

**LISA I**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onsenal 200 mg kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kapsel sisaldab 200 mg tselekoksiibi.

Abiained: laktoosmonohüdraat 49,8 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Läbipaistmatud, valged kahe kuldse ribaga kapslid tähistusega 7767 ja 200.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Onsenal on näidustatud adenomatoosete soolepolüüpide arvu vähendamiseks perekondliku adenomatoosse polüpoosi korral lisaks kirurgilisele ravile ja endoskoopilisele jälgimisele (vt lõik 4.4).

Ei ole tõestatud, et Onsenal'i toimel saavutatud polüüpide arvu vähenemine vähendaks soolevähi tekkeriski (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Soovitav suukaudne annus on kaks 200 mg kapslit kaks korda ööpäevas, võetuna koos toiduga (vt lõik 5.2).

Ravi ajal tselekoksiibiga peab jätkuma perekondliku adenomatoosse polüpoosiga patsientide tavapärase meditsiiniline jälgimine ja ravi. Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 800 mg.

*Maksakahjustus:* Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (seerumi albumiinisaldus 25...35 g/l) tuleb tselekoksiibi soovitatavat ööpäevast annust vähendada 50% võrra (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Maksakahjustusega patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik, sest üle 200 mg annuseid ei ole nimetatud patsientide raviks kasutatud.

*Neerukahjustus:* Tselekoksiibi kasutamiskogemus kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel on üsna piiratud, mistõttu tuleb selliseid patsiente ravida ettevaatusega (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

*Kasutamine lastel ja noorukitel:* Tselekoksiibi kasutamise kogemus alla 18-aastastel perekondliku adenomatoosse polüpoosiga patsientidel piirdub väga väikeses patsientide populatsioonis läbi viidud ühe pilootturinguga, milles patsiente raviti tselekoksiibi annustega kuni 16 mg/kg ööpäevas, mis vastab täiskasvanud perekondliku adenomatoosse polüpoosiga patsientidele soovitatavale annusele 800 mg ööpäevas (vt lõik 5.1).

*Ensüüm CYP2C9 aktiivsuse langus:* Patsientidele, kelle puhul on teada või kahtlustatakse ensüüm CYP2C9 aktiivsuse vähenemist lähtudes genotüübi määramisest või eelnevast anamneesist/kogemusest teiste CYP2C9 substraatidega, tuleb tselekoksiibi manustada ettevaatusega, sest risk annusest sõltuvate kõrvaltoimete tekkeks võib olla suurenenud.

CYP2C9\*3 alleeliga ja eriti CYP2C9\*3\*3 homosügootse genotüübiga patsientidel võib tekkida tselekoksiibi taseme eksootsioon, mis ületab selle, mille korral on kliinilistes uuringutes tõestatud

ohutus. Seetõttu tuleb perekondliku adenomatoosse polüpoosiga patsientide ravimisel arvestada, et tselekoksiibi aeglastel metaboliseerijatel võib tekkida tselekoksiibi ekspositsiooni suurenemine. Tuleks kaaluda ravi alustamist väiksema annusega (vt lõik 5.2).

*Eakad patsiendid:* Eakatel patsientidel ei ole perekondliku adenomatoosse polüpoosi raviks soovitatavat annust kindlaks tehtud, seetõttu tuleb nimetatud patsientide ravimisel olla eriti ettevaatlik (vt lõik 5.2).

#### 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus tselekoksiibi või ravimi mistahes abiainete suhtes (vt lõik 6.1).
- Teadaolev ülitundlikkus sulfoonamiidide suhtes.
- Aktiivne peptiline haavand või seedetrakti verejooks.
- Patsiendid, kellel on atsetüülsalitsüülhappe või MSPVA-de sh COX-2 (tsüklooksügenaas-2) selektiivsete inhibiitorite võtmise järgselt esinenud astma, äge riniit, ninapolüübid, angioneurootiline turse, urtikaaria või muud allergilised reaktsioonid.
- Rasedad ja fertiilses eas naised, v.a juhul kui kasutatakse mõnda tõhusat rasedumisvastast meetodit (vt lõigud 4.5, 4.6 ja 5.3).
- Rinnaga toitmine (vt lõigud 4.6 ja 5.3).
- Maksatalitluse raske häire (seerumi albumiinisaldus <25 g/l või Child-Pugh' skoor  $\geq 10$ ) (klass C).
- Neerupuudulikkusega patsiendid, kellel kreatiniini kliirens on <30 ml/min.
- Põletikulised soolehaigused.
- Südame paispuudulikkus (NYHA II-IV).
- Südame isheemiatõbi, perifeersete arterite haigus ja/või tserebrovaskulaarne haigus.

#### 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tselekoksiibi kasutamist perekondliku adenomatoosse polüpoosi raviks on uuritud kuni 6-kuulise perioodi vältel ja ei ole leitud, et see vähendaks seedetrakti või muu lokalisatsiooniga vähi tekkeriski ega kirurgilise ravi vajadust. Seetõttu peab tselekoksiibravi ajal jätkuma perekondliku adenomatoosse polüpoosiga patsientide tavapärase meditsiiniline jälgimine ja ravi. Rutiinsete endoskoopiliste uuringute sagedust ei tohi vähendada ega perekondliku adenomatoosse polüpoosi kirurgilist ravi edasi lükata.

##### *Seedetrakti häired*

Tselekoksiibiga ravitud patsientidel on komplikatsioonidena esinenud seedetrakti ülaosa perforatsioone, haavandeid või verejookse, millest mõned on olnud letaalse lõppega. Ettevaatlik tuleb olla MSPVA-dega ravimisel riskirühma kuuluvate patsientide puhul, kellel on oht seedetrakti komplikatsioonideks: vanemaegsed, patsiendid, kes kasutavad samaaegselt mõnda muud MSPVA-d või atsetüülsalitsüülhapet või patsiendid, kellel on anamneesis seedetrakti haavand või seedetrakti verejooks.

Tselekoksiibi kasutamisel koos atsetüülsalitsüülhappega (ka väikestes annustes) suureneb veelgi gastrointestinaalsete kõrvaltoimete (seedetrakti haavand või muud seedetrakti tüsistused) tekkerisk. Pikaajalistes kliinilistes uuringutes ei ole COX-2 inhibiitorite + atsetüülsalitsüülhappe ja MSPVA-de + atsetüülsalitsüülhappe vahel täheldatud olulist erinevust seedetraktiga seotud kõrvaltoimete osas (vt lõik 5.1).

Tselekoksiibi ja mõne muu MSPVA (v.a aspiriini) samaaegset kasutamist tuleb vältida.

Ileorektaalse anastomoosiga või ileumist moodustatud reservuaari ja päraku vahelise anastomoosiga perekondliku adenomatoosse polüpoosi patsientidel võib tekkida anastomoosipiirkonna haavandumine. Anastomoosi haavandi korral ei tohi patsientidele manustada antikoagulante või atsetüülsalitsüülhapet.

### *Vere ja lümfisüsteemi häired/kardiovaskulaarsed häired*

Tõsiste kardiovaskulaarsete juhtude (peamiselt müokardiinfarkti) esinemissageduse suurenemist võrreldes platseeboga on leitud pikaajalises platseebo-kontrollitud uuringus isikutel, kellel olid sporaadilised adenomatoossed polüübid, mida raviti tselekoksiibiga ööpäevases annuses 200 mg kaks korda ööpäevas ja 400 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.1).

Kuna APC uuringus täheldati tselekoksiibi annuse korral 400 mg kaks korda ööpäevas kardiovaskulaarsete riskide suurenemist (vt lõik 5.1), siis tuleb perekondliku adenomatoosse polüpoosiga patsientide reageerimist ravile tselekoksiibiga regulaarsete ajavahemike tagant uuesti hinnata, et vältida tselekoksiibi kasutamist nendel perekondliku adenomatoosse polüpoosiga patsientidel, kelle puhul see ei ole tõhus (vt lõigud 4.2, 4.3, 4.8 ja 5.1).

Tselekoksiibravi määramist tuleb hoolikalt kaaluda neil patsientidel, kel esinevad kardiovaskulaarsete sündmuste olulised riskifaktorid (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, suhkurtõbi, suitsetamine) (vt lõik 5.1).

Selektiivsed COX-2 inhibiitorid ei asenda atsetüülsalitsüülhapet kardiovaskulaarsete tromboembooliliste haiguste profülaktikas, sest neil puudub toime trombotsüütide agregatsioonile. Seetõttu ei tohi antitrombootilist ravi katkestada (vt lõik 5.1).

Nii nagu teiste prostaglandiinide sünteesi pärssivate ravimite korral on ka tselekoksiibi kasutataval patsientidel täheldatud vedelikupeetust ja turseid. Seetõttu tuleb südamepuudulikkuse, südame vasema vatsakese funktsioonihäire või hüpertensiooni korral ja mis tahes muu geneesiga tursetega patsientidel tselekoksiibi kasutamisel olla ettevaatlik, sest prostaglandiinide sünteesi pärssimine võib endaga kaasa tuua neerufunktsiooni halvenemise ja vedelikupeetuse. Ettevaatlik tuleb olla ka samaaegset diureetilist ravi saavatel või mõnel muul põhjusel hüповoleemiast ohustatud patsientidega.

Nagu kõigi MSPVA-de puhul, võib tselekoksiibi kasutamine põhjustada hüpertensiooni tekkimise või süvendada olemasolevat hüpertensiooni. Mõlemal juhul võib suurendada kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete esinemissagedust. Seetõttu tuleb vererõhku hoolikalt jälgida nii tselekoksiibravi alustamise ajal kui ka kogu ravikuuri vältel.

Ettevaatus ja hoolikas jälgimine on vajalik ravi vajavate eakate patsientide puhul, kellel on tegemist kerge või mõõduka südamepuudulikkusega. Neeru- või maksafunktsiooni kahjustusest ja eriti südamefunktsiooni häiretest on eelkõige ohustatud eakad patsiendid, keda tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida.

### *Neeru- ja maksafunktsiooni häired*

MSPVA-d, sh tselekoksiib, võivad põhjustada neerutoksilisust. Tselekoksiibiga läbi viidud kliinilistes uuringutes on leitud samasuguseid toimeid neerudele kui muude sarnaste MSPVA-de puhul. Kõige suurem oht neerutoksilisuse tekkimiseks on patsientidel, kellel on neerufunktsiooni kahjustus, südamepuudulikkus või maksafunktsiooni häire, samuti eakatel patsientidel. Selliseid patsiente tuleb kogu tselekoksiibravi ajal hoolikalt jälgida.

Tselekoksiibi kasutamiskogemus kerge või mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel on üsna piiratud, mistõttu tuleb selliseid patsiente ravida ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Kui patsientidel ravi ajal mõne ülal nimetatud organsüsteemi funktsioonid halvenevad, siis tuleb kasutusele võtta sobivad meetmed ning kaaluda tselekoksiibravi lõpetamist.

### *Nahareaktsioonid*

Seoses tselekoksiibi kasutamisega on väga harva täheldatud tõsiseid nahareaktsioone ka surmaga lõppevaid, sh eksfoliativset dermatiiti, Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilist epidermaalnekrolüüsi (vt lõik 4.8). Patsientidel on nende reaktsioonide tekkerisk kõige suurem ravikuuri alguses. Enamusel juhtudest on reaktsioon alanud ravi esimesel kuul. Tselekoksiibi saavatel patsientidel on täheldatud ka raskeid ülitundlikkusreaktsioone (anafülaksia ja angioödeem) (vt lõik 4.8). Patsientidel, kellel on anamneesis allergia sulfoonamiidide või ükskõik millise muu ravimi suhtes, võib olla suurem risk

tõsiste nahareaktsioonide või ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks (vt lõik 4.3). Esimeste nahalööbe, limaskestast kahjustuste või ükskõik milliste teiste ülitundlikkusnähtude ilmnemisel tuleb tselekoksiibravi katkestada.

#### *Muud toimed*

Patsiente, kes teadaolevalt on CYP2C9 ensüümsüsteemi poolt metaboliseeritavate ravimite aeglased metaboliseerijad, tuleb ravida ettevaatusega (vt lõik 5.2).

Tselekoksiib võib varjata palavikku ja teisi põletiku tunnuseid.

Samaaegselt varfariini kasutataval patsientidel on esinenud verejookse. Tuleb olla ettevaatlik kasutades tselekoksiibi koos varfariini või teiste suukaudsete antikoagulantsete preparaatidega (vt lõik 4.5).

Onsenal 200 mg kapslid sisaldavad laktoosi (49,8 mg). Patsiendid, kellel on galaktoositalumatus, Lapp-laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäired, ei tohiks seda ravimit võtta.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### *Farmakodünaamilised koostoimed*

Enamus koostoimeuringuid on läbi viidud tselekoksiibi annusega 200 mg kaks korda ööpäevas (s.o. annusega, mida kasutatakse osteoartroosi/reumatoidartriidi raviks). Seetõttu ei saa välistada, et annuse puhul 400 mg kaks korda ööpäevas võivad koostoimed olla enam väljendunud.

Samaaegselt tselekoksiibi ja varfariini või muid antikoagulante kasutataval patsientidel tuleb jälgida antikoagulantset toimet, seda eelkõige esimestel päevadel pärast ravi alustamist tselekoksiibiga või tselekoksiibi annuse muutmist, kuna nimetatud patsientidel on kõrge risk verejooksude tekkeks. Sellepärast tuleb suukaudseid antikoagulante saavaid patsiente jälgida protrombiiniaja INR suhtes. Protrombiiniaja pikenedes seoses on täheldatud verejookse (mõnel juhul letaalse lõppega), seda eelkõige eakatel samaaegselt tselekoksiibi ja varfariini kasutanud artriidiga patsientidel (vt lõik 4.4).

MSPVA-d võivad nõrgendada diureetikumide ja hüpertensioonivastaste ravimite toimet. Et MSPVA-de puhul võib mõnedel kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel (nt vedelikupuudusega või eakad patsiendid) suurenenud ägeda neerupuudulikkuse tekkerisk (neerupuudulikkus on tavaliselt pöörduv), kui AKE inhibiitoreid või angiotensiin II retseptori antagonistide kombineeritakse MSPVA-dega, sealhulgas tselekoksiibiga. Selliseid kombinatsioone tuleb manustada ettevaatusega, eriti eakatele patsientidele. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud ja neerufunktsiooni tuleb jälgida kaasuva ravi alustamisel ning seejärel perioodiliselt.

28-päevases kliinilises uuringus patsientidega, kelle I ja II astme hüpertensiooni hoiti kontrolli all lisinopriiliga, ei suurendanud tselekoksiibi manustamine annuses 200 mg kaks korda ööpäevas võrreldes platseeboga kliiniliselt olulisel määral keskmist ööpäevast süstoolset ega diastoolset vererõhku – seda määrati 24-tunnise ambulatoorse vererõhu jälgimisega. Patsientidest, keda raviti tselekoksiibiga annuses 200 mg kaks korda ööpäevas, loeti viimasel kliinilisel visiidil lisinopriilile mitte reageerinuks 48% (seda defineeriti kui mansetiga mõõdetud diastoolset vererõhku, mis oli > 90 mm Hg või mansetiga mõõdetud diastoolse vererõhu tõusu >10% võrra võrreldes algtasemega) võrreldes 27%-ga platseeborühmas; see erinevus oli statistiliselt oluline.

MSPVA-de ja tsüklosporiini D derivaatide või takroliimuse samaaegsel kasutamisel on täheldatud tsüklosporiini ja takroliimuse nefrotoksilise toime tugevnemist. Kui tselekoksiibi kasutatakse samaaegselt koos mõnega eelpool nimetatud ravimeist, tuleb hoolikalt jälgida patsiendi neerufunktsiooni.

Tselekoksiibi võib kasutada koos atsetüülsalitsüülhappe väikeste annustega, samas ei asenda tselekoksiib atsetüülsalitsüülhapet kardiovaskulaarprofülaktikas. Nii nagu teiste MSPVA-de puhul, on seedetrakti haavandi oht suurem, kui kasutada tselekoksiibi samaaegselt koos atsetüülsalitsüülhappega (vt lõik 5.1)

## Farmakokineetilised koostoimed

### Tselekoksiibi mõju teistele ravimitele

Tselekoksiib on CYP2D6 isoensüümi nõrk inhibiitor. Ravi ajal tselekoksiibiga suurenes CYP2D6 substraadi dekstrometorfaani plasmakontsentratsioon ligikaudu 136% võrra. CYP2D6 substraatide plasmakontsentratsioon võib suurened, kui neid kasutada samaaegselt koos tselekoksiibiga. CYP2D6 poolt metaboliseeritavateks ravimiteks on näiteks antidepressandid (tritsüklilised antidepressandid ja serotoniini tagasihaarde inhibiitorid), neuroleptikumid, antiarütmikumid jt. Väikese terapeutilise laiussega individuaalset tiitrimist vajavate CYP2D6 substraatide annust tuleb tselekoksiibravi alustamisel vähendada ja tselekoksiibravi lõpetamisel suurendada.

*In vitro* uuringutes on leitud, et tselekoksiib võib mõnevõrra inhibeerida ka CYP2C19 poolt katalüüsivat metabolismi. Antud *in vitro* leiu kliiniline tähendus ei ole selge. CYP2C19 poolt metaboliseeritavateks ravimiteks on näiteks diasepaam, tsitalopraam ja imipramiin.

Koostoimeuuringus ei leitud tselekoksiibil kliiniliselt olulist mõju suukaudsete rasedumisvastaste preparaatide (1 mg noretisterooni / 35 µg etinüülöstradioli) farmakokineetikale.

Ei ole leitud, et tselekoksiibil oleks kliiniliselt oluline mõju tolbutamiidi (CYP2C9 substraat) või glibenklamiidi farmakokineetikale.

Reumatoidartriidihaigete puhul ei ole tselekoksiibil leitud statistiliselt olulist mõju reumatoidartriidi raviks manustatud metotreksaadi farmakokineetikale (plasma- ja renaalsete kliirensile). Siiski tuleb metotreksaadi ja tselekoksiibi samaaegsel kasutamisel arvestada metotreksaadist tuleneva toksilisusega ja patsienti hoolikalt jälgida.

Tervetel vabatahtlikel täheldati tselekoksiibi (annuses 200 mg kaks korda ööpäevas) ja liitiumi (annuses 450 mg kaks korda ööpäevas) samaaegsel manustamisel liitiumi  $C_{max}$ -i 16%-list ja AUC 18%-list suurenemist. Seetõttu tuleb liitiumravi saavard patsiente kaasuva tselekoksiibravi alustamisel või lõpetamisel hoolikalt jälgida.

### Teiste ravimite mõju tselekoksiibile

Ensüüm CYP2C9 aktiivsuse vähenemisega patsientidel, kelle süsteemne ekspositsioon tselekoksiibile on suurenenud, võib samaaegne ravi CYP2C9 inhibiitoritega (nt flukonasool, amiodaroon) põhjustada tselekoksiibi ekspositsiooni täiendavat suurenemist. Teadaolevalt tuleb CYP2C9 aktiivsuse vähenemise korral selliseid kombinatsioone vältida (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Et tselekoksiibi metaboliseeritakse peamiselt ensüüm CYP2C9 poolt, siis tuleb tselekoksiibi annust poole võrra vähendada, kui seda kasutatakse samaaegselt koos flukonasooliga. Tselekoksiibi 200 mg üksikannuse ja tugeva CYP2C9 ensüümsüsteemi inhibiitori flukonasooli 200 mg üksikannuse samaaegsel manustamisel täheldati tselekoksiibi  $C_{max}$ -i 60%-list ja AUC 130%-list suurenemist (analoogseid uuringuid ei ole amiodarooniga või teiste tuntud CYP2C9 inhibiitoritega läbi viidud). CYP2C9 indutseerivate ravimite (näiteks rifampitsiin, karbamasepiin ja barbituraadid) samaaegsel kasutamisel koos tselekoksiibiga võib tselekoksiibi plasmakontsentratsioon väheneda.

## 4.6 Rasedus ja imetamine

Tselekoksiibi kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad kliinilised andmed. Loomkatsetes rottidel ja küülikutel on tselekoksiibi manustamisel täheldatud reproduktioonitoksilisust (vt lõigud 4.3 ja 5.3). Võimalik risk inimesel ei ole teada. Tselekoksiib – nagu ka teised prostaglandiinide sünteesi inhibeervad ravimid – võib põhjustada emakainertsust ja loote arterioosjuha enneaegset sulgumist raseduse kolmandas trimestris.

Tselekoksiib on vastunäidustatud rasedatel ja fertiilses eas naistel, v.a. juhul, kui nad kasutavad mõnda tõhusat rasedumisvastast meetodit (vt lõik 4.3).

Kui naine rasestub tselekoksiibravi ajal, tuleb tselekoksiibi kasutamine lõpetada.

Imetavatel rottidel on tselekoksiibi rinnapiimas leitud samas kontsentratsioonis kui vereplasmas. Tselekoksiibi manustamine piiratud hulgalet imetavatele naistele on näidanud, et tselekoksiib eritub rinnapiimaga väga väikestes kogustes. Tselekoksiibi kasutamise ajal ei tohi last imetada.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid hindamaks tselekoksiibi mõju autojuhtimise ja liikuvate masinatega töötamise võimele ei ole läbi viidud. Patsiendid, kes tselekoksiibi kasutamise ajal kannatavad uimasuse, vertiigo või unisuse käes, peaksid hoiduma autojuhtimisest ja liikuvate masinatega töötamisest.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on organsüsteemide alusel loetletud ja raskusastmete kaupa järjestatud tabelis 1, mis peegeldab andmeid järgnevatest allikatest.

- Kõrvaltoimed esinemissagedusega rohkem kui 0,01% ja rohkem kui platseeborühmas, mida täheldati kaheteistkümnnes kuni 12 nädalat kestnud platseebo- ja/või aktiivse kontrolliga kliinilises uuringus ning kus tselekoksiibi manustati osteoartriidi ja reumatoidartriidiga patsientidele annusevahemikus 100 mg kuni 800 mg. Täiendavates uuringutes, kus võrdlusravimitena kasutati mitteselektiivseid MSPVA-sid, raviti ligikaudu 7400 artriidiga patsienti tselekoksiibiga annustes kuni 800 mg ööpäevas, sh ligikaudu 2300 patsiendi ravi kestis 1 aasta või kauem. Nimetatud täiendavates uuringutes tselekoksiibi kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed olid vastavuses nendega, mida täheldati osteoartriidi ja reumatoidartriidiga patsientidel ja mis on toodud tabelis 1.
- Turustamisjärgselt on spontaanselt täheldatud kõrvaltoimed, mis registreeriti aja jooksul, mille vältel raviti tselekoksiibiga (erinevad annused, erinevad ravikestused ja näidustused) hinnanguliselt >70 miljonit patsienti. Et kõigist ravimi kõrvaltoimetest ei ole müügiloa hoidjale teatatud, ei ole need sisestatud ka ohutuse andmebaasi ja seetõttu ei ole nende kõrvaltoimete esinemissagedust võimalik usaldusväärselt kindlaks määrata.

TABEL 1	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)	Esinemissagedus ei ole teada (Turustamisjärgne kogemus) <sup>1</sup>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sinusiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid, kuseteede infektsioonid			
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia	Leukopeenia, trombotsütopeenia	Pantsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Allergiliste reaktsioonide süvenemine			Tõsised allergilised reaktsioonid, anafülaktiline šokk, anafülaksia
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Ärevus, depressioon, väsimus	Segasusseisund	Hallutsinatsioonid
Ainevahetus- ja toitumishäired		Hüperkaleemia		

Närvisüsteemi häired	Pearinglus, hüpertoonia	Paresteesia, unisus	Ataksia, maitsetundlikkuse muutused	Peavalu, epilepsia ägenemine, aseptiline meningiit, maitsetundetus, haistmisvõimetus, surmaga lõppev koljusisene verejooks
Silma kahjustused		Ähmane nägemine		Konjunktiviit, silmasisene verejooks, võrkkesta arteri või veeni sulgumine
Kõrva ja labürindi kahjustused		Tinnitus		Kuulmisteravuse vähenemine
Südame häired		Südamepuudulikkus, südamepekslemine, tahhükardia	Müokardiinfarkt <sup>2</sup>	Aritmia
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon, hüpertensiooni süvenemine		Ohetus, vaskuliit, pulmonaarembolia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Farüingiit, riniit, köha	Õhupuudustunne		Bronhospasm
Seedetrakti häired	Kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia, kõhupuhitus,	Kõhukinnisus, röhitsused, gastriit, stomatiit, seedetrakti põletiku ägenemine	Kaksteistsõrmiku-, mao-, söögitoru-, soole ja käärsoolehaavandid, sooleperforatsioon, ösofagiit, veriroom, pankreatiit	liveldus, äge pankreatiit, seedetrakti verejooks, koliit või koliidi ägenemine
Maksa ja sapiteede häired		Maksafunktsiooni häired, SGOT ja SGPT taseme suurenemine	Maksaensüümide taseme tõus	Hepatiit, maksapuudulikkus, ikterus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve, kihelus	Nõgestõbi	Alopeetsia, fotosensitiivsus	Ekhümoos, villiline lööve, eksfoliatiivne dermatiit, multiformne erüteem, Stevensi- Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, angioödeem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Jalakrambid		Artralgia, müosiit
Neerude ja kuseteede häired		Kreatiniinitaseme tõus, jääklämmastiku sisalduse suurenemine		Äge neerupuudulikkus, interstitsiaalne nefriit, hüponatreemia
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired				Menstruatsioonihäire



Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Gripitaolised sümptomid, perifeersed tursed/vedelikupeetus			Valu rinnus
<p><sup>1</sup> Turustamisjärgselt on spontaanselt täheldatud kõrvaltoimed, mis registreeriti perioodi jooksul, mille vältel raviti tselekoksiibiga (erinevad annused, erinevad ravikestused ja näidustused) hinnanguliselt &gt;70 miljonit patsienti. Seetõttu ei ole nende kõrvaltoimete esinemissagedust võimalik usaldusväärselt kindlaks määrata. Turustamisjärgselt on täheldatud kõrvaltoimetest on ära toodud üksnes need, mida ei ole juba nimetatud artriidi uuringutes (tabel 1) või polüüptide ennetamise uuringutes (tabel 2).</p> <p><sup>2</sup> 20 osteoartroosi ja reumatoidartriidiga patsientidel läbi viidud platseebokontrolliga uuringu (kestusega üle 2 nädala ja kuni 1 aasta) summaarses analüüsis oli tselekoksiibi annustega 200 mg või 400 mg ööpäevas ravitud patsientidel müokardiinfarkti esinemissageduse suurenemine platseeboga võrreldes 0,7 juhtu 1000 patsiendi kohta (harv); insuldijuhtude esinemissageduse suurenemist ei täheldatud.</p>				

Tabelis 2 on organsüsteemide kaupa ja esinemissageduse vähenemise järjekorras ära toodud täiendavad kõrvaltoimed, mida täheldati sagedamini kui platseeborühmas pikaajalistes kuni 3-aastase kestusega polüüptide ennetamise uuringutes patsientidel, kes said ravi 400 mg või 800 mg tselekoksiibiga ööpäevas (uuringutes APC ja PreSAP; vt lõik 5.1, Farmakodünaamilised omadused: kardiovaskulaarne ohutus – Pikaajalised uuringud sporaadiliste adenomatoossete polüüptidega patsientidel)

<b>TABEL 2</b>	<b>Väga sage</b> (≥1/10)	<b>Sage</b> (≥1/100 kuni <1/10)	<b>Aeg-ajalt</b> (≥1/1000 kuni <1/100)
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>		Kõrva infektsioon, seeninfektsioon (seeninfektsioonid olid peamiselt mittesüsteemsed)	<i>Helicobacter</i> 'i infektsioon, võõtohatis, roospõletik, haavainfektsioon, igemeinfektsioon, labürindi põletik, bakteriaalne infektsioon
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b>			Lipoom
<b>Psühhiaatrilised häired</b>			Unehäire
<b>Närvisüsteemi häired</b>			Ajuinfarkt
<b>Silma kahjustused</b>			Klaaskeha hõljumid; konjunktiivverejooks
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>			Kuulmisteravuse vähenemine
<b>Südame häired</b>		Stenokardia; müokardiinfarkt	Ebastabiilne stenokardia, aordiklapi puudulikkus, südame pärgarterite ateroskleroos, siinusbradükardia, vatsakeste hüpertroofia
<b>Vaskulaarsed häired</b>	Hüpertensioon*		Süvaveeni tromboos, hematoom
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>		Düspnoe	Düsfoonia

<b>Seedetrakti häired</b>	Kõhulahtisus*	Iiveldus, gastroösofageaalne reflukshaigus, divertiikul, oksendamine* düsfaagia, ärritatud jämesoole sündroom	Hemorroidide veritsus, sagenenud roojamine, suuhaavandid, stomatiit
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>			Allergiline dermatiit
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>		Lihasspasmid	Ganglion
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>		Neerukivitõbi, vere kreatiniinisalduse suurenemine	Nüktuuria
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>		Healoomuline eesnäärme hüperplaasia, prostata-spetsiifilise antigeeni (PSA) sisalduse suurenemine	Tupeverejooks, rindade hellus, düsmenorröa, munasarjatsüst, menopausi sümptomid
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>		Turse	
<b>Uuringud</b>		Kehakaalu suurenemine	Sisalduse suurenemine veres: kaalium, naatrium, hemoglobiin Sisalduse vähenemine veres: hematokrit, testosteroon
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>			Jalaluumurd, alajäseme murd, epikondüliit, kõõluse rebend, luumurd
* Hüpertensioon, oksendamine ja kõhulahtisus on ära toodud tabelis 2, sest neid täheldati antud 3-aastase kestusega uuringutes sagedamini kui tabelis 1 toodud kõrvaltoimeid, mis pärinevad kuni 12-nädalase kestusega uuringutest.			

APC uuringu lõplike (koondatud) andmete kohaselt täheldati patsientidel, keda raviti kuni 3 aasta vältel tselekoksiibi annusega 800 mg ööpäevas, platseeboga võrreldes 1000 patsiendi kohta 11 müokardiinfarkti juhtu enam (sage) ja 5 insuldi juhtu enam (aeg-ajalt; insuldi tüübid ei ole spetsifitseeritud).

#### 4.9 Üleannustamine

Tselekoksiibi üleannustamise juhte ei ole kliinilistes uuringutes kirjeldatud. Tervetele vabatahtlikele on 9 ööpäeva vältel manustatud tselekoksiibi üksikannusena kuni 1200 mg üks kord ööpäevas ja korduvate annusena kuni 1200 mg kaks korda ööpäevas, ilma et oleks täheldatud kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid. Tselekoksiibi üleannustamise kahtlusel tuleb rakendada vastavaid toetavaid ravivõtteid, näiteks maoloputust, kliinilist jälgimist ja vajadusel sümptomaatilist ravi. Kõrge plasmavalguga seondumise tõttu ei ole dialüüs tselekoksiibi eemaldamiseks verest ilmselt eriti efektiivne.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antineoplastilised ained, ATC-kood: L01XX33

Tselekoksiib on diarüül-asendatud pürasool, mis on keemiliselt sarnane teistele mittearüülamiinsulfoonamiididele (nagu tiasiidid, furosemiid), kuid erineb arüülamiinsulfoonamiididest (nagu sulfametoksasool ja teised sulfoonamiidantibootikumid).

Tselekoksiib on suukaudselt manustatav tsüklooksügenaas-2 (COX-2) selektiivne inhibiitor. Perekondliku adenomatoosse polüpoosi raviks kasutatavas annuses (400 mg kaks korda ööpäevas) ei täheldatud tervetel vabatahtlikel statistiliselt olulist tsüklooksügenaas-1 (COX-1) inhibeerimist (hinnatuna tromboksaan B<sub>2</sub> [TxB<sub>2</sub>] moodustumise *ex vivo* inhibeerimise alusel).

Ensüüm tsüklooksügenaas vastutab prostaglandiinide moodustumise eest. On kindlaks tehtud selle kaks isovormi COX-1 ja COX-2. On näidatud, et COX-2 on ensüümi isovorm, mida indutseerivad põletikueelsed stiimulid ning arvatakse, et see on eeskätt vastutav prostanoidsete valu-, põletiku- ja palavikumediaatorite sünteesi eest. COX-2 kõrgenenud taset on leitud paljudes premaliigsetes uudismoodustistes (nagu adenomatoossed kolorektaalsed polüübid) ja epiteliaalsetes vähkides. Perekondlik adenomatoosne polüpoos on geneetiline haigus, mis tuleneb tuumori supressorgeeni – jämesoole polüpoosi geeni (APC-geeni) – autosoom-dominantsest geneetilisest häirest. Muteerunud APC geeniga polüüpides esineb COX-2 üleekspressioon ja juhul, kui seda seisundit ei ravita, jätkavad jäme- ja pärasoolepolüübid moodustumist ja suurenemist, minnes praktiliselt 100%-liselt üle kolorektaalseks vähiks. COX-2 omab tähtsust ka ovulatsioonis, viljastatud munaraku implanteerumisel ja arterioosjuha sulgumisel, neerufunktsiooni regulatsioonis ja mitmetes kesknärvisüsteemi funktsioonides (palaviku induktsioon, valutundlikkus ja kognitiivsed funktsioonid). Samuti võib ta etendada osa haavandi paranemises. Inimesel on COX-2 leitud maohaavandit ümbritsevast koest, ent selle seos haavandi paranemisega ei ole selge.

Mõnede COX-1-te inhibeerivate MSPVA-de ja selektiivsete COX-2 inhibiitorite erinev toime trombotsüütide agregatsioonile võib omada kliinilist tähtsust trombembooliliste reaktsioonide tekkeriskiga patsientidel. Selektiivsed COX-2 inhibiitorid vähendavad süsteemse (ja seetõttu võimalik, et ka endotelialse) prostatsükliini moodustumist, ilma et nad mõjutaksid trombotsüütide tromboksaani.

Tselekoksiibi suurte annuste korral on täheldatud annusest sõltuvat toimet TxB<sub>2</sub> tekkele. Siiski, uuringutes, kus kasutati madalaid mitmekordseid annuseid tervetel isikutel, 600 mg tselekoksiibi kaks korda päevas, ei täheldatud võrreldes platseeboga erinevat toimet trombotsüütide agregatsioonile ja veritsusajale.

Eksperimentaalsed uuringud lubavad oletada, et tselekoksiibi kasvajakasvatane toime võib olla seotud apoptoosi esilekutsumisega ning angiogeneesi pärssimisega. COX-2 inhibeerimine võib vähendada kasvaja elujõulisust, ja sellel ei ole mingit seost tselekoksiibi põletikuvastase toimega.

Tselekoksiib pärssis kasvajate moodustumist mitmetes prekliinilistes COX-2 ülemäärase ekspressiooniga seotud jämesoolevähi mudelites, seda nii keemiliselt indutseeritud (roti AOM mudel) kui ka geneetilise mutatsiooniga (hiire MIN mudel) mudelites.

On näidatud, et tselekoksiib vähendab adenomatoosete kolorektaalsete polüüpide arvu ja suurust. 83-l perekondliku adenomatoosse polüpoosiga patsiendil viidi läbi randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring. 58 patsiendil oli varasemalt teostatud osaline või täielik kolektoomia, 25 patsiendil oli tegemist intaktse jämesoolega. 13 patsiendil oli tegemist väljendunud perekondliku adenomatoosse polüpoosi fenotüübiga. Kuuekuulise ravi järgselt tselekoksiibiga annuses 400 mg kaks korda ööpäevas vähenes kolorektaalsete polüüpide arv keskmiselt 28% (SD ± 24%), mis oli statistiliselt olulisel määral erinev platseebost (keskmiselt 5%, SD ± 16%). Täheldati ka duodenaalsete adenoomide arvu märkimisväärset vähenemist (14,5% tselekoksiibi grupis *versus* 1,4% platseebogrupis), ent see erinevus ei olnud statistiliselt oluline.

*Pilootuuring juveniilse perekondliku adenomatoosse polüpoosiga patsientidel:* Kokku 18 last vanuses 10...14 aastat, kellel oli tegemist perekondliku adenomatoosse polüpoosi genotüübi või fenotüübiga, raviti tselekoksiibiga annuses 4 mg/kg ööpäevas (4 patsienti võrrelduna 2 platseebot saanud patsiendiga), 8 mg/kg ööpäevas (4 patsienti võrrelduna 2 platseebot saanud patsiendiga) või 16 mg/kg ööpäevas (4 patsienti võrrelduna 2 platseebot saanud patsiendiga). Uuringus täheldati kõigi tselekoksiibi annuste korral platseeboga võrreldes statistiliselt olulist polüüpide arvu vähenemist. Kõige suuremat polüüpide arvu vähenemist täheldati tselekoksiibi annuse 16 mg/kg ööpäevas korral,

mis vastab täiskasvanud perekondliku adenomatoosse polüpoosiga patsientidele soovitatavale tselekoksiibi annusele 800 mg ööpäevas. Uuringu ohutusandmed vaatas detailselt üle ohutuse jälgimise komitee, mis järeldas, et tselekoksiibi annuses 16 mg/kg ööpäevas oli ohutu ja soovitas kasutada seda annust ka edasistes uuringutes juveniilse perekondliku adenomatoosse polüpoosiga patsientidel.

Tselekoksiibi saanud lastel ei ole pikaajalist kardiovaskulaarset toksilisust hinnatud ja ei ole teada, kas pikaajaline risk võib olla sarnane sellega, mida täheldati tselekoksiibi või teisi COX-2 selektiivseid ja mitteselektiivseid MSPVA-sid saanud täiskasvanutel (vt lõik 4.4, Kardiovaskulaarsed häired).

*Kardiovaskulaarne ohutus – pikaajalised uuringud sporaadiliste adenomatoosete polüüpidega patsientidel:* kaks uuringut, milles osalesid sporaadiliste adenomatoosete polüüpidega patsiendid ja mis viidi läbi tselekoksiibi abil, olid APC uuring (adenoomi ennetamine tselekoksiibi abil - Adenoma Prevention with Celecoxib) ja uuring PreSAP (sporaadiliste adenomatoosete polüüptide ennetamine - Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). APC uuringus esines 3-aastase ravi jooksul tselekoksiibi kasutamisel annusest sõltuv kardiovaskulaarsete surmade, müokardiinfarktide või insuldi kombineeritud tulemusnäitaja (koondatud) esinemissageduse suurenemine võrreldes platseeboga. PreSAP uuringus sama kombineeritud tulemusnäitaja riski statistiliselt olulist suurenemist ei näidatud.

APC uuringus olid kardiovaskulaarsete surmade, müokardiinfarkti ja insuldi kombineeritud tulemusnäitaja (koondatud) suhtelised riskid võrreldes platseeboga 3,4 (95% usaldusintervall 1,4...8,5), kui tselekoksiibi manustati annustes 400 mg kaks korda ööpäevas, ja 2,8 (95% usaldusintervall 1,1...7,2), kui tselekoksiibi manustati annustes 200 mg kaks korda ööpäevas. 3 aasta jooksul olid kumulatiivsed esinemissagedused selle kombineeritud tulemusnäitaja puhul vastavalt 3,0% (20/671 isikut) ja 2,5% (17/685 isikut) võrreldes 0,9%-ga (6/679 isikut) platseebo puhul. Suurenemised mõlemas tselekoksiibi annuse rühmas tekkisid platseeborühma suhtes peamiselt müokardiinfarktide esinemissageduse suurenemise tõttu.

PreSAP uuringus oli sama kombineeritud tulemusnäitaja (koondatud) suhteline risk võrreldes platseeboga 1,2 (95% usaldusintervall 0,6...2,4), kui tselekoksiibi manustati annuses 400 mg üks kord ööpäevas. 3 aasta jooksul oli selle kombineeritud tulemusnäitaja (koondatud) kumulatiivne esinemissagedus vastavalt 2,3% (21/933 isikut) ja 1,9% (12/628 isikut). Müokardiinfarkti esinemissagedus (koondatud) oli 1,0% (9/933 isikut), kui tselekoksiibi manustati annuses 400 mg üks kord ööpäevas, ning 0,6% (4/628 isikut) platseebo puhul.

Andmed kolmandast pikaajalisest uuringust ADAPT (Alzheimeri tõve põletikuvastase ennetamise uuring - *Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial*) ei näidanud oluliselt suurenenud kardiovaskulaarset riski, kui tselekoksiibi manustati annuses 200 mg kaks korda ööpäevas võrreldes platseeboga. Sarnase kombineeritud tulemusnäitaja puhul (kardiovaskulaarne surm, müokardiinfarkt, insult) oli suhteline risk võrreldes platseeboga 1,14 (95% usaldusintervall 0,61...2,12), kui tselekoksiibi manustati annuses 200 mg kaks korda ööpäevas. Müokardiinfarkti esinemissagedus oli 1,1% (8/717 patsienti), kui tselekoksiibi manustati annuses 200 mg kaks korda ööpäevas, ning 1,2% (13/1070 patsienti) platseebo puhul.

Tselekoksiibi ja platseebo kontrollitud randomiseeritud võrdlusuuringute koondandmete analüüs viitas sellele, et kardiovaskulaarne risk võib olla seotud tselekoksiibiga, mida tõendab riski erinevus tselekoksiibi erinevate annuste vahel.

Ravimpreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada täielikku informatsiooni ravimpreparaadi kohta.

Euroopa Ravimiamet (EMA) vaatab igal aastal üle ravimi kohta saadud uue informatsiooni ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse/uuendatakse.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Tselekoksiib imendub hästi ning saavutab maksimaalse plasmakontsentratsiooni umbes 3 tundi pärast manustamist. Manustamine koos toiduga (kõrge rasvasisaldusega toiduga) pikendab imendumisaega umbes 1 tunni võrra ning suurendab imendumist (AUC-d) 10...20%.

Tselekoksiib elimineerub peamiselt metaboliseerumise kaudu. Alla 1% annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Tselekoksiibi ekspositsioon võib indiviiditi erineda kuni 10 korda. Tselekoksiibi farmakokineetika on terapeutilises annusevahemikus annusest ja ajast sõltumatu. Seonduvus plasmavalkudega on terapeutiliste plasmakontsentratsioonide korral ligikaudu 97% ning tselekoksiib ei seondu eelistatult erütrotsüütidega. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on umbes 11 tundi. Tasakaalukontsentratsioon plasmast saavutatakse 5 ravipäeva jooksul. Farmakoloogiliselt aktiivne on tselekoksiib ise, peamistel veres ringlevatel metaboliitidel ei ole leitud aktiivsust COX-1 ja COX-2 suhtes.

Tselekoksiibi metabolism toimub peamiselt tsütokroom P450 CYP2C9 abil. Inimese plasmast on leitud kolm metaboliiti, mis ei ole aktiivsed COX-1 või COX-2 inhibiitorid, s.o esmane alkohol, sellele vastav karboksüülhape ja selle glükuroniidi konjugaat. Tsütokroom P450 CYP2C9 aktiivsus on vähenenud isikutel, kellel on geeni polümorfism, mis viib ensüümi aktiivsuse vähenemisele, näiteks homosügootne CYP2C9\*3 polümorfism.

Farmakokineetilises uuringus manustati tselekoksiibi annuses 200 mg üks kord ööpäevas tervetele vabatahtlikele, kelle genotüüp oli kas CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3 või CYP2C9\*3/\*3. Tselekoksiibi keskmine  $C_{max}$  ja AUC 0–24 olid 7. päevaks vastavalt ligikaudu neli korda ja seitse korda suuremad CYP2C9\*3/\*3 genotüübiga patsientidel võrreldes teiste genotüüpidega. Kolmes erinevas ühekordse annuse uuringus, milles osales ka viis CYP2C9\*3/\*3 genotüübiga isikut, suurenes ühekordse annuse AUC 0–24 ligikaudu kolm korda võrreldes normaalsete metaboliseerijatega. Hinnanguliselt on homosügootse \*3/\*3 genotüübi esinemissagedus erinevate etniliste rühmade lõikes 0,3...1,0%.

Patsientidele, kellel on teada või kahtlustatakse ensüüm CYP2C9 aktiivsuse vähenemist lähtudes eelnevast anamneesist / kogemusest teiste CYP2C9 substraatidega, tuleb tselekoksiibi manustada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Afroameerika ja valge rassi vahel ei leitud tselekoksiibi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi. Eakatel naistel (>65-aastased) on tselekoksiibi plasmakontsentratsioon ligikaudu 100% võrra suurenenud.

Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga indiviididega oli kerge maksapuudulikkusega patsientidel tselekoksiibi  $C_{max}$  suurenenud keskmiselt 53% ja AUC keskmiselt 26%. Samad näitajad mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel, kes said tselekoksiibi annuses 200 mg ööpäevas, olid vastavalt 41% ja 146%. Tselekoksiibi metaboliseerimisvõime kerge ja mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel korreleerus kõige paremini nende seerumi albumiinisaldusega. Mõõduka maksapuudulikkusega (seerumi albumiinisaldus 25...35 g/l) perekondliku adenomatoosse polüpoosiga patsientidel tuleb ravi tselekoksiibiga alustada poole väiksema annusega kui soovitatakse normaalse maksafunktsiooniga patsientidele.

Raske maksapuudulikkusega patsientidel (seerumi albumiinisaldus <25 g/l) ei ole tselekoksiibi farmakokineetikat uuritud ja tselekoksiibi kasutamine on nende puhul vastunäidustatud.

Ehkki tselekoksiibi farmakokineetikat neerupuudulikkusega patsientidel ei ole uuritud, ei ole põhjust eeldada, et see oleks oluliselt erinev normaalse neerufunktsiooniga patsientide omast, sest ravimi eliminatsioon toimub valdavalt maksametabolismi teel. Tselekoksiibi kasutamisel kerge ja mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel tuleb olla ettevaatlik, sest kliiniline kogemus nimetatud patsientidel on piiratud. Raske neerupuudulikkuse korral ei tohi tselekoksiibi kasutada.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Konventsionaalsetes embrüofetaalse toksilisuse uuringutes täheldati annusest sõltuvalt diafragmaalsongasid (rottide loodetel) ja südame-veresoonkonna väärarenguid (küülikute loodetel) vaba tselekoksiibi süsteemse ekspositsiooni korral, mis ületas rottidel umbes 3 korda ja küülikutel 2 korda plasmakontsentratsiooni, mida täheldatakse inimesel maksimaalse soovitatava ööpäevase annuse (800 mg) manustamise järgselt. Diafragmaalsongasid täheldati ka peri- ja postnataalse toksilisuse uuringus rottidel, kui tselekoksiibi manustati organogeneesi perioodil. Nimetatud uuringus oli väikseim süsteemne ekspositsioon, mille korral veel vähemalt ühel katseloomal antud anomaaliat täheldati, ligikaudu 2 korda kõrgem kui täheldatakse inimesel maksimaalse soovitatava ööpäevase annuse (800 mg) korral.

Katseloomadel põhjustas tselekoksiibi manustamine varases embrüonaalse arengu perioodis loodete preimplantatsioonilist ja postimplantatsioonilist hukkumist. Nimetatud toimed on oodatavad prostaglandiinide sünteesi inhibeerimise järgselt.

Tselekoksiib eritus roti piima. Peri- ja postnataalses uuringus rottidel kutsus tselekoksiibi manustamine esile toksilisi nähte imetatavatel järglastel.

Kaheaastases toksilisusuuringus isastel rottidel täheldati kõrgete annuste puhul nonadrenaaltromboosi.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Kapslid:

laktoosmonohüdraat

naatriumlaaurüülsulfaat

povidoon K30

kroskarmelloosnaatrium

magneesiumstearaat

Kapsli kest:

želatiin

titaandioksiid (E171)

Trükitint:

šellak

propüleenglükool

raudoksiid (E172)

### 6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev või läbipaistmatu PVC/aklaar/alumiiniumfooliumist blisterpakend.

Pakendis on 10 või 60 kapslit.  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend**

Erinõuded puuduvad.

#### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Ühendkuningriik

#### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/03/259/001–004

#### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

17. oktoober 2003/17. oktoober 2008

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onsenal 400 mg kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kapsel sisaldab 400 mg tselekoksiibi.

Abiained: laktoosmonohüdraat 99,6 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Läbipaistmatud, valged kahe rohelise ribaga kapslid tähistusega 7767 ja 400.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Onsenal on näidustatud adenomatoosete soolepolüüpide arvu vähendamiseks perekondliku adenomatoosse polüpoosi korral lisaks kirurgilisele ravile ja endoskoopilisele jälgimisele (vt lõik 4.4).

Ei ole tõestatud, et Onsenal'i toimel saavutatud polüüpide arvu vähenemine vähendaks soolevähi tekkeriski (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Soovitav suukaudne annus on üks 400 mg kapsel kaks korda ööpäevas, võetuna koos toiduga (vt lõik 5.2).

Ravi ajal tselekoksiibiga peab jätkuma perekondliku adenomatoosse polüpoosiga patsientide tavapärase meditsiiniline jälgimine ja ravi. Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 800 mg.

*Maksakahjustus:* Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (seerumi albumiinisaldus 25...35 g/l) tuleb tselekoksiibi soovitatavat ööpäevast annust vähendada 50% võrra (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Maksakahjustusega patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik, sest üle 200 mg annuseid ei ole nimetatud patsientide raviks kasutatud.

*Neerukahjustus:* Tselekoksiibi kasutamiskogemus kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel on üsna piiratud, mistõttu tuleb selliseid patsiente ravida ettevaatusega (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

*Kasutamine lastel ja noorukitel:* Tselekoksiibi kasutamise kogemus alla 18-aastastel perekondliku adenomatoosse polüpoosiga patsientidel piirdub väga väikeses patsientide populatsioonis läbi viidud ühe pilootturinguga, milles patsiente raviti tselekoksiibi annustega kuni 16 mg/kg ööpäevas, mis vastab täiskasvanud perekondliku adenomatoosse polüpoosiga patsientidele soovitatavale annusele 800 mg ööpäevas (vt lõik 5.1).

*Ensüüm CYP2C9 aktiivsuse vähenemine:* Patsientidele, kellel on teada või kahtlustatakse ensüüm CYP2C9 aktiivsuse vähenemist lähtudes genotüübi määramisest või eelnevast anamneesist / kogemusest teiste CYP2C9 substraatidega, tuleb tselekoksiibi manustada ettevaatusega, sest risk annusest sõltuvate kõrvaltoimete tekkeks võib olla suurenenud.

CYP2C9\*3 alleeliga ja eriti CYP2C9\*3\*3 homosügootse genotüübiga patsientidel võib tekkida tselekoksiibi taseme ekstspositsioon, mis ületab selle, mille korral on kliinilistes uuringutes tõestatud



ohutus. Seetõttu tuleb perekondliku adenomatoosse polüpoosiga patsientide ravimisel arvestada, et tselekoksiibi aeglastel metaboliseerijatel võib tekkida tselekoksiibi ekspositsiooni suurenemine. Tuleks kaaluda ravi alustamist väiksema annusega (vt lõik 5.2).

*Eakad patsiendid:* Eakatel patsientidel ei ole perekondliku adenomatoosse polüpoosi raviks soovitatavat annust kindlaks tehtud, seetõttu tuleb nimetatud patsientide ravimisel olla eriti ettevaatlik (vt lõik 5.2).

#### 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus tselekoksiibi või ravimi mistahes abiainete suhtes (vt lõik 6.1).
- Teadaolev ülitundlikkus sulfoonamiidide suhtes.
- Aktiivne peptiline haavand või seedetrakti verejooks.
- Patsiendid, kellel on atsetüülsalitsüülhappe või MSPVA-de sh COX-2 (tsüklooksügenaas-2) selektiivsete inhibiitorite võtmise järgselt esinenud astma, äge riniit, ninapolüübid, angioneurootiline turse, urtikaaria või muud allergilised reaktsioonid.
- Rasedad ja fertiilses eas naised, v.a juhul kui kasutatakse mõnda tõhusat rasestumisvastast meetodit (vt lõigud 4.5, 4.6 ja 5.3).
- Rinnaga toitmine (vt lõigud 4.6 ja 5.3).
- Maksatalitluse raske häire (seerumi albumiinisaldus <25 g/l või Child-Pugh' skoor  $\geq 10$ ) (klass C).
- Neerupuudulikkusega patsiendid, kellel kreatiniini kliirens on <30 ml/min.
- Põletikulised soolehaigused.
- Südame paispuudulikkus (NYHA II-IV).
- Südame isheemiatõbi, perifeersete arterite haigus ja/või tserebrovaskulaarne haigus.

#### 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tselekoksiibi kasutamist perekondliku adenomatoosse polüpoosi raviks on uuritud kuni 6-kuulise perioodi vältel ja ei ole leitud, et see vähendaks seedetrakti või muu lokalisatsiooniga vähi tekkeriski ega kirurgilise ravi vajadust. Seetõttu peab tselekoksiibravi ajal jätkuma perekondliku adenomatoosse polüpoosiga patsientide tavapärase meditsiiniline jälgimine ja ravi. Rutiinsete endoskoopiliste uuringute sagedust ei tohi vähendada ega perekondliku adenomatoosse polüpoosi kirurgilist ravi edasi lükata.

##### *Seedetrakti häired*

Tselekoksiibiga ravitud patsientidel on komplikatsioonidena esinenud seedetrakti ülaosa perforatsioonid, haavandeid või verejookse, millest mõned on olnud letaalse lõppega. Ettevaatlik tuleb olla MSPVA-dega ravimisel riskirühma kuuluvate patsientide puhul, kellel on oht seedetrakti komplikatsioonideks: vanemaealised, patsiendid, kes kasutavad samaaegselt mõnda muud MSPVA-d või atsetüülsalitsüülhapet või patsiendid, kellel on anamneesis seedetrakti haavand või seedetrakti verejooks.

Tselekoksiibi kasutamisel koos atsetüülsalitsüülhappega (ka väikestes annustes) suureneb veelgi gastrointestinaalsete kõrvaltoimete (seedetraktihaavand või muud seedetrakti tüsistused) tekkerisk. Pikaajalistes kliinilistes uuringutes ei ole COX-2 inhibiitorite + atsetüülsalitsüülhappe ja MSPVA-de + atsetüülsalitsüülhappe vahel täheldatud olulist erinevust seedetraktiga seotud kõrvaltoimete osas (vt lõik 5.1).

Tselekoksiibi ja mõne muu MSPVA (v.a aspiriini) samaaegset kasutamist tuleb vältida.

Ileorektaalse anastomoosiga või ileumist moodustatud reservuaari ja päraku vahelise anastomoosiga perekondliku adenomatoosse polüpoosi patsientidel võib tekkida anastomoosipiirkonna haavandumine. Anastomoosi haavandi korral ei tohi patsientidele manustada antikoagulante või atsetüülsalitsüülhapet.

### *Vere ja lümfisüsteemi häired/kardiovaskulaarsed häired*

Tõsiste kardiovaskulaarsete juhtude (peamiselt müokardiinfarkti) esinemissageduse suurenemist võrreldes platseeboga on leitud pikaajalises platseebo-kontrollitud uuringus isikutel, kellel olid sporaadilised adenomatoossed polüübid, mida raviti tselekoksiibiga ööpäevases annuses 200 mg kaks korda ööpäevas ja 400 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.1).

Kuna APC uuringus täheldati tselekoksiibi annuse korral 400 mg kaks korda ööpäevas kardiovaskulaarsete riskide suurenemist (vt lõik 5.1), siis tuleb perekondliku adenomatoosse polüpoosiga patsientide reageerimist ravile tselekoksiibiga regulaarsete ajavahemike tagant uuesti hinnata, et vältida tselekoksiibi kasutamist nendel perekondliku adenomatoosse polüpoosiga patsientidel, kellel see ei ole tõhus (vt lõigud 4.2, 4.3, 4.8 ja 5.1).

Tselekoksiibravi määramist tuleb hoolikalt kaaluda neil patsientidel, kel esinevad kardiovaskulaarsete sündmuste olulised riskifaktorid (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, suhkurtõbi, suitsetamine) (vt lõik 5.1).

Selektiivsed COX-2 inhibiitorid ei asenda atsetüülsalitsüülhapet kardiovaskulaarsete trombembooliliste haiguste profülaktikas, sest neil puudub toime trombotsüütide agregatsioonile. Seetõttu ei tohi antitrombootilist ravi katkestada (vt lõik 5.1).

Nii nagu teiste prostaglandiinide sünteesi pärssivate ravimite korral on ka tselekoksiibi kasutataval patsientidel täheldatud vedelikupeetust ja turseid. Seetõttu tuleb südamepuudulikkuse, südame vasema vatsakese funktsioonihäire või hüpertensiooni korral ja mis tahes muu geneesiga tursetega patsientidel tselekoksiibi kasutamisel olla ettevaatlik, sest prostaglandiinide sünteesi pärssimine võib endaga kaasa tuua neerufunktsiooni halvenemise ja vedelikupeetuse. Ettevaatlik tuleb olla ka samaaegset diureetilist ravi saavatel või mõnel muul põhjusel hüповoleemiast ohustatud patsientidega.

Nagu kõigi MSPVA-de puhul, võib tselekoksiibi kasutamine põhjustada hüpertensiooni tekkimise või süvendada olemasolevat hüpertensiooni. Mõlemal juhul võib suurendada kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete esinemissagedust. Seetõttu tuleb vererõhku hoolikalt jälgida nii tselekoksiibravi alustamise ajal kui ka kogu ravikuuri vältel.

Ettevaatus ja hoolikas jälgimine on vajalik ravi vajavate eakate patsientide puhul, kellel on tegemist kerge või mõõduka südamepuudulikkusega. Neeru- või maksafunktsiooni kahjustusest ja eriti südamefunktsiooni häiretest on eelkõige ohustatud eakad patsiendid, keda tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida.

### *Neeru- ja maksafunktsiooni häired*

MSPVA-d, sh tselekoksiib, võivad põhjustada neerutoksilisust. Tselekoksiibiga läbi viidud kliinilistes uuringutes on leitud samasuguseid toimeid neerudele kui muude sarnaste MSPVA-te puhul. Kõige suurem oht neerutoksilisuse tekkimiseks on patsientidel, kellel on neerufunktsiooni kahjustus, südamepuudulikkus või maksafunktsiooni häire, samuti eakatel patsientidel. Selliseid patsiente tuleb kogu tselekoksiibravi ajal hoolikalt jälgida.

Tselekoksiibi kasutamiskogemus kerge või mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel on üsna piiratud, mistõttu tuleb selliseid patsiente ravida ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Kui patsientidel ravi ajal mõne ülal nimetatud organsüsteemi funktsioonid halvenevad, siis tuleb kasutusele võtta sobivad meetmed ning kaaluda tselekoksiibravi lõpetamist.

*Nahareaktsioonid* Seoses tselekoksiibi kasutamisega on väga harva täheldatud tõsiseid nahareaktsioone ka surmaga lõppevaid, sh eksfoliativset dermatiiti, Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilist epidermaalnekrolüüsi (vt lõik 4.8). Patsientidel on nende reaktsioonide tekkerisk kõige suurem ravikuuri alguses. Enamusel juhtudest on reaktsioon alanud ravi esimesel kuul. Tselekoksiibi saavatel patsientidel on täheldatud ka raskeid ülitundlikkusreaktsioone (anafülaksia ja angioödeem) (vt lõik 4.8). Patsientidel, kellel on anamneesis allergia sulfoonamiidide või ükskõik millise muu ravimi suhtes, võib olla suurem risk tõsiste nahareaktsioonide või ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks (vt lõik

4.3). Esimeste nahalööbe, limaskesta kahjustuste või ükskõik milliste teiste ülitundlikkusnähtude ilmnemisel tuleb tselekoksiibravi katkestada.

#### *Muud toimed*

Patsiente, kes teadaolevalt on CYP2C9 ensüümsüsteemi poolt metaboliseeritavate ravimite aeglasel metaboliseerijad, tuleb ravida ettevaatusega (vt lõik 5.2).

Tselekoksiib võib varjata palavikku ja teisi põletiku tunnuseid.

Samaaegselt varfariini kasutataval patsientidel on esinenud verejookse. Tuleb olla ettevaatlik kasutades tselekoksiibi koos varfariini või teiste suukaudsete antikoagulantsete preparaatidega (vt lõik 4.5).

Onsenal 400 mg kapslid sisaldavad laktoosi (99,6 mg). Patsiendid, kellel on galaktoositalumatus, Lapp-laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäired, ei tohiks seda ravimit võtta.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### *Farmakodünaamilised koostoimed*

Enamus koostoimeuringuist on läbi viidud tselekoksiibi annusega 200 mg kaks korda ööpäevas (s.o. annusega, mida kasutatakse osteoartriidi/reumatoidartriidi raviks). Seetõttu ei saa välistada, et annuse puhul 400 mg kaks korda ööpäevas võivad koostoimed olla enam väljendunud.

Samaaegselt tselekoksiibi ja varfariini või muid antikoagulante kasutataval patsientidel tuleb jälgida antikoagulantset toimet, seda eelkõige esimestel päevadel pärast ravi alustamist tselekoksiibiga või tselekoksiibi annuse muutmist, kuna nimetatud patsientidel on kõrge risk verejooksude tekkeks. Sellepärast tuleb suukaudseid antikoagulante saavaid patsiente jälgida protrombiiniaja INR suhtes. Protrombiiniaja pikenedes seoses on täheldatud verejookse (mõnel juhul letaalse lõppega), seda eelkõige eakatel samaaegselt tselekoksiibi ja varfariini kasutanud artriidiga patsientidel (vt lõik 4.4).

MSPVA-d võivad nõrgendada diureetikumide ja hüpertensioonivastaste ravimite toimet. Et MSPVA-de puhul võib mõnedel kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel (nt vedelikupuudusega või eakad patsiendid) suurenenud ägeda neerupuudulikkuse tekkerisk (neerupuudulikkus on tavaliselt pöörduv), kui AKE inhibiitoreid või angiotensiin II retseptori antagonistide kombineeritakse MSPVA-dega, sealhulgas tselekoksiibiga. Selliseid kombinatsioone tuleb manustada ettevaatusega, eriti eakatele patsientidele. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud ja neerufunktsiooni tuleb jälgida kaasuva ravi alustamisel ning seejärel perioodiliselt.

28-päevases kliinilises uuringus patsientidega, kelle I ja II astme hüpertensiooni hoiti kontrolli all lisinopriiliga, ei suurendanud tselekoksiibi manustamine annuses 200 mg kaks korda ööpäevas võrreldes platseebo manustamisega kliiniliselt olulisel määral keskmist ööpäevast süstoolset ega diastoolset vererõhku – seda määrati 24-tunnise ambulatoorse vererõhu jälgimisega. Patsientidest, keda raviti tselekoksiibiga annuses 200 mg kaks korda ööpäevas, loeti viimasel kliinilisel visiidil lisinopriilile mitte reageerinuks 48% (seda defineeriti kui mansetiga mõõdetud diastoolset vererõhku, mis oli >90 mm Hg või mansetiga mõõdetud diastoolse vererõhu tõusu >10% võrra võrreldes algtasemega) võrreldes 27%-ga platseeborühmas; see erinevus oli statistiliselt oluline.

MSPVA-de ja tsüklosporiin D derivaatide või takroliimuse samaaegsel kasutamisel on täheldatud tsüklosporiini ja takroliimuse nefrotoksilise toime tugevnemist. Kui tselekoksiibi kasutatakse samaaegselt koos mõnega eelpool nimetatud ravimeist, tuleb hoolikalt jälgida patsiendi neerufunktsiooni.

Tselekoksiibi võib kasutada koos atsetüülsalitsüülhappe väikeste annustega, samas ei asenda tselekoksiib atsetüülsalitsüülhapet kardiovaskulaarprofülaktikas. Nii nagu teiste MSPVA-de puhul, on seedetrakti haavandi oht suurem, kui kasutada tselekoksiibi samaaegselt koos atsetüülsalitsüülhappega (vt lõik 5.1)

## Farmakokineetilised koostoimed

### Tselekoksiibi mõju teistele ravimitele

Tselekoksiib on CYP2D6 isoensüümi nõrk inhibiitor. Ravi ajal tselekoksiibiga suurenes CYP2D6 substraadi dekstrometorfaani plasmakontsentratsioon ligikaudu 136% võrra. CYP2D6 substraatide plasmakontsentratsioon võib suurened, kui neid kasutada samaaegselt koos tselekoksiibiga. CYP2D6 poolt metaboliseeritavateks ravimiteks on näiteks antidepressandid (tritsüklilised antidepressandid ja serotoniini tagasihaarde inhibiitorid), neuroleptikumid, antiarütmikumid jt. Väikese terapeutilise lausega individuaalset tiitrimist vajavate CYP2D6 substraatide annust tuleb tselekoksiibravi alustamisel vähendada ja tselekoksiibravi lõpetamisel suurendada.

*In vitro* uuringutes on leitud, et tselekoksiib võib mõnevõrra inhibeerida ka CYP2C19 poolt katalüüsivat metabolismi. Antud *in vitro* leiu kliiniline tähendus ei ole selge. CYP2C19 poolt metaboliseeritavateks ravimiteks on näiteks diasepaam, tsitalopraam ja imipramiin.

Koostoimeuuringus ei leitud tselekoksiibil kliiniliselt olulist mõju suukaudsete rasestumisvastaste preparaate (1 mg noretisterooni / 35 µg etinüülöstradioli) farmakokineetikale.

Ei ole leitud, et tselekoksiibil oleks kliiniliselt oluline mõju tolbutamiidi (CYP2C9 substraat) või glibenklamiidi farmakokineetikale.

Reumatoidartriidihaigete puhul ei ole tselekoksiibil leitud statistiliselt olulist mõju reumatoidartriidi raviks manustatud metotreksaadi farmakokineetikale (plasma- ja renaalse kliirensile). Siiski tuleb metotreksaadi ja tselekoksiibi samaaegsel kasutamisel arvestada metotreksaadist tuleneva toksilisusega ja patsienti hoolikalt jälgida.

Tervetel vabatahtlikel täheldati tselekoksiibi (annuses 200 mg kaks korda ööpäevas) ja liitiumi (annuses 450 mg kaks korda ööpäevas) samaaegsel manustamisel liitiumi  $C_{max}$ -i 16%-list ja AUC 18%-list suurenemist. Seetõttu tuleb liitiumravi saavaid patsiente kaasuva tselekoksiibravi alustamisel või lõpetamisel hoolikalt jälgida.

### Teiste ravimite mõju tselekoksiibile

Ensüüm CYP2C9 aktiivsuse vähenemisega patsientidel, kelle süsteemne ekspositsioon tselekoksiibile on suurenenud, võib samaaegne ravi CYP2C9 inhibiitoritega (nt flukonasool, amiodaroon) põhjustada tselekoksiibi ekspositsiooni täiendavat suurenemist. Teadaolevalt tuleb CYP2C9 aktiivsuse vähenemise korral selliseid kombinatsioone vältida (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Et tselekoksiibi metaboliseeritakse peamiselt ensüüm CYP2C9 poolt, siis tuleb tselekoksiibi annust poole võrra vähendada, kui seda kasutatakse samaaegselt koos flukonasooliga. Tselekoksiibi 200 mg üksikannuse ja tugeva CYP2C9 ensüümsüsteemi inhibiitori flukonasooli 200 mg üksikannuse samaaegsel manustamisel täheldati tselekoksiibi  $C_{max}$ -i 60%-list ja AUC 130%-list suurenemist. (analoogseid uuringuid ei ole amiodarooniga või teiste tuntud CYP2C9 inhibiitoritega läbi viidud). CYP2C9 indutseerivate ravimite (näiteks rifampitsiin, karbamasepiin ja barbituraadid) samaaegsel kasutamisel koos tselekoksiibiga võib tselekoksiibi plasmakontsentratsioon väheneda.

## 4.6 Rasedus ja imetamine

Tselekoksiibi kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad kliinilised andmed. Loomkatsetes rottidel ja küülikutel on tselekoksiibi manustamisel täheldatud reproduktsioonitoksilisust (vt lõigud 4.3 ja 5.3). Võimalik risk inimesel ei ole teada. Tselekoksiib – nagu ka teised prostaglandiini sünteesi inhibeerivad ravimid – võib põhjustada emakainertsust ja loote arterioosjuha enneaegset sulgumist raseduse kolmandas trimestris.

Tselekoksiib on vastunäidustatud rasedatel ja fertiilses eas naistel, v.a. juhul, kui nad kasutavad mõnda tõhusat rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3).

Kui naine rasestub tselekoksiibravi ajal, tuleb tselekoksiibi kasutamine lõpetada.

Imetavatel rottidel on tselekoksiibi rinnapiimas leitud samas kontsentratsioonis kui vereplasmas.

Tselekoksiibi manustamine piiratud hulgal imetavatele naistele on näidanud, et tselekoksiib eritub rinnapiimaga väga väikestes kogustes. Tselekoksiibi kasutamise ajal ei tohi last imetada.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid hindamaks tselekoksiibi mõju autojuhtimise ja liikuvate masinatega töötamise võimele ei ole läbi viidud. Patsiendid, kes tselekoksiibi kasutamise ajal kannatavad uimasuse, vertiigo või unisuse käes, peaksid hoiduma autojuhtimisest ja liikuvate masinatega töötamisest.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on organsüsteemide alusel loetletud ja raskusastmete kaupa järjestatud **tabelis 1**, mis peegeldab andmeid järgnevatest allikatest.

- Kõrvaltoimed esinemissagedusega rohkem kui 0,01% ja rohkem kui platseeborühmas, mida täheldati kaheteistkümnes kuni 12 nädalat kestnud platseebo- ja/või aktiivse kontrolliga kliinilises uuringus ning kus tselekoksiibi manustati osteoartriidi ja reumatoidartriidiga patsientidele annusevahemikus 100 mg kuni 800 mg. Täiendavates uuringutes, kus võrdlusravimitena kasutati mitteselektiivseid MSPVA-sid, raviti ligikaudu 7400 artriidiga patsienti tselekoksiibiga annustes kuni 800 mg ööpäevas, sh ligikaudu 2300 patsiendi ravi kestis 1 aasta või kauem. Nimetatud täiendavates uuringutes tselekoksiibi kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed olid vastavuses nendega, mida täheldati osteoartriidi ja reumatoidartriidiga patsientidel ja mis on toodud **tabelis 1**.
- Turustamisjärgselt on spontaanselt täheldatud kõrvaltoimed, mis registreeriti aja jooksul, mille vältel raviti tselekoksiibiga (erinevad annused, erinevad ravikestused ja näidustused) hinnanguliselt > 70 miljonit patsienti. Et kõigist ravimi kõrvaltoimetest ei ole müügiloa hoidjale teatatud, ei ole need sisestatud ka ohutuse andmebaasi ja seetõttu ei ole nende kõrvaltoimete esinemissagedust võimalik usaldusväärselt kindlaks määrata.

TABEL 1	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)	Esinemissagedus ei ole teada (Turustamisjärgne kogemus) <sup>1</sup>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sinusiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid, kuseteede infektsioonid			
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia	Leukopeenia, trombotsütopeenia	Pantsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Allergiliste reaktsioonide süvenemine			Tõsised allergilised reaktsioonid, anafülaktiline šokk, anafülaksia
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Ärevus, depressioon, väsimus	Segasusseisund	Hallutsinatsioonid
Ainevahetus- ja toitumishäired		Hüperkaleemia		
Närvisüsteemi häired	Pearinglus, hüpertoonia	Paresteesia, unisus	Ataksia, maitsetundlikkuse muutused	Peavalu, epilepsia ägenemine, aseptiline meningiit, maitsetundetus, haistmisvõimetus, surmaga lõppev koljusisene verejooks

Silma kahjustused		Ähmane nägemine		Konjunktiviit, silmasisene verejooks, võrkkesta arteri või veeni sulgumine
Kõrva ja labürindi kahjustused		Tinnitus		Kuulmisteravuse vähenemine
Südame häired		Südamepuudulikkus, südamepekslemine, tahhükardia	Müokardiinfarkt <sup>2</sup>	Arütmia
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon, hüpertensiooni süvenemine		Õhetus, vaskuliit, pulmonaarembolia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Farüngiit, riniit, köha	Õhupuudustunne		Bronhospasm
Seedetrakti häired	Kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia, kõhupuhitus,	Kõhukinnisus, röhitsused, gastriit, stomatiit, seedetrakti põletiku ägenemine	Kaksteistsõrmiku-, mao-, söögitoru-, soole ja käärsoolehaavandid, sooleperforatsioon, ösofagiit, veriioe, pankreatiit	Viiveldus, äge pankreatiit, seedetrakti verejooks, koliit/koliidi ägenemine
Maksa ja sapiteede häired		Maksafunktsiooni häired, SGOT ja SGPT taseme suurenemine	Maksaensüümide taseme tõus	Hepatiit, maksapuudulikkus, ikterus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve, kihelus	Nõgestõbi	Alopeetsia, fotosensitiivsus	Ekhümoos, villiline lööve, eksfoliatiivne dermatiit, multiformne erüteem, Stevensi- Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, angioödeem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Jalakrambid		Artralgia, müosiit
Neerude ja kuseteede häired		Kreatiniinitaseme tõus, jääklämmastiku sisalduse suurenemine		Äge neerupuudulikkus, interstitsiaalne nefriit, hüponatreemia
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired				Menstruatsioonihäire
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Gripitaolised sümptomid, perifeersed tursed/vedelikupeetus			Valu rinnus

<sup>1</sup> Turustamisjärgselt on spontaanselt täheldatud kõrvaltoimed, mis registreeriti perioodi jooksul, mille vältel raviti tselekoksiibiga (erinevad annused, erinevad ravikestused ja näidustused) hinnanguliselt >70 miljonit patsienti. Seetõttu ei ole nende kõrvaltoimete esinemissagedust võimalik usaldusväärselt kindlaks määrata. Turustamisjärgselt

on täheldatud kõrvaltoimetest on ära toodud üksnes need, mida ei ole juba nimetatud artriidi uuringutes (tabel 1) või polüüpide ennetamise uuringutes (tabel 2).

<sup>2</sup> 20 osteoartriooni ja reumatoidartriidiga patsientidel läbi viidud platseebokontrolliga uuringu (kestusega üle 2 nädala ja kuni 1 aasta) summaarses analüüsis oli tselekoksiibi annustega 200 mg või 400 mg ööpäevas ravitud patsientidel müokardiinfarkti esinemissageduse suurenemine platseeboga võrreldes 0,7 juhtu 1000 patsiendi kohta (harv); insuldijuhtude esinemissageduse suurenemist ei täheldatud.

Tabelis 2 on organsüsteemide kaupa ja esinemissageduse vähenemise järjekorras ära toodud täiendavad kõrvaltoimed, mida täheldati sagedamini kui platseeborühmas pikaajalistes kuni 3-aastase kestusega polüüpide ennetamise uuringutes patsientidel, kes said ravi 400 mg või 800 mg tselekoksiibiga ööpäevas (uuringutes APC ja PreSAP; vt lõik 5.1, Farmakodünaamilised omadused: kardiovaskulaarne ohutus – Pikaajalised uuringud sporaadiliste adenomatoossete polüüpidega patsientidel)

<b>TABEL 2</b>	<b>Väga sage</b> (≥1/10)	<b>Sage</b> (≥1/100 kuni <1/10)	<b>Aeg-ajalt</b> (≥1/1000 kuni <1/100)
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>		Kõrva infektsioon, seeninfektsioon (seeninfektsioonid olid peamiselt mittesüsteemsed)	<i>Helicobacter</i> 'i infektsioon, võõtohatis, roospõletik, haavainfektsioon, igemeinfektsioon, labürindi põletik, bakteriaalne infektsioon
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b>			Lipoom
<b>Psühhiaatrilised häired</b>			Unehäire
<b>Närvisüsteemi häired</b>			Ajuinfarkt
<b>Silma kahjustused</b>			Klaaskeha hõljumid; konjunktiivverejooks
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>			Kuulmisteravuse vähenemine
<b>Südame häired</b>		Stenokardia; müokardiinfarkt	Ebastabiilne stenokardia, aordiklapi puudulikkus, südame pärgarterite ateroskleroos, siinusbradükardia, vatsakeste hüpertroofia
<b>Vaskulaarsed häired</b>	Hüpertensioon*		Süvaveeni tromboos, hematoom
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>		Düspnoe	Düsfoonia
<b>Seedetrakti häired</b>	Kõhulahtisus*	Iiveldus, gastroösofagaalne reflukshaigus, divertikul, oksendamise* düsfaagia, ärritatud jämesoole sündroom	Hemorroidide veritsus, sagenenud roojamine, suuhaavandid, stomatiit
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>			Allergiline dermatiit

<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>		Lihasspasmid	Ganglion
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>		Neerukivitõbi, vere kreatiniinisalduse suurenemine	Nüktuuria
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>		Healoomuline eesnäärme hüperplaasia, prostata-spetsiifilise antigeeni (PSA) sisalduse suurenemine	Tupeverejooks, rindade hellus, düsmenorröa, munasarjatsüst, menopausi sümptomid
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>		Turse	
<b>Uuringud</b>		Kehakaalu suurenemine	Sisalduse suurenemine veres: kaalium, naatrium, hemoglobiin Sisalduse vähenemine veres: hematokrit, testosteroon
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>			Jalaluumurd, alajäseme murd, epikondüliit, kõõluse rebend, luumurd
* Hüpertensioon, oksendamise ja kõhulahtisus on ära toodud tabelis 2, sest neid täheldati antud 3-aastase kestusega uuringutes sagedamini kui tabelis 1 toodud kõrvaltoimeid, mis pärinevad kuni 12-nädalase kestusega uuringutest.			

APC uuringu lõplike (koondatud) andmete kohaselt täheldati patsientidel, keda raviti kuni 3 aasta vältel tselekoksiibi annusega 800 mg ööpäevas, platseeboga võrreldes 1000 patsiendi kohta 11 müokardiinfarkti juhtu enam (sage) ja 5 insuldi juhtu enam (aeg-ajalt; insuldi tüübid ei ole spetsifitseeritud).

#### 4.9 Üleannustamine

Tselekoksiibi üleannustamise juhte ei ole kliinilistes uuringutes kirjeldatud. Tervetele vabatahtlikele on 9 ööpäeva vältel manustatud tselekoksiibi üksikannusena kuni 1200 mg üks kord ööpäevas ja korduvate annusena kuni 1200 mg kaks korda ööpäevas, ilma et oleks täheldatud kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid. Tselekoksiibi üleannustamise kahtlusel tuleb rakendada vastavaid toetavaid ravivõtteid, näiteks maoloputust, kliinilist jälgimist ja vajadusel sümptomaatilist ravi. Kõrge plasmavalguga seondumise tõttu ei ole dialüüs tselekoksiibi eemaldamiseks verest ilmselt eriti efektiivne.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antineoplastilised ained, ATC-kood: L01XX33

Tselekoksiib on diarüül-asendatud pürasool, mis on keemiliselt sarnane teistele nittearüülamiinsulfoonamiididele (nagu tiasiidid, furosemiid), kuid erineb arüülamiinsulfoonamiididest (nagu sulfametoksasool ja teised sulfoonamiidantibiootikumid).

Tselekoksiib on suukaudselt manustatav tsüklooksügenaas-2 (COX-2) selektiivne inhibiitor. Perekondliku adenomatoosse polüpoosi raviks kasutatavas annuses (400 mg kaks korda ööpäevas) ei täheldatud tervetel vabatahtlikel statistiliselt olulist tsüklooksügenaas-1 (COX-1) inhibeerimist (hinnatuna tromboksaan B<sub>2</sub> [TxB<sub>2</sub>] moodustumise *ex vivo* inhibeerimise alusel).

Ensüüm tsüklooksügenaas vastutab prostaglandiinide moodustumise eest. On kindlaks tehtud selle kaks isovormi COX-1 ja COX-2. On näidatud, et COX-2 on ensüümi isovorm, mida indutseerivad



põletikueelsed stiimulid ning arvatakse, et see on eeskätt vastutav prostanoidsete valu-, põletiku- ja palavikumediaatorite sünteesi eest. COX-2 kõrge taset on leitud paljudes premaliigsetes uudismoodustistes (nagu adenomatoossed kolorektaalsed polüübid) ja epiteelialsetes vähkides. Perekondlik adenomatoosne polüpoos on geneetiline haigus, mis tuleneb tuumori supressorgeeni – jämesoole polüpoosi geeni (APC-geeni) – autosoom-dominantsest geneetilisest häirest. Muteerunud APC geeniga polüüpides esineb COX-2 üleekspressioon ja juhul, kui seda seisundit ei ravita, jätkavad jäme- ja pärasoolepolüübid moodustumist ja suurenemist, minnes praktiliselt 100%-liselt üle kolorektaalseks vähiks. COX-2 omab tähtsust ka ovulatsioonis, viljastatud munaraku implanteerumisel ja arterioosjuha sulgumisel, neerufunktsiooni regulatsioonis ja mitmetes kesknärvisüsteemi funktsioonides (palaviku induktsioon, valutundlikkus ja kognitiivsed funktsioonid). Samuti võib ta etendada osa haavandi paranemises. Inimesel on COX-2 leitud maohaavandit ümbritsevast koest, ent selle seos haavandi paranemisega ei ole selge.

Mõnede COX-1-te inhibeerivate MSPVA-de ja selektiivsete COX-2 inhibiitorite erinev toime trombotsüütide agregatsioonile võib omada kliinilist tähtsust trombembooliliste reaktsioonide tekkeriskiga patsientidel. Selektiivsed COX-2 inhibiitorid vähendavad süsteemse (ja seejärel võimalik, et ka endoteelialse) prostatsükliini moodustumist, ilma et nad mõjutaksid trombotsüütide tromboksaani.

Tselekoksiibi suurte annuste korral on täheldatud annusest sõltuvat toimet  $TxB_2$  tekkele. Siiski, uuringutes, kus kasutati madalaid mitmekordseid annuseid tervetel isikutel, 600 mg tselekoksiibi kaks korda päevas, ei täheldatud võrreldes platseeboga erinevat toimet trombotsüütide agregatsioonile ja veritsusajale.

Eksperimentaalsed uuringud lubavad oletada, et tselekoksiibi kasvajaavastane toime võib olla seotud apoptoosi esilekutsumisega ning angiogeneesi pärssimisega. COX-2 inhibeerimine võib vähendada kasvaja elujõulisust, ja sellel ei ole mingit seost tselekoksiibi põletikuvastase toimega.

Tselekoksiib pärssis kasvajate moodustumist mitmetes prekliinilistes COX-2 ülemäärase ekspressiooniga seotud jämesoolevähi mudelites, seda nii keemiliselt indutseeritud (roti AOM mudel) kui ka geneetilise mutatsiooniga (hiire MIN mudel) mudelites.

On näidatud, et tselekoksiib vähendab adenomatoossete kolorektaalsete polüüpide arvu ja suurust. 83-l perekondliku adenomatoosse polüpoosiga patsiendil viidi läbi randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring. 58 patsiendil oli varasemalt teostatud osaline või täielik kolektoomia, 25 patsiendil oli tegemist intaktse jämesoolega. 13 patsiendil oli tegemist väljendunud perekondliku adenomatoosse polüpoosi fenotüübiga. Kuuekuulise ravi järgselt tselekoksiibiga annuses 400 mg kaks korda ööpäevas vähenes kolorektaalsete polüüpide arv keskmiselt 28% ( $SD \pm 24\%$ ), mis oli statistiliselt olulisel määral erinev platseebost (keskmiselt 5%,  $SD \pm 16\%$ ). Täheldati ka duodenaalsete adenoomide arvu märkimisväärset vähenemist (14,5% tselekoksiibi grupis *versus* 1,4% platseebogrupis), ent see erinevus ei olnud statistiliselt oluline.

*Pilootuuriting juveniilse perekondliku adenomatoosse polüpoosiga patsientidel:* Kokku 18 last vanuses 10...14 aastat, kellel oli tegemist perekondliku adenomatoosse polüpoosi genotüübi või fenotüübiga, raviti tselekoksiibiga annuses 4 mg/kg ööpäevas (4 patsienti võrrelduna 2 platseebot saanud patsiendiga), 8 mg/kg ööpäevas (4 patsienti võrrelduna 2 platseebot saanud patsiendiga) või 16 mg/kg ööpäevas (4 patsienti võrrelduna 2 platseebot saanud patsiendiga). Uuringus täheldati kõigi tselekoksiibi annuste korral platseeboga võrreldes statistiliselt olulist polüüpide arvu vähenemist. Kõige suuremat polüüpide arvu vähenemist täheldati tselekoksiibi annuse 16 mg/kg ööpäevas korral, mis vastab täiskasvanud perekondliku adenomatoosse polüpoosiga patsientidele soovitatavale tselekoksiibi annusele 800 mg ööpäevas. Uuringu ohutusandmed vaatas detailselt üle ohutuse jälgimise komitee, mis järeldas, et tselekoksiib annuses 16 mg/kg ööpäevas oli ohutu ja soovitas kasutada seda annust ka edasistes uuringutes juveniilse perekondliku adenomatoosse polüpoosiga patsientidel.

Tselekoksiibi saanud lastel ei ole pikaajalist kardiovaskulaarset toksilisust hinnatud ja ei ole teada, kas pikaajaline risk võib olla sarnane sellega, mida täheldati tselekoksiibi või teisi COX-2 selektiivseid ja mitteselektiivseid MSPVA-sid saanud täiskasvanutel (vt lõik 4.4, Kardiovaskulaarsed häired).

*Kardiovaskulaarne ohutus – pikaajalised uuringud sporaadiliste adenomatoosete polüüpidega patsientidel:* Kaks uuringut, milles osalesid sporaadiliste adenomatoosete polüüpidega patsiendid ja mis viidi läbi tselekoksiibi abil, olid APC uuring (adenoomi ennetamine tselekoksiibi abil - *Adenoma Prevention with Celecoxib*) ja uuring PreSAP (sporaadiliste adenomatoosete polüüpide ennetamine - *Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps*). APC uuringus esines 3-aastase ravi jooksul tselekoksiibi kasutamisel annusest sõltuv kardiovaskulaarsete surmade, müokardiinfarktide või insuldi kombineeritud tulemusnäitaja (koondatud) esinemissageduse suurenemine võrreldes platseeboga. PreSAP uuringus sama kombineeritud tulemusnäitaja riski statistiliselt olulist suurenemist ei näidatud.

APC uuringus olid kardiovaskulaarsete surmade, müokardiinfarkti ja insuldi kombineeritud tulemusnäitaja (koondatud) suhtelised riskid võrreldes platseeboga 3,4 (95% usaldusintervall 1,4...8,5), kui tselekoksiibi manustati annustes 400 mg kaks korda ööpäevas, ning 2,8 (95% usaldusintervall 1,1...7,2), kui tselekoksiibi manustati annustes 200 mg kaks korda ööpäevas. 3 aasta jooksul olid kumulatiivsed esinemissagedused selle kombineeritud tulemusnäitaja puhul vastavalt 3,0% (20/671 isikut) ja 2,5% (17/685 isikut) võrreldes 0,9%-ga (6/679 isikut) platseebo puhul. Suurenemised mõlemas tselekoksiibi annuse rühmas tekkisid platseeborühma suhtes peamiselt müokardiinfarktide esinemissageduse suurenemise tõttu.

PreSAP uuringus oli sama kombineeritud tulemusnäitaja (koondatud) suhteline risk võrreldes platseeboga 1,2 (95% usaldusintervall 0,6...2,4), kui tselekoksiibi manustati annuses 400 mg üks kord ööpäevas. 3 aasta jooksul oli selle kombineeritud tulemusnäitaja (koondatud) kumulatiivne esinemissagedus vastavalt 2,3% (21/933 isikut) ja 1,9% (12/628 isikut). Müokardiinfarkti esinemissagedus (koondatud) oli 1,0% (9/933 isikut), kui tselekoksiibi manustati annuses 400 mg üks kord ööpäevas, ning 0,6% (4/628 isikut) platseebo puhul.

Andmed kolmandast pikaajalisest uuringust ADAPT (Alzheimeri tõve põletikuvastase ennetamise uuring - *Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial*) ei näidanud oluliselt suurenenud kardiovaskulaarset riski, kui tselekoksiibi manustati annuses 200 mg kaks korda ööpäevas võrreldes platseeboga. Sarnase kombineeritud tulemusnäitaja puhul (kardiovaskulaarne surm, müokardiinfarkt, insult) oli suhteline risk võrreldes platseeboga 1,14 (95% usaldusintervall 0,61...2,12), kui tselekoksiibi manustati annuses 200 mg kaks korda ööpäevas. Müokardiinfarkti esinemissagedus oli 1,1% (8/717 patsienti), kui tselekoksiibi manustati annuses 200 mg kaks korda ööpäevas, ning 1,2% (13/1070 patsienti) platseebo puhul.

Tselekoksiibi ja platseebo kontrollitud randomiseeritud võrdlusuuringute koondandmete analüüs viitas sellele, et kardiovaskulaarne risk võib olla seotud tselekoksiibiga, mida tõendab riski erinevus tselekoksiibi erinevate annuste vahel.

Ravimpreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada täielikku informatsiooni ravimpreparaadi kohta.

Euroopa Raviamet (EMA) vaatab igal aastal üle ravimi kohta saadud uue informatsiooni ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse/uuendatakse.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Tselekoksiib imendub hästi ning saavutab maksimaalse plasmakontsentratsiooni umbes 3 tundi pärast manustamist. Manustamine koos toiduga (kõrge rasvasisaldusega toiduga) pikendab imendumisaega umbes 1 tunni võrra ning suurendab imendumist (AUC-d) 10...20%.

Tselekoksiib elimineerub peamiselt metaboliseerumise kaudu. Alla 1% annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Tselekoksiibi ekspositsioon võib indiviiditi erineda kuni 10 korda. Tselekoksiibi farmakokineetika on terapeutilises annusevahemikus annusest ja ajast sõltumatu. Seonduvus

plasmavalkudega on terapeutiliste plasmakontsentratsioonide korral ligikaudu 97% ning tselekoksiib ei seonu eelistatult erütrotsüütidega. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on umbes 11 tundi. Tasakaalukontsentratsioon plasmas saavutatakse 5 ravipäeva jooksul. Farmakoloogiliselt aktiivne on tselekoksiib ise, peamistel veres ringlevatel metaboliitidel ei ole leitud aktiivsust COX-1 ja COX-2 suhtes.

Tselekoksiibi metabolism toimub peamiselt tsütokroom P450 CYP2C9 abil. Inimese plasmas on leitud kolm metaboliiti, mis ei ole aktiivsed COX-1 või COX-2 inhibiitorid, s.o esmane alkohol, sellele vastav karboksüülhape ja selle glükuroniidi konjugaat. Tsütokroom P450 CYP2C9 aktiivsus on vähenenud isikutel, kellel on geeni polümorfism, mis viib ensüümi aktiivsuse vähenemisele, näiteks homosügootne CYP2C9\*3 polümorfism.

Farmakokineetilises uuringus manustati tselekoksiibi annuses 200 mg üks kord ööpäevas tervetele vabatahtlikele, kelle genotüüp oli kas CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3 või CYP2C9\*3/\*3. Tselekoksiibi keskmine  $C_{max}$  ja AUC 0–24 olid 7. päevaks vastavalt ligikaudu neli korda ja seitse korda suuremad CYP2C9\*3/\*3 genotüübiga patsientidel võrreldes teiste genotüüpidega. Kolmes erinevas ühekordse annuse uuringus, milles osales ka viis CYP2C9\*3/\*3 genotüübiga isikut, suurenes ühekordse annuse AUC 0–24 ligikaudu kolm korda võrreldes normaalsete metaboliseerijatega. Hinnanguliselt on homosügootse \*3/\*3 genotüübi esinemissagedus erinevate etniliste rühmade lõikes 0,3...1,0%.

Patsientidele, kellel on teada või kahtlustatakse ensüüm CYP2C9 aktiivsuse vähenemist lähtudes eelnevast anamneesist / kogemusest teiste CYP2C9 substraatidega, tuleb tselekoksiibi manustada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Afroameerika ja valge rassi vahel ei leitud tselekoksiibi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi. Eakatel naistel (>65-aastased) on tselekoksiibi plasmakontsentratsioon ligikaudu 100% võrra suurenenud.

Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga indiviididega oli kerge maksapuudulikkusega patsientidel tselekoksiibi  $C_{max}$  suurenenud keskmiselt 53% ja AUC keskmiselt 26%. Samad näitajad mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel, kes said tselekoksiibi annuses 200 mg ööpäevas, olid vastavalt 41% ja 146%. Tselekoksiibi metaboliseerimisvõime kerge ja mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel korreleerus kõige paremini nende seerumi albumiinisaldusega. Mõõduka maksapuudulikkusega (seerumi albumiinisaldus 25...35 g/l) perekondliku adenomatoosse polüpoosiga patsientidel tuleb ravi tselekoksiibiga alustada poole väiksema annusega kui soovitatakse normaalse maksafunktsiooniga patsientidele.

Raske maksapuudulikkusega patsientidel (seerumi albumiinisaldus <25 g/l) ei ole tselekoksiibi farmakokineetikat uuritud ja tselekoksiibi kasutamine on nende puhul vastunäidustatud.

Ehkki tselekoksiibi farmakokineetikat neerupuudulikkusega patsientidel ei ole uuritud, ei ole põhjust eeldada, et see oleks oluliselt erinev normaalse neerufunktsiooniga patsientide omast, sest ravimi eliminatsioon toimub valdavalt maksametabolismi teel. Tselekoksiibi kasutamisel kerge ja mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel tuleb olla ettevaatlik, sest kliiniline kogemus nimetatud patsientidel on piiratud. Raske neerupuudulikkuse korral ei tohi tselekoksiibi kasutada.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Konventsionaalsetes embrüofetaalse toksilisuse uuringutes täheldati annusest sõltuvalt diafragmaalsongasid (rottide loodetel) ja südame-veresoonkonna vääringuid (küülikute loodetel) vaba tselekoksiibi süsteemse ekspositsiooni korral, mis ületas rottidel umbes 3 korda ja küülikutel 2 korda plasmakontsentratsiooni, mida täheldatakse inimesel maksimaalse soovitatava ööpäevase annuse (800 mg) manustamise järgselt. Diafragmaalsongasid täheldati ka peri- ja postnataalse toksilisuse uuringuis rottidel, kui tselekoksiibi manustati organogeneesi perioodil. Nimetatud uuringus oli väiksem süsteemne ekspositsioon, mille korral veel vähemalt ühel katseloomal antud anomaaliat täheldati, ligikaudu 2 korda kõrgem kui täheldatakse inimesel maksimaalse soovitatava ööpäevase annuse (800 mg) korral.

Katseloomadel põhjustas tselekoksiibi manustamine varases embrüonaalse arengu perioodis loodete preimplantatsioonilist ja postimplantatsioonilist hukkumist. Nimetatud toimed on oodatavad prostaglandiinide sünteesi inhibeerimise järgselt.

Tselekoksiib eritus roti piima. Peri- ja postnataalses uuringus rottidel kutsus tselekoksiibi manustamine esile toksilisi nähte imetatavatel järglastel.

Kaheaastases toksilisusuuringus isastel rottidel täheldati kõrgete annuste puhul nonadrenaaltromboosi.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Kapslid:

laktoosmonohüdraat  
naatriumlaurüülsulfaat  
povidoon K30  
kroskarmelloosnaatrium  
magneesiumstearaat

Kapsli kest:

želatiin  
titaandioksiid (E171)

Trükitint:

shellak  
propüleenglükool  
raudoksiid (E172)  
Briljantsinine FCF E133

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Läbipaistmatu PVC/alumiiniumfooliumist blisterpakend.

Pakendis on 10 või 60 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend**

Erinõuded puuduvad.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Ühendkuningriik

**8. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/03/259/005-006

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

17. oktoober 2003/17. oktoober 2008

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**LISA II**

- A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST**
- B MÜÜGILOA TINGIMUSED**
- C MÜÜGILOA HOIDJA ERIKOHUSTUSED**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

## B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

- **MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA PIIRANGUD**

Retseptiravim.

- **TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST**

Ei ole kohaldatav.

- **MUUD TINGIMUSED**

Ravimiohutuse süsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimiohutuse järelvalve süsteem, nagu on kirjeldatud müügiloa taotluse moodulis 1.8.1 esitatud versioonis 2, on loodud ja toimib enne toote turuletulekut ja toote turustamise ajal.

Riskijuhtimise plaan

Müügiloa hoidja kohustub teostama uuringuid ja täiendavaid ravimiohutusalasid tegevusi vastavalt ravimiohutuse plaanis kirjeldatule, nagu on kokkulepitud müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud riskijuhtimise plaani 28. veebruar 2005 versioonis ja igas järgnevas Inimravimite komitee poolt heakskiidetud ajakohastatud riskijuhtimise plaanis.

Vastavalt Inimravimite komitee inimravimite riskijuhtimise süsteemi juhendile peab iga uuendatud riskijuhtimise plaan olema esitatud samaaegselt perioodilise ohutusuaruandega.

Lisaks peab uuendatud riskijuhtimise plaan olema esitatud:

- Kui on laekunud uus informatsioon, mis võib avaldada mõju kehtivale ohutuse spetsifikatsioonile, ravimiohutuse plaanile või riski minimeerimise tegevustele.
- 60 päeva jooksul, kui oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk on saavutatud
- EMA palvel

Perioodilised ohutusuaruanded

Müügiloa hoidja jätkab perioodilise ohutusuaruande (PSUR) esitamist igal aastal.

## C. MÜÜGILOA HOIDJA ERIKOHUSTUSED

Müügiloa hoidja viib läbi selleks ettenähtud aja jooksul järgmised uuringud, mille tulemuste põhjal toimub iga-aastane ravimist saadava kasu ja võimaliku kahju kordusekspertiis.

Kliinilised aspektid

Müügiloa hoidja kohustus eelnevalt läbi viima uuringu nimega „Tselekoksiibi III faasi platseebokontrollitud kliiniline uuring perekondliku adenomatoosse polüpoosiga genotüüp-positiivsetel patsientidel“ (A3191193, CHIP uuring) edasiste andmete saamiseks tõhususe ja ohutuse kohta.

Müügiloa hoidja esitab edenemise aruande CHIP uuringu kohta, sealhulgas uuendatud ohutusandmed 8. iga-aastases ümberhindamises ja esitab täieliku uuringu aruande lõpetatud uuringu kohta siis, kui see on kättesaadav.

Tegevusaruanne sisaldab täielikku dokumentatsiooni jõupingutuste kohta iga-aastase uuringusse kaasamise eesmärgi saavutamiseks: oodatakse patsientide arvu suurenemist 30 patsienti aastas.

Ravimil on müügiluba lõppenud



**LISA III**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**A. PAKENDI MÄRGISTUS**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**Väliskarp – 200 mg kõvakapslid (läbipaistev, läbipaistmatu blisterpakend)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Onsenal 200 mg kõvakapslid  
Tselekoksiib

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kapsel sisaldab 200 mg tselekoksiibi

**3. ABIAINED**

Laktoos  
Täpsemat teavet leiate pakendi infolehtelt.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

10 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Ühendkuningriik

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/03/259/001, 002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Onsenal 200 mg

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**Väliskarp – 200 mg kõvakapslid (läbipaistev, läbipaistmatu blisterpakend)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Onsenal 200 mg kõvakapslid  
Tselekoksiib

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kapsel sisaldab 200 mg tselekoksiibi

**3. ABIAINED**

Laktoos  
Täpsemat teavet leiate pakendi infolehtelt.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Ühendkuningriik

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/03/259/003, 004

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr: {number}

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Onsenal 200 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTERPAKENDIL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Onsenal 200 mg kapslid  
Tselekoksiib

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUBER**

Partii nr:

**5. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**Väliskarp – 400 mg kõvakapslid**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Onsenal 400 mg kõvakapslid  
Tselekoksiib

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kapsel sisaldab 400 mg tselekoksiibi

**3. ABIAINED**

Laktoos  
Täpsemat teavet leiate pakendi infolehtelt.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

10 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.



**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Ühendkuningriik

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/03/259/005

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr: {number}

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Onsenal 400 mg

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**Väliskarp – 400 mg kõvakapslid**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Onsenal 400 mg kõvakapslid  
Tselekoksiib

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kapsel sisaldab 400 mg tselekoksiibi

**3. ABIAINED**

Laktoos  
Täpsemat teavet leiate pakendi infolehtelt.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Ühendkuningriik

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/03/259/006

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr: {number}

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Onsenal 400 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTERPAKENDIL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Onsenal 400 mg kapslid  
Tselekoksiib

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUBER**

Partii nr:

**5. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

**B. PAKENDI INFOLEHT**

## PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

### Onsenal 200 mg kõvakapslid Tselekoksiib

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

#### Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Onsenal ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Onsenal'i võtmist
3. Kuidas Onsenal'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Onsenal'i säilitada
6. Lisainfo

### 1. MIS RAVIM ON ONSENAL JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Onsenal kuulub ravimite gruppi, mida nimetatakse tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitoriteks. Tsüklooksügenaas-2 on ensüüm, mille hulk suureneb põletikukolletes ja ebanormaalselt vohavates rakkudes. Onsenal'i toime aluseks on COX-2 pärssimine, mille suhtes taoliselt jagunevad rakud on tundlikud. Lõpptulemusena ebanormaalselt vohavad rakud hukkuvad.

Onsenal'i kasutatakse seedetrakti polüüpide arvu vähendamiseks perekondliku adenomatoosse polüpoosiga patsientidel. Perekondlik adenomatoosne polüpoos on pärilik haigus, mille korral jäme- ja pärasooles on rohkelt polüüpe, millest võib areneda jäme- või pärasoolevähk. Ravi ajal Onsenal'iga peab jätkuma perekondliku adenomatoosse polüpoosiga patsientide tavapärase meditsiiniline jälgimine ja ravi, näiteks kirurgiline ravi ja endoskoopiline kontroll.

### 2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE ONSENAL'I VÕTMIST

#### Ärge võtke Onsenal'i

- kui teil on esinenud allergilisi reaktsioone Onsenal'i ükskõik millise koostisosa suhtes
- kui te teil on esinenud allergilisi reaktsioone "sulfoonamiidideks" nimetatavate ravimite suhtes; need hõlmavad mõningaid antibiootikume (näiteks Bactrim ja Septra, mis sisaldavad sulfametoksasooli ja trimetoprimi), mida võib kasutada nakkuste raviks
- kui teil on mao- või kaksteistsõrmiksoole haavand või verejooks maost või soolestikust
- kui teil on pärast aspiriini või teiste põletikuvastaste ravimite võtmist tekkinud ninapolüübid või tugev ninakinnisus või allergiline reaktsioon (sügelev nahalööve, tursed, hingamisraskused või vilistav hingamine)
- kui te olete viljakas eas naine ja ei kasuta mõnda tõhusat rasestumisvastast meetodit
- kui te toidate last rinnaga
- kui teil on käärsoolepõletik (haavandiline koliit) või sooltepõletik (Crohn'i tõbi)
- kui teil on tõsine maksahaigus
- kui teil on tõsine neeruhaigus
- kui teil on südamepuudulikkus, kindlakstehtud südamehaigus ja/või ajuveresoonte haigus, näiteks kui teil on olnud südameatakk, insult, miniinsult (TIA) või südame- või ajuveresoonte sulgus või operatsioon või šundilõikus sulguse kõrvaldamiseks; või kui teil on esinenud vereringehäired (perifeersetes arterites haigus) või jalaarterite operatsioon

### **Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Onsenal**

Mõned patsiendid võivad Onsenal'i võtmise ajal vajada eriti hoolikat arstlikku jälgimist. Informeerige oma arsti enne Onsenal'i võtmist:

- kui teil on haigusseisund, mis suurendab südamehaiguse tekkeriski, näiteks kõrge vererõhk, suhkurtõbi, kõrge kolesteroolitase; kui te suitsetate, peaksite oma arsti käest küsima, kas Onsenal sobib teile
- kui teil on olnud mao- või kasteistsõrmiksoole haavand või verejooks maost või soolestikust
- kui teie süda, maks või neerud ei tööta hästi, siis võib teie arst pidada vajalikuks teie terviseseisundit regulaarselt kontrollida
- kui teil on vedelikupeetus (nagu näiteks tursed hüppeliigete või sääre piirkonnas)
- kui teil on vedelikupuudus, näiteks tingituna oksendamisest või kõhulahtisusest või kui saate diureetilist ravi (vee väljaajamise tablette)
- kui teil on mingite ravimite suhtes esinenud tõsine allergiline reaktsioon või tõsine nahareaktsioon
- kui te võtate atsetüülsalitsüülhapet
- kui te võtate antikoagulante
- kui teil on talumatus mõnede suhkrute suhtes
- kui teil ravitakse mingit nakkust, sest Onsenal võib varjata palavikku, mis on nakkuse sümptomiks
- kui te olete üle 65-aastane, siis võib teie arst pidada vajalikuks teie terviseseisundit regulaarselt kontrollida

Nagu kõik mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA-d, näiteks ibuprofeen või diklofenak), võib ka see ravim põhjustada vererõhu tõusu, seetõttu võib teie arst pidada vajalikuks teie vererõhku regulaarselt jälgida.

### **Võtmine koos teiste ravimitega**

Palun informeerige oma arsti, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Informeerige oma arsti enne Onsenal'i võtmist, kui te kasutate järgmisi ravimeid:

- AKE inhibiitorid või angiotensiin II retseptori antagonistid (kasutatakse kõrgvererõhutõve ja südamepuudulikkuse raviks)
- atsetüülsalitsüülhape või muud põletikuvastased ravimid
- tsüklosporiin ja takroliimus (kasutatakse immuunsüsteemi pärssimiseks, näiteks pärast siirdamist)
- dekstrometorfaan (kasutatakse kõhavastastes mikstuurides)
- diureetikumid (kasutatakse vedelikupeetuse raviks)
- flukonasool (kasutatakse seeninfektsioonide raviks)
- liitium (kasutatakse depressiooni raviks)
- rifampitsiin (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks)
- varfariin (kasutatakse vere hüübivuse vähendamiseks) või muud antikoagulandid
- teised depressiooni, unehäirete, kõrgvererõhutõve või südame rütmihäirete ravimid
- neuroleptikumid (teatud vaimsete häirete korral kasutatavad ravimid)
- metotreksaat (reumatoidartriidi, psoriaasi ja leukeemiaravim)
- karbamasepiin (epilepsia/krampide raviks ja mõnede unehäirete korral kasutatav ravim)
- barbituraadid (epilepsia/krampide raviks ja mõnede unehäirete korral kasutatav ravim)

Onsenal'i võib võtta koos atsetüülsalitsüülhappe (aspiriini) väikeste annustega. Enne nimetatud ravimite samaaegset kasutamist pidage nõu oma arstiga.

### **Onsenal'i võtmine koos toidu ja joogiga**

Onsenal'i võib võtta koos toiduga või ilma.

### **Rasedus ja imetamine**

Ärge võtke Onsenal'i, kui te olete rase või kui te võite rasestuda.

Ärge võtke Onsenal'i, kui te toidate last rinnaga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Kui te tunnete ravi ajal Onsenal'iga peapööritust või väsimust, siis hoiduge nii kaua kuni te ennast taas normaalselt tunnete masinate või mehhanismide käsitlemisest.

### **Oluline teave mõningate Onsenali koostisainete suhtes**

Onsenal sisaldab laktoosi (teatud suhkrutüüp). Kui arst on öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

## **3. KUIDAS ONSENAL'I VÕTTA**

Võtke Onsenal'i alati vastavalt arstilt saadud juhistele. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti või apteekriga. Tavaline annus on 400 mg kaks korda ööpäevas. Tavaliselt võetakse kaks 200 mg kapslit 2 korda ööpäevas.

Soovitav maksimaalne ööpäevane annus on 800 mg.

### **Kui te võtate Onsenal'i kapsleid rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate eksikombel rohkem Onsenal'i kapsleid kui ette nähtud, siis informeerige sellest koheselt oma arsti või apteekrit.

### **Kui te unustate Onsenal'i võtta**

Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

## **4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED**

Nagu kõik ravimid, võib ka Onsenal põhjustada kõrvaltoimeid.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsisemaks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile.

### **Allpool toodud kõrvaltoimeid on täheldatud artriidihaigetel, kes on kasutanud sama toimeainega ravimeid, mida sisaldab Onsenal.**

#### ***Katkestage Onsenal'i kapslite võtmine ja informeerige koheselt oma arsti:***

- kui teil tekib allergiline reaktsioon nagu nahalööve, näopiirkonna turse, õhupuudustunne või hingamisraskus
- kui teil on südameprobleemid, nt valu rinnus
- kui teil on maksapuudulikkus (sümptomite hulka võib kuuluda iiveldus (halb enesetunne), kõhulahtisus kollatõbi (nahk või silmavalged muutuvad kollaseks))
- kui teil tekib villiline nahalööve või naha pindmise kihi koorumine
- kui teil tekivad tugev kõhuvalu, mao- või sooleverejooksu sümptomid nagu tume või veresegune väljaheide või veriokse

#### **Sageli esinevad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida enam kui 1-l patsiendil 100-st:**

- vedelike kogunemine, mis avaldub tursetena pahkluu piirkonnades, jalgades ja/või kätes;
- kuseteede nakkused;
- sinusiit (siinuste e ninakõrvalkoobaste põletik, siinuste infektsioon, siinuste blokaad või valulikkus), ninakinnisus või nina tilkumine, valus kurk, kõha, külmavärinad, gripitaolised sümptomid;
- pearinglus, unehäired;
- kõhuvalu, kõhulahtisus, seedehäired, kõhupuhitus;
- lööve, kihelus;
- lihaskiirus;
- olemasolevate allergiate süvenemine;



**Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida enam kui 1-l patsiendil 1000-st:**

- südamepuudulikkus, palpitatsioonid (südamepekslemine), südametegevuse kiirenemine olemasoleva kõrgvererõhutõve süvenemine;
- kõrvalekalded maksafunktsiooni kirjeldavates veretestides;
- kõrvalekalded neerufunktsiooni kirjeldavates veretestides;
- aneemia (punaste vererakkude arvu vähenemine, mis põhjustab väsimust ja hingeldust);
- ärevus, depressioon, väsimus, unisus, surina (nõeltega torkimise) tunne;
- suur kaaliumisisaldus veretestides (võib põhjustada iiveldust (halb enesetunne), väsimust, lihasnõrkust või südamepekslemist);
- nägemishäired või nägemise hägustumine, kumin kõrvus, valu ja haavandid suupiirkonnas; kõhukinnisus, kõhupuhitus, maopõletik (seedeäired, kõhuvalu või oksendamine), mao- või soolepõletiku süvenemine;
- jalakrambid;
- reljefne kihelev lööve (nõgestõbi);

**Harva esinevad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida enam kui 1-l patsiendil 10 000-st:**

- mao-, söögitoru või soolte haavandid (veritsemine); või seedekulgla rebend (võib põhjustada kõhuvalu, palavikku, iiveldust, oksendamist, soolesulgust), tume või must väljaheide, söögitorupõletik (võib põhjustada raskusi neelamisel), kõhunäärmpõletik (võib põhjustada kõhuvalu).
- vere valgeliblede arvu vähenemine (need aitavad kaitsta organismi infektsioonide eest) ja vereliistakute arvu vähenemine (suureneb verejooksude või verevalumite tekkerisk)
- liigutuste koordineerimise raskus
- segasusseisund, maitsetundlikkuse muutused
- naha suurenenud valgustundlikkus
- juuste väljalangemine

**Onsenal'i toimeainete igapäevasel kliinilisel kasutamisel (turustamisjärgselt) on kirjeldatud veel järgmisi kõrvaltoimeid. Nende kõrvaltoimete esinemissagedust on raske kindlaks määrata, aga üldiselt võib neid pidada väga harvadeks (esinevad vähem kui 1-l patsiendil 10 000-st):**

- surmaga lõppev ajuverejooks
- tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas potentsiaalselt fataalne anafülaktiline šokk), mis võivad avalduda nahalööbena, näopiirkonna, huulte, suulimaskesta, keele või kõri tursena, hingelduse või hingamis- või neelamisraskusena.
- mao- või sooleverejooks (võib põhjustada veriroed või veriokset), peen- või jämesoole põletik, kõhunäärme põletik, iiveldus
- tõsised nahareaktsioonid, näiteks Stevensi-Johnsoni sündroom, eksfoliatiivne dermatiit ja epidermise toksiline nekrolüüs (võivad põhjustada nahalöövet, ville või naha pindmise kihi irdumist)
- maksapuudulikkus, maksakahjustus ja raske maksapõletik (võib mõnikord olla fataalne või vajada maksa transplantatsiooni). Sümptomiteks võivad olla iiveldus, kõhulahtisus, kollatõbi, naha või silmavalgete kollakas värvus, tume uriin, hele väljaheide, kalduvus verejooksude tekkeks, nahasügelus või külmavärinad
- neeruprobleemid (neerupuudulikkus, neerupõletik)
- verehüübe kopsude veresoontes. Selle sümptomid võivad olla äkki tekkinud õhupuudus, terav valu hingamisel või kollaps
- ebaregulaarne südametegevus
- meningiit (aju ja seljaaju ümbritseva kelme põletik)
- hallutsinatsioonid
- epilepsia süvenemine (sagedasemad ja/või raskemad krambid)
- veresoonte põletik (võib põhjustada palavikku, valu, lillakaid laigukesi nahal)
- arteri või veeni ummistumine silmas, mis võib põhjustada täieliku või osalise nägemiskaotuse, konjunktiviidi, silmapõletiku (punetav silm), silmaverejooksu
- vere puna- ja valgeliblede ning trombotsüütide arvu vähenemine (võib põhjustada väsimust, kalduvust veritsuste tekkeks, sagedasi ninaverejookse ja infektsioonide tekkeriski suurenemist)
- valu rinnus

- lõhnatundlikkuse häire
- naha värvuse muutus (verevalum), lihasvalu ja lihasnõrkus, liigesevalu
- menstruatsioonihäired
- peavalu, punetus
- näo, huulte, suu, keele või kõri turse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskust
- hingeldus või hingamisraskus
- vere väike naatriumisaldus (võib põhjustada isutust, peavalu, iiveldust, lihaskrampe ja lihasnõrkust)

**Kliinilistes uuringutes, milles Onsenal'i võeti iseeneslike jämesoole polüüpide tekke ärahoidmiseks kuni 3 aasta vältel, täheldati veel järgmisi kõrvaltoimeid (tärnikesega tähistatud kõrvaltoimed olid nimetatud uuringutes sagedasemad kui artriidi uuringutes).**

**Väga sageli esinevad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st:**

- kõrge vererõhk\*, kõhulahtisus\*

**Sageli esinevad kõrvaltoimed:**

- südameprobleemid: südameatakk\*, stenokardia (valu rindkeres)
- maoprobleemid: iiveldus, kõrvetised, divertikul (mao või soole väljasopistus, mis võib muutuda valulikuks või põletikuliseks, oksendamine\*, ärritatud jämesoole sündroom (võib põhjustada kõhuvalu, kõhulahtisust, seedehäiret ja kõhupuhitust)
- neerukivid (võivad põhjustada kõhuvalu või seljavalu, verd uriinis), urineerimisraskus, vere suurenenud kreatiniinisaldus (vereproov, mis näitab neerufunktsiooni)
- hingamisraskus
- lihasspasmid
- turse (vedelikupeetus, mis võib põhjustada paistetust)
- suurenenud või põletikuline eesnääre, suurenenud prostata spetsiifilise antigeeni (PSA) sisaldus (laboratoorne uuring)
- erinevat tüüpi infektsioonid
- kehakaalu suurenemine

**Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed**

- insult
- ebastabiilne stenokardia (valu rindkeres), südameklappide, südamerütmi või arterite probleemid, südame suurenemine
- süvaveeni tromboos (verehüüve alajäseme veenis, mis põhjustab valu, turset või punetust sääreosas või hingamisprobleeme), verevalum
- maopõletik, mis võib põhjustada mao ja soolte ärritust ja haavandeid), verejooks pärasoole veenilaienditest, sagenenud roojamine, põletikulised või veritsevad igemed / suuhaavandid
- jalaluumurd, kõõluserebend või põletik
- võõtohatis, nahainfektsioon, allergiline dermatiit (kuiv sügelev nahk)
- hõljumid või verevalum silmas, mis võivad põhjustada ähmast nägemist või nägemise halvenemist, sisekõrva probleemidest tingitud peapööritus, raskused kõnelemisel
- unehäired, sagenenud urineerimine öösiti
- rasvakogumid (lipoomid) naha alla või mujal, ganglionitsüst (valutu mügar käe või jala liigete ja kõõluste ümber)
- ebatavaline või rohke verejooks tupest, valulik menstruatsioon, valu rinnanäärmes, munasarja tsüst, menopausi sümptomid
- vere suur naatriumi- ja hemoglobiinisaldus ning väike hematokriti- või testosteroonisisaldus vereproovides kuulmise halvenemine
- vererakkude arvu muutused

## 5. KUIDAS ONSENAL'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ärge kasutage Onsenal'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil.  
Tagastage aegunud kapslid oma apteekrile, kes need nõuetekohaselt hävitab.

## 6. LISAINFO

### Mida Onsenal sisaldab

- Toimeaine on tselekoksiib.
- Abiained on želatiin, laktoosmonohüdraat, naatriumlaurüülsulfaat, povidoon K30, kroskarmelloosnaatrium, magneesiumstearaat ja värvaine titaandioksiid (E171).
- Trükitint sisaldab šellakit, propüleenglükooli ja raudoksiidi (E172).

### Kuidas Onsenal välja näeb ja pakendi sisu

Kapslid on valget värvi ning kullavärvi pealetrükiga "7767" ja "200". Onsenal'i kapslid on pakendatud blisterpakendisse ja 10 või 60 kaupa karpidesse.

### Müügiloa hoidja ja tootja

#### Müügiloa hoidja

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Ühendkuningriik

#### Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

#### **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 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.  
Tél: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: +371 670 55 775

**Lietuva**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Infoleht on viimati kooskõlastatud KK/AAAA**

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada täielikku informatsiooni selle ravimi kohta.

Euroopa Ravimiamet (EMA) vaatab igal aastal üle ravimi kohta saadud uue informatsiooni ning vajadusel seda infolehte uuendatakse.

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Ravimil on müügiluba lõppenud

## PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

### Onsenal 400 mg kõvakapslid Tselekoksiib

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

#### Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Onsenal ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Onsenal'i võtmist
3. Kuidas Onsenal'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Onsenal'i säilitada
6. Lisainfo

### 1. MIS RAVIM ON ONSENAL JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Onsenal kuulub ravimite gruppi, mida nimetatakse tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitoriteks. Tsüklooksügenaas-2 on ensüüm, mille hulk suureneb põletikukolletes ja ebanormaalselt vohavates rakkudes. Onsenal'i toime aluseks on COX-2 pärssimine, mille suhtes taoliselt jagunevad rakud on tundlikud. Lõpptulemusena ebanormaalselt vohavad rakud hukkuvad.

Onsenal'i kasutatakse seedetrakti polüüpide arvu vähendamiseks perekondliku adenomatoosse polüpoosiga patsientidel. Perekondlik adenomatoosne polüpoos on pärilik haigus, mille korral jäme- ja pärasooles on rohkelt polüüpe, millest võib areneda jäme- või pärasoolevähk. Ravi ajal Onsenal'iga peab jätkuma perekondliku adenomatoosse polüpoosiga patsientide tavapärase meditsiiniline jälgimine ja ravi, näiteks kirurgiline ravi ja endoskoopiline kontroll.

### 2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE ONSENAL'I VÕTMIST

#### Ärge võtke Onsenal'i

- kui teil on esinenud allergilisi reaktsioone Onsenal'i ükskõik millise koostisosa suhtes
- kui te teil on esinenud allergilisi reaktsioone "sulfoonamiidideks" nimetatavate ravimite suhtes; need hõlmavad mõningaid antibiootikume (näiteks Bactrim ja Septra, mis sisaldavad sulfametoksasooli ja trimetoprimi), mida võib kasutada nakkuste raviks
- kui teil on mao- või kaksteistsõrmiksoole haavand või verejooks maost või soolestikust
- kui teil on pärast aspiriini või teiste põletikuvastaste ravimite võtmist tekkinud ninapolüübid või tugev ninakinnisus või allergiline reaktsioon (sügelev nahalööve, tursed, hingamisraskused või vilistav hingamine)
- kui te olete viljakas eas naine ja ei kasuta mõnda tõhusat rasestumisvastast meetodit
- kui te toidate last rinnaga
- kui teil on käärsoolepõletik (haavandiline koliit) või sooltepõletik (Crohn'i tõbi)
- kui teil on tõsine maksahaigus
- kui teil on tõsine neeruhaigus
- kui teil on südamepuudulikkus, kindlaks tehtud südamehaigus ja/või ajuveresoonte haigus, näiteks kui teil on olnud südameatakk, insult, miniinsult (TIA) või südame- või ajuveresoonte sulgus või operatsioon või šundilõikus sulguse kõrvaldamiseks; või kui teil on esinenud vereringehäired (perifeersete arterite haigus) või jalaarterite operatsioon

### **Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Onsenal**

Mõned patsiendid võivad Onsenal'i võtmise ajal vajada eriti hoolikat arstlikku jälgimist. Informeerige oma arsti enne Onsenal'i võtmist:

- kui teil on haigusseisund, mis suurendab südamehaiguse tekkeriski, näiteks kõrge vererõhk, suhkurtõbi, kõrge kolesteroolitase; kui te suitsetate, peaksite oma arsti käest küsima, kas Onsenal sobib teile
- kui teil on olnud mao- või kasteistsõrmiksoole haavand või verejooks maost või soolestikust
- kui teie süda, maks või neerud ei tööta hästi, siis võib teie arst pidada vajalikuks teie terviseseisundit regulaarselt kontrollida
- kui teil on vedelikupeetus (näiteks tursed hüppeliigete või sääre piirkonnas)
- kui teil on vedelikupuudus, näiteks tingituna oksendamisest või kõhulahtisusest või kui saate diureetilist ravi (vee väljaajamise tablette)
- kui teil on mingite ravimite suhtes esinenud tõsine allergiline reaktsioon või tõsine nahareaktsioon
- kui te võtate atsetüülsalitsüülhapet
- kui te võtate antikoagulante
- kui teil on talumatus mõnede suhkrute suhtes
- kui teil ravitakse mingit nakkust, sest Onsenal võib varjata palavikku, mis on nakkuse sümptomiks
- kui te olete üle 65-aastane, siis võib teie arst pidada vajalikuks teie terviseseisundit regulaarselt kontrollida

Nagu kõik mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA-d, näiteks ibuprofeen või diklofenak), võib ka see ravim põhjustada vererõhu tõusu, seetõttu võib teie arst pidada vajalikuks teie vererõhku regulaarselt jälgida.

### **Võtmine koos teiste ravimitega**

Palun informeerige oma arsti, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Informeerige oma arsti enne Onsenal'i võtmist, kui te kasutate järgmisi ravimeid:

- AKE inhibiitorid või angiotensiin II retseptori antagonistid (kasutatakse kõrgvererõhutõve ja südamepuudulikkuse raviks)
- atsetüülsalitsüülhape või muud põletikuvastased ravimid
- tsüklosporiin ja takroliimus (kasutatakse immuunsüsteemi pärssimiseks, näiteks pärast siirdamist)
- dekstrometorfaan (kasutatakse kõhavastastes mikstuurides)
- diureetikumid (kasutatakse vedelikupeetuse raviks)
- flukonasool (kasutatakse seeninfektsioonide raviks)
- liitium (kasutatakse depressiooni raviks)
- rifampitsiin (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks)
- varfariin (kasutatakse vere hüübivuse vähendamiseks) või muud antikoagulandid
- teised depressiooni, unehäirete, kõrgvererõhutõve või südame rütmihäirete ravimid
- neuroleptikumid (teatud vaimsete häirete korral kasutatavad ravimid)
- metotreksaat (reumatoidartriidi, psoriaasi ja leukeemiaravim)
- karbamasepiin (epilepsia/krampide raviks ja mõnede unehäirete korral kasutatav ravim)
- barbituraadid (epilepsia/krampide raviks ja mõnede unehäirete korral kasutatav ravim)

Onsenal'i võib võtta koos atsetüülsalitsüülhappe (aspiriini) väikeste annustega. Enne nimetatud ravimite samaaegset kasutamist pidage nõu oma arstiga.

### **Onsenal'i võtmine koos toidu ja joogiga**

Onsenal'i võib võtta koos toiduga või ilma.

### **Rasedus ja imetamine**

Ärge võtke Onsenal'i, kui te olete rase või kui te võite rasestuda.

Ärge võtke Onsenal'i, kui te toidate last rinnaga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Kui te tunnete ravi ajal Onsenal'iga peapööritust või väsimust, siis hoiduge nii kaua kuni te ennast taas normaalselt tunnete masinate või mehhanismide käsitlemisest.

### **Oluline teave mõningate Onsenali koostisainete suhtes**

Onsenal sisaldab laktoosi (teatud suhkrutüüp). Kui arst on öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

## **3. KUIDAS ONSENAL'I VÕTTA**

Võtke Onsenal'i alati vastavalt arstilt saadud juhiste. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti või apteekriga. Tavaline annus on 400 mg kaks korda ööpäevas. Tavaliselt võetakse kaks 200 mg kapslit 2 korda ööpäevas.

Soovitav maksimaalne ööpäevane annus on 800 mg.

### **Kui te võtate Onsenal'i kapsleid rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate eksikombel rohkem Onsenal'i kapsleid kui ette nähtud, siis informeerige sellest koheselt oma arsti või apteekrit.

### **Kui te unustate Onsenal'i võtta**

Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

## **4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED**

Nagu kõik ravimid, võib ka Onsenal põhjustada kõrvaltoimeid.

### **Allpool toodud kõrvaltoimeid on täheldatud artriidihaigetel, kes on kasutanud sama toimeainega ravimeid, mida sisaldab Onsenal.**

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsisemaks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile.

### ***Katkestage Onsenal'i kapslite võtmine ja informeerige koheselt oma arsti:***

- kui teil tekib allergiline reaktsioon nagu nahalööve, näopiirkonna turse, õhupuudustunne või hingamisraskus
- kui teil on südameprobleemid, nt valu rinnus
- kui teil on maksapuudulikkus (sümptomite hulka võib kuuluda iiveldus (halb enesetunne), kõhulahtisus kollatõbi (nahk või silmavalged muutuvad kollaseks))
- kui teil tekib villiline nahalööve või naha pindmise kihi koorumine
- kui teil tekivad tugev kõhuvalu, mao- või sooleverejooksu sümptomid nagu tume või veresegune väljaheide või veriokse

### **Sageli esinevad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida enam kui 1-l patsiendil 100-st:**

- vedelike kogunemine, mis avaldub tursetena pahkluu piirkonnades, jalgades ja/või kätes;
- kuseteede nakkused;
- sinusiit (siinuste e ninakõrvalkoobaste põletik, siinuste infektsioon, siinuste blokaad või valulikkus), ninakinnisus või nina tilkumine, valus kurk, kõha, külmavärinad, gripitaolised sümptomid;
- pearinglus, unehäired;
- kõhuvalu, kõhulahtisus, seedehäired, kõhupuhitus;
- lööve, kihelus;
- lihaskiik;
- olemasolevate allergiate süvenemine;



**Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida enam kui 1-l patsiendil 1000-st:**

- südamepuudulikkus, palpitatsioonid (südamepekslemine), südametegevuse kiirenemine olemasoleva kõrgvererõhutõve süvenemine;
- kõrvalekalded maksafunktsiooni kirjeldavates veretestides;
- kõrvalekalded neerufunktsiooni kirjeldavates veretestides;
- aneemia (punaste vererakkude arvu vähenemine, mis põhjustab väsimust ja hingeldust);
- ärevus, depressioon, väsimus, unisus, surina (nõeltega torkimise) tunne;
- suur kaaliumisisaldus veretestides (võib põhjustada iiveldust (halb enesetunne), väsimust, lihaskrampe või südamepekslemist);
- nägemishäired või nägemise hägustumine, kumin kõrvus, valu ja haavandid suupiirkonnas; kõhukinnisus, kõhupuhitus, maopõletik (seedeärrid, kõhuvalu või oksendamise), mao- või soolepõletiku süvenemine;
- jalakrambid;
- reljeefne kihelev lööve (nõgestõbi);

**Harva esinevad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida enam kui 1-l patsiendil 10 000-st:**

- mao-, söögitoru või soolte haavandid (veritsemine); või seedekulgla rebend (võib põhjustada kõhuvalu, palavikku, iiveldust, oksendamist, soolesulgust), tume või must väljaheide, söögitorupõletik (võib põhjustada raskusi neelamisel), kõhunäärmpõletik (võib põhjustada kõhuvalu).
- vere valgeliblede arvu vähenemine (need aitavad kaitsta organismi infektsioonide eest) ja vereliistakute arvu vähenemine (suureneb verejooksude või verevalumite tekkerisk)
- liigutuste koordineerimise raskus
- segasusseisund, maitsetundlikkuse muutused
- naha suurenenud valgustundlikkus
- juuste väljalangemine

**Onsenal'i toimeainete igapäevasel kliinilisel kasutamisel (turustamisjärgselt) on kirjeldatud veel järgmisi kõrvaltoimeid. Nende kõrvaltoimete esinemissagedust on raske kindlaks määrata, aga üldiselt võib neid pidada väga harvadeks (esinevad vähem kui 1-l patsiendil 10 000-st):**

- surmaga lõppev ajuverejooks
- tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas potentsiaalselt fataalne anafülaktiline šokk), mis võivad avalduda nahalööbena, näopiirkonna, huulte, suulimaskesta, keele või kõri tursena, hingelduse või hingamis- või neelamisraskusena
- mao- või sooleverejooks (võib põhjustada veriroed või veriokset), peen- või jämesoole põletik, kõhunäärme põletik, iiveldus
- tõsised nahareaktsioonid näiteks Stevensi-Johnsoni sündroom, eksfoliatiivne dermatiit ja epidermise toksiline nekrolüüs (võivad põhjustada nahalöövet, ville või naha pindmise kihi irdumist)
- maksapuudulikkus, maksakahjustus ja raske maksapõletik (võib mõnikord olla fataalne või vajada maksa transplantatsiooni). Sümptomiteks võivad olla iiveldus, kõhulahtisus, kollatõbi, naha või silmavalgete kollakas värvus, tume uriin, hele väljaheide, kalduvus verejooksude tekkeks, nahasügelus või külmavärinad
- neeruprobleemid (neerupuudulikkus, neerupõletik)
- verehüübe kopsude veresoontes. Selle sümptomid võivad olla äkki tekkinud õhupuudus, terav valu hingamisel või kollaps
- ebaregulaarne südametegevus
- meningiit (aju ja seljaaju ümbritseva kelme põletik)
- hallutsinatsioonid
- epilepsia süvenemine (sagedasemad ja/või raskemad krambid)
- veresoonte põletik (võib põhjustada palavikku, valu, lillakaid laigukesi nahal)
- arteri või veeni ummistumine silmas, mis võib põhjustada täieliku või osalise nägemiskaotuse, konjunktiviidi, silmapõletiku (punetav silm), silmaverejooksu
- vere puna- ja valgeliblede ning trombotsüütide arvu vähenemine (võib põhjustada väsimust, kalduvust veritsuste tekkeks, sagedasi ninaverejookse ja infektsioonide tekkeriski suurenemist)
- lõhnatundlikkuse häire

- valu rinnus
- naha värvuse muutus (verevalum), lihasvalu ja lihasnõrkus, liigesevalu
- menstruatsioonihäired
- peavalu, punetus
- näo, huulte, suu, keele või kõri turse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskust
- hingeldus või hingamisraskus
- vere väike naatriumisaldus (võib põhjustada isutust, peavalu, iiveldust, lihaskrampe ja lihasnõrkust)

**Kliinilistes uuringutes, milles Onsenal'i võeti iseeneslike jämesoole polüüpide tekke ärahoidmiseks kuni 3 aasta vältel, täheldati veel järgmisi kõrvaltoimeid (tärnikesega tähistatud kõrvaltoimed olid nimetatud uuringutes sagedasemad kui artriidi uuringutes).**

**Väga sageli esinevad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st:**

- kõrge vererõhk\*, kõhulahtisus\*

**Sageli esinevad kõrvaltoimed:**

- südameprobleemid: südameatakk\*, stenokardia (valu rindkeres)
- maoprobleemid: iiveldus, kõrvetised, divertikul (mao või soole väljasopistus, mis võib muutuda valulikuks või põletikuliseks, oksendamine\*, ärritatud jämesoole sündroom (võib põhjustada kõhuvalu, kõhulahtisust, seedehäiret ja kõhupuhitust)
- neerukivid (võivad põhjustada kõhuvalu või seljavalu, verd uriinis), urineerimisraskus, vere suurenenud kreatiniinisaldus (vereproov, mis näitab neerufunktsiooni)
- hingamisraskus
- lihasspasmid
- turse (vedelikupeetus, mis võib põhjustada paistetust)
- suurenenud või põletikuline eesnääre, suurenenud prostatapetsiifilise antigeeni (PSA) sisaldus (laboratoorne uuring)
- erinevat tüüpi infektsioonid
- kehakaalu suurenemine

**Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed**

- insult
- ebastabiilne stenokardia (valu rindkeres), südameklappide, südamerütmi või arterite probleemid, südame suurenemine
- süvaveeni tromboos (verehüüve alajäseme veenis, mis põhjustab valu, turset või punetust sääreosas või hingamisprobleeme), verevalum
- maopõletik, mis võib põhjustada mao ja soolte ärritust ja haavandeid), verejooks pärasoole veenilaienditest, sagenenud roojamine, põletikulised või veritsevad igemed / suuhaavandid
- jalaluumurd, kõõluserebend või põletik
- võõtohatis, nahainfektsioon, allergiline dermatiit (kuiv sügelev nahk)
- hõljumid või verevalum silmas, mis võivad põhjustada ähmast nägemist või nägemise halvenemist, sisekõrva probleemidest tingitud peapööritus, raskused kõnelemisel
- unehäired, sagenenud urineerimine öösiti
- rasvakogumid (lipoomid) naha alla või mujal, ganglionitsüst (valutu mügar käe või jala liigete ja kõõluste ümber)
- ebatavaline või rohke verejooks tupest, valulik menstruatsioon, valu rinnanäärmes, munasarja tsüst, menopausi sümptomid
- vere suur naatriumi- ja hemoglobiinisisaldus ning väike hematokriti- või testosteroonisisaldus vereproovides
- kuulmise halvenemine
- vererakkude arvu muutused

## 5. KUIDAS ONSENAL'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ärge kasutage Onsenal'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil.  
Tagastage aegunud kapslid oma apteekrile, kes need nõuetekohaselt hävitab.

## 6. LISAINFO

### Mida Onsenal sisaldab

- Toimeaine on tselekoksiib.
- Abiained on želatiin, laktoosmonohüdraat, naatriumlaurüülsulfaat, povidoon K30, kroskarmelloosnaatrium, magneesiumstearaat ja värvaine titaandioksiid (E171).
- Trükitint sisaldab šellakit, propüleenglükooli ja raudoksiidi (E172), briljantsinist ECF (E133).

### Kuidas Onsenal välja näeb ja pakendi sisu

Kapslid on valget värvi ning kullavärvi pealetrükiga "7767" ja "400". Onsenal'i kapslid on pakendatud blisterpakendisse ja 10 või 60 kaupa karpidesse.

### Müügiloa hoidja ja tootja

#### Müügiloa hoidja

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Ühendkuningriik

#### Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

#### 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 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.  
Tél: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Ísland**

Vistor hf  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 55 775

**Lietuva**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Infoleht on viimati kooskõlastatud KK/AAAA**

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada täielikku informatsiooni selle ravimi kohta.

Euroopa Ravimiamet (EMA) vaatab igal aastal üle ravimi kohta saadud uue informatsiooni ning vajadusel seda infolehte uuendatakse.

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Ravimil on müügiluba lõppenud