- maveproblemer: kvalme, halsbrand, udposning (divertikel) i maven eller tarmen, som kan blive meget smertefuld eller betændt, opkastning*, irritabel tyktarm (kan omfatte mavesmerter, diarré, fordøjelsesbesvær, luft i maven)
- nyresten (som kan give mave- eller rygsmerter, blod i urinen), vandladningsbesvær
- vejrtrækningsbesvær
- muskelkramper
- væskeophobning i kroppen, som kan give hævelse (ødem)
- forstørret eller betændelse i prostata, øget prostataspecifikt antigen (ses i blodprøve)
- infektioner af forskellig art
- vægtøgning

Ikke almindelige bivirkninger, som forekommer hos mere end 1 person ud af 1000:

- slagtilfælde
- brystmerter (ustabil angina pectoris), problemer med hjerteklapper, -rytme eller kranspulsårene, eller forstørret hjerte
- dyb venetrombose (blodprop sædvanligvis i benene, som kan give smerte, hævelse og rødme i læggen eller vejrtrækningsproblemer), blå mærker
- maveinfektion (som kan give irritation af og sår i maven eller tarmene), blødning fra hæmorider, hyppig afføring, betændte eller blødende gummer/mundsår
- benbrud, delvis eller komplet overrivning af sener eller senebetændelse
- helvedesild, hudinfektion, allergisk eksem (tørt, kløende udslæt)
- ”flyvende fluer” (dvs. ”bløde pletter, der bevæger sig hen over ens synsfelt og forsvinder ud til siden) eller blødning i øjet, som giver sløret eller nedsat syn, svimmelhed pga. problemer i det indre øre, talebesvær
- søvnproblemer, stor vandladningstrang om natten
- fedtknuder i huden eller andre steder, godartet knude (ufarlig hævelse på eller ved led og sener i hånden eller på foden)
- unormal eller kraftig blødning fra skeden, smertefuld menstruation, brystmerter, ovariecyste, symptomer på overgangsalder
- højt indhold af natrium eller hæmoglobin (stoffet i de røde blodlegemer) og lav hæmatokrit eller lavt indhold af testosteron i blodet (ses ved blodprøver)
- nedsat hørelse
- ændringer i blodtallene

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke opbevares over 30°C.

Brug ikke Onsenal efter den udløbsdato (EXP), der står på pakningen. Hvis kapslerne er for gamle, kan de indleveres på apoteket til destruktions.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Onsenal indeholder:

- Aktivt stof: celecoxib.
- Øvrige indholdsstoffer: gelatine, lactosemonohydrat, natriumlaurilsulfat, povidon K30, croscarmellosenatrium, magnesiumstearat og farvestoffet titandioxid E171.
- Mærkningsblækket indeholder også shellac, propylenglycol og jernoxid E172, Brilliant Blue FCF E133.

Udseende og pakningsstørrelser

Kapslerne er hvide og mærket "7767" og "400" med grønt blæk. Onsenal er pakket i blisterkort og findes i pakninger med 10 eller 60 kapsler.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

Fremstiller

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Onsenal, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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
Tel.: +359 2 970 4333

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

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 (frikald)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

Lietuva

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.:+ 421-2-3355 5500

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt i [måned/år].

Onsenal er godkendt under ”særlige omstændigheder”. Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for Onsenal, fordi det drejer sig om en sjælden sygdom. Det

Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vurderer hvert år ny information vedrørende Onsenal, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive opdateret.

Du kan finde yderligere information om Onsenal på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til websites om sjældne sygdomme og hvordan de behandles.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg