

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

Onsenal 200 mg hörð hylki.

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hvert hylki inniheldur celecoxib 200 mg.

Hjálparefni: Mjólkursykurseinhýdrat 49,8 mg. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Hvít, ógegnæs hylki með tveimur gylltum borðum, merkt 7767 og 200.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Onsenal er notað til að draga úr fjölda kirtilsepa í þörmum í ættgengu kirtilsepageri [familial adenomatous polyposis (FAP)] sem viðbót við skurðaðgerð og frekara eftirlit með speglun (sjá kafla 4.4).

Áhrif fækkunar sepa af völdum Onsenal til að draga úr hættu á krabbameini í þörmum hafa ekki verið staðfest (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlagður skammtur til inntöku er tvö 200 mg hylki tvisvar sinnum á sólarhring, með mat (sjá kafla 5.2).

Halda á áfram venjulegri meðferð hjá sjúklingum með ættgengt kirtilsepager þann tíma sem þeir nota celecoxib. Ráðlagður hámarks-skammtur á sólarhring er 800 mg.

Skert lifrarástarfsemi: Hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarástarfsemi (albumín í sermi 25-35 g/l) skal minnka ráðlagðan sólarhrings-skammt celecoxibs um 50% (sjá kafla 4.3 og 5.2). Gæta skal varúðar því engin reynsla liggur fyrir hjá þannig sjúklingum þegar notaðir eru stærri skammtar en 200 mg.

Skert nýrnarástarfsemi: Takmörkuð reynsla er af notkun celecoxibs hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta nýrnarástarfsemi og skal því gæta varúðar við meðferð hjá slíkum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Börn: Reynsla við notkun celecoxibs hjá sjúklingum með ættgengt kirtilsepager og eru yngri en 18 ára er takmörkuð við eina framsýna rannsókn hjá litlu þýði, þar sem sjúklingar fengu meðferð með celecoxib skömmtum allt að 16 mg/kg á sólarhring, sem samsvarar til ráðlags 800 mg sólarhrings-skammts hjá fullorðnum sjúklingum með ættgengt kirtilsepager.

Sjúklingar sem hafa lítil CYP2C9 umbrot: Gæta skal varúðar við gjöf celecoxibs handa sjúklingum, sem vitað er að hafa eða grunur leikur á að hafi lítil CYP2C9 umbrot, byggt á arfgerð eða fyrri sögu/reynslu með öðrum CYP2C9 hvarfefnum, þar sem hætta á skammtaháðum aukaverkunum eykst. Hjá sjúklingum með CYP2CP*3 genasamsætu, einkum sjúklingum með CYP2C9*3*3 arfhreina arfgerð, gætu celecoxib gildi orðið hærri en þau sem sýnt hefur verið fram á öryggi fyrir í klínískum rannsóknum. Því skal hafa í huga hættuna á háum celecoxib gildum hjá sjúklingum sem hafa lítil

umbrot þegar verið er að meðhöndla sjúklinga með ættgengt kirtilsepager. Íhuga skal að hefja meðferð með minni skammti (sjá kafla 5.2).

Aldraðir: Skammtur fyrir aldraða sjúklinga með ættgengt kirtilsepager hefur ekki verið ákvarðaður. Gæta skal sérstakrar varúðar við meðferð slíkra sjúklinga (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna (sjá kafla 6.1).
- Þekkt ofnæmi fyrir sulfónamíðum.
- Virkt ætisár eða blæðingar í meltingarvegi.
- Sjúklingar sem fengið hafa astma, bráða nefslímubólgu, nefsepa, ofsabjúg, ofsakláða eða annars konar ofnæmi eftir notkun asetýlsalisýlsýru eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) þar á meðal COX-2 (cyclooxygenasa-2) sértækra hemla.
- Þungun og konur sem geta orðið þungaðar, nema örugg getnaðarvörn sé notuð (sjá kafla 4.5, 4.6 og 5.3).
- Brjóstgöf (sjá kafla 4.6 og 5.3).
- Alvarlegur lifrarsjúkdómur (albumín í sermi < 25 g/l eða Child-Pugh skor \geq 10) (flokkur C).
- Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi með áætlaða kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.
- Bólgusjúkdómur í þörmum.
- Hjartabilun (NYHA II-IV).
- Staðfestur hjartasjúkdómur vegna blóðþurrðar, sjúkdómur í útlægum slagæðum og/eða heilaeðajúkdómur.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Í rannsókn sem stóð í allt að 6 mánuði var ekki sýnt fram á að meðferð með celecoxibi hjá sjúklingum með ættgengt kirtilsepager dragi úr hættu á krabbameini í meltingarvegi eða þörf fyrir skurðaðgerð. Því skal ekki breyta út frá venjulegri umönnun hjá sjúklingum með ættgengt kirtilsepager þrátt fyrir samtímis meðferð með celecoxibi. Einkum og sér í lagi skal ekki draga úr tíðni reglulegs eftirlits með holsjárspglun og ekki skal fresta skurðaðgerð í tengslum við kirtilsepager.

Meltingarfærtruflanir

Gatmyndun í efri hluta meltingarvegjar [rof, sár eða blæðingar] hafa komið fyrir hjá sjúklingum sem nota celecoxib og hefur þetta stundum verið banvænt. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru í sérstakri hættu hvað aukaverkanir frá meltingarvegi í tengslum við notkun bólgueyðandi gigtarlyfja varðar: aldraðir, sjúklingar sem nota önnur bólgueyðandi gigtarlyf eða asetýlsalisýlsýru samtímis eða sjúklingar með sögu um sjúkdóm í meltingarvegi svo sem sáramyndun eða blæðingar.

Enn frekari hættu er á aukaverkunum frá meltingarvegi (sár í meltingarvegi eða aðrir fylgikvillar í meltingarvegi) þegar celecoxib er notað samhliða asetýlsalisýlsýru (janfvel í litlum skömmtum). Í langtíma klínískum rannsóknum hefur ekki verið sýnt fram á marktækan mun hvað varðar aukaverkanir í meltingarvegi við notkun sérhæfðra COX-2 hemla og asetýlsalisýlsýru annars vegar og bólgueyðandi gigtarlyfja og asetýlsalisýlsýru hins vegar, (sjá 5.1).

Forðast skal samtímis notkun celecoxibs og bólgueyðandi gigtarlyfja, sem ekki innihalda asetýlsalisýlsýru.

Sjúklingar með ættgengt kirtilsepager, með tengingu garnar og endaparms (ileorectal anastomosis) eða tengingu garnar og endaparmsopspoka (ileo pouch-anal anastomosis), geta fengið sár á svæði tengingar garna (anastomotic ulcerations). Sjúklingar með slík sár eiga ekki að fá samtímis meðferð með segavarnarlyfjum eða asetýlsalisýlsýru.

Truflanir í blóði og eitlum / truflanir á hjarta og æðakerfi

Fleiri tilvik alvarlegra hjarta- og æðasjúkdóma, aðallega hjartaáfalla, komu í ljós í langtíma samanburðarrannsókn við lyfleysu hjá sjúklingum með kirtilsepa sem fengu celecoxib 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring eða 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring, samanborið við lyfleysu (sjá kafla 5.1).

Vegna þess að hætta á hjarta- og æðasjúkdómum af völdum celecoxibs jókst með 400 mg skammti í APC rannsókninni (kafla 5.1), skal meta svörun sjúklinga með ættgengt kirtilsepager fyrir celecoxibi reglulega til að forðast óþarfa útsetningu hjá sjúklingum með ættgengt kirtilsepager þar sem celecoxib verkar ekki. (sjá kafla 4.2, 4.3, 4.8 og 5.1).

Sjúklinga með marktæka áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómum (t.d. háþrýsting, blóðfituhækkun, sykursýki, reykingar) á ekki að meðhöndla með celecoxibi nema að vel athuguðu máli (sjá kafla 5.1).

COX-2 sértækir hemlar koma ekki í stað fyrirbyggjandi notkunar acetylsalisýlsýru gegn hjarta- og æðasjúkdómum af völdum segareks, því þeir hamla ekki samloðun blóðflagna. Því skal ekki hætta notkun blóðflöguvirkra lyfja (sjá kafla 5.1).

Svo sem við á um önnur lyf sem vitað er að hamla nýmyndun prostaglandina hefur orðið vart við vökvasöfnun og bjúg hjá sjúklingum sem nota celecoxib. Því skal nota celecoxib með varúð hjá sjúklingum með sögu um hjartabilun, vanstarfsemi vinstri slegils eða háþrýsting og hjá sjúklingum sem fyrir eru með bjúg af hvaða orsök sem er, því hömlun prostaglandina getur leitt til versunar nýrnastarfsemi og til vökvasöfnunar. Einnig skal gæta varúðar hjá sjúklingum sem nota þvagræsilyf eða sem eru af öðrum sökum í hættu á vökvaþurrð.

Eins og á við um öll bólgueyðandi gigtarlyf, getur celecoxib leitt til nýgengis háþrýstings eða versunar á háþrýstingi sem þegar er til staðar, sem hvort um sig getur leitt til fjölgunar tilvika vegna hjarta- og æðasjúkdóma. Því skal fylgjast náið með blóðþrýstingi við upphaf celecoxib meðferðar og á meðan meðferðinni stendur.

Sérstakrar varúðar og eftirlits er þörf hjá öldruðum sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta hjartastarfsemi, sem þarfnast meðferðar. Hjá öldruðum eru meiri líkur á skertri nýrna- eða lifrarástarfsemi og sér í lagi skertri hjartastarfsemi, og því skulu læknar hafa viðeigandi eftirlit með sjúklingunum.

Truflanir á starfsemi nýrna og lifrar

Bólgueyðandi gigtarlyf, þar með talið celecoxib, geta valdið eiturvekum á nýru. Klínískar rannsóknir með celecoxibi sýndu fram á svipuð áhrif á nýru og það bólgueyðandi gigtarlyf sem miðað var við. Þeir sjúklingar sem eru í mestri hættu á eiturvekum á nýru eru sjúklingar sem hafa skerta nýrnastarfsemi, hjartabilun, lifrabilun og aldraðir. Fylgjast skal náið með þessum sjúklingum meðan á celecoxib meðferð stendur.

Reynsla af notkun celecoxibs hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta nýrna- eða lifrarástarfsemi er takmörkuð og því skal meðhöndla slíka sjúklinga með varúð (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Ef starfsemi einhverra ofannefndra líffæra versnar hjá sjúklingum á meðan á meðferð stendur, skal gera viðeigandi ráðstafanir og íhuga hvort hætta eigi meðferð með celecoxibi.

Viðbrögð í húð

Greint hefur verið frá alvarlegum áhrifum á húð, sumum banvænum, þar með talið skinnflagningsbólgu, Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardrepi í húð í tengslum við notkun celecoxibs, en þetta kemur örsjaldan fyrir (sjá kafla 4.8). Svo virðist sem snemma í meðferðinni séu sjúklingar í mestri hættu hvað þetta varðar og í flestum tilvikum hafa áhrifin byrjað að koma fram á fyrsta mánuði meðferðar. Greint hefur verið frá alvarlegu ofnæmi (bráðaofnæmi og ofsabjúg) hjá sjúklingum sem fengu celecoxib (sjá kafla 4.8). Vera má að sjúklingar með sögu um ofnæmi fyrir sulphonamidum eða ofnæmi fyrir einhverju lyfi, séu í meiri hættu að fá alvarleg einkenni frá húð eða ofnæmi (sjá kafla 4.3). Hætta skal notkun celecoxibs strax og fram koma húðútbrot, sár í slímhúð eða einhver önnur merki um ofnæmi.

Annað

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga sem vitað er að hafa lélega CYP2C9 ensímvirgni (sjá kafla 5.2).

Celecoxib getur dulið hækkaðan líkamshita og önnur merki um bólgu.

Hjá sjúklingum sem samtímis nota warfarin, hefur verið greint frá alvarlegum blæðingum. Gæta skal varúðar þegar celecoxib er notað samtímis warfaríni og öðrum blóðþynningarlyfjum (sjá kafla 4.5).

Onsenal 200 mg hylki innihalda mjólkursykur (49,8 mg). Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasapurrd eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifamiliverkanir

Flestar milliverkanarannsóknir hafa verið gerðar með celecoxib 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring (þ.e. þeir skammtar sem notaðir eru við slitgigt og iktsýki). Ekki er unnt að útiloka öflugri áhrif þegar notaðir eru 400 mg skammtar tvisvar sinnum á sólarhring.

Fylgjast á með blóðstorkuvirkni hjá sjúklingum sem nota warfarin eða önnur blóðþynningarlyf, einkum fyrstu dagana eftir að meðferð með celecoxibi hefst, eða þegar skammti celecoxibs er breytt þar sem þessir sjúklingar eru í aukinni hættu á blæðingafylgikvilla. Þess vegna er mikilvægt að fylgjast vel með protrombín tíma INR hjá sjúklingum sem nota blóðþynningarlyf. Greint hefur verið frá blæðingaathvikum í tengslum við lengingu prótrombín tíma, hjá gigtarsjúklingum (einkum öldruðum) sem nota celecoxib samtímis warfaríni, og hefur þetta stundum verið banvænt (sjá kafla 4.4).

Bólguþandi gigtarlyf geta dregið úr virkni þvagræsi- og háþrýstingslyfja. Eins og við á um bólguþandi gigtarlyf getur hætta á bráðri nýrnabilun, sem venjulega gengur til baka, aukist hjá sumum sjúklingum sem eru í hættu á skertri nýrnastarfsemi (t.d. sjúklingar með vökvaþurrð eða aldraðir sjúklingar) við samhliða notkun ACE-hemla eða angíótensín II viðtakablokka og bólguþandi gigtarlyfja, þar með talið celecoxib. Þess vegna á að gæta varúðar við samhliða notkun þessara lyfja, sérstaklega hjá öldruðum. Gefa á sjúklingum nægan vökva og íhuga eftirlit með nýrnastarfsemi eftir að samhliða gjöf er hafin og reglulega þar á eftir.

Í klínískri rannsókn, sem stóð yfir í 28 daga hjá sjúklingum sem fengu lisinopríl við fyrsta- og annars stigs háþrýstingi, leiddi gjöf 200 mg af celecoxibi tvisvar á sólarhring ekki til klínískrar aukningar á miðgildi slagbils- eða þanbilsblóðþrýstings á sólarhring, ákvarðað með 24-klukkustunda blóðþrýstingsmælingu, samanborið við meðferð með lyfleysu. Hjá sjúklingum sem gefið var 200 mg af celecoxibi tvisvar á sólarhring, var álitð að 48% svöruðu ekki meðferð með lisinopríli í lokaheimsókn á rannsóknarsetur (skilgreint annaðhvort sem þanbils blóðþrýstingur >90 mmHg eða þanbils blóðþrýstingur aukning >10% samanborið við grunnlínu), samanborið við 27% sjúklinga sem fengu lyfleysu, munurinn var tölfræðilega marktækur.

Á það hefur verið bent að samtímis notkun bólguþandi gigtarlyfja og ciclosporin D afleiða eða tacrolimus kunni að auka eiturverkanir ciclosporins og tacrolimus á nýru. Fylgjast á með nýrnastarfsemi þegar celecoxib er notað með öðru þessara lyfja eða báðum.

Nota má celecoxib samtímis litlum skömmtum af asetýlsalisýlsýru, en celecoxib kemur ekki í stað asetýlsalisýlsýru sem vörn gegn hjarta- og æðasjúkdómum. Eins og við á um önnur bólguþandi gigtarlyf, hefur komið fram aukin hættu á sármyndun í meltingarvegi og öðrum fylgikvillum í efri hluta meltingarvegar þegar celecoxib er notað samtímis litlum skömmtum af asetýlsalisýlsýru samanborið við celecoxib eitt og sér (sjá kafla 5.1).

Lyfjahvarfamilliverkanir

Áhrif celecoxibs á önnur lyf

Celecoxib er veikur hemill CYP2D6. Þann tíma sem celecoxib var notað jókst meðaltals plasmabéttni CYP2D6 hvarfefnisins dextromethorphans um 136%. Plasmabéttni lyfja sem eru hvarfefni þessa ensíms gæti aukist við samtímis notkun með celecoxibi. Dæmi um lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6 eru geðdeyfðarlyf (þríhringlaga geðdeyfðarlyf og sértækir endurupptökuhemlar serotoninins), sefandi lyf (neuroleptics), lyf við hjartsláttartruflunum o.s.frv. Þegar meðferð með celecoxibi hefst má vera að minnka þurfi skammt þeirra lyfja sem eru hvarfefni CYP2D6 og eru skömmtuð einstaklingsbundið, sem og að auka þurfi skammt þessara lyfja þegar meðferð með celecoxibi er hætt.

In vitro rannsóknir hafa leitt í ljós að celecoxib getur í einhverjum mæli hamlað umbrotum sem CYP2C19 hvatar. Klínískt mikilvægi þessara *in vitro* upplýsinga er ekki þekkt. Dæmi um lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C19 eru diazepam, citalopram og imipramin.

Í milliverkanarannsókn hafði celecoxib engin marktæk klínísk áhrif á lyfjahvörf getnaðarvarnalyfja til inntöku (1 mg norethisterone / 35 míkrog ethinylestradiol).

Celecoxib hefur ekki áhrif á lyfjahvörf tolbudamids (CYP2C9 hvarfefni), eða glibenclamids í þeim mæli að það skipti klínísku máli.

Hjá sjúklingum með iktsýki hafði celecoxib engin tölfræðilega marktæk áhrif á lyfjahvörf (plasma eða útskilnað um nýru) methotrexats (í skömmtum ætluðum til meðferðar við gigt). Engu að síður skal íhuga viðeigandi eftirlit með eiturverkunum tengdum methotrexati, þegar þessi tvö lyf eru notuð samtímis.

Hjá heilbrigðum einstaklingum leiddi samtímis notkun 200 mg af celecoxibi tvisvar sinnum á sólarhring og 450 mg af litíum tvisvar sinnum á sólarhring til þess að C_{max} litíums jókst að meðaltali um 16% og AUC litíums jókst að meðaltali um 18%. Því skal fylgjast vel með sjúklingum sem nota litíum, þegar meðferð með celecoxibi hefst eða henni er hætt.

Áhrif annarra lyfja á celecoxib

Hjá sjúklingum sem eru með skert CYP2C9 umbrot og sýna aukna altæka útsetningu fyrir celecoxibi, getur samtímis meðferð með CYP2C9 hemlum (t.d. fluconazol, amiodarone) valdið frekari aukningu í útsetningu fyrir celecoxibi. Forðast skal slíkar samsetningar handa sjúklingum sem vitað er að eru með skert CYP2C9 umbrot (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Þar sem celecoxib umbrotnar að mestu leyti fyrir tilstilli CYP2C9 skal nota hálfan ráðlagðan skammt handa sjúklingum sem nota fluconazol. Samtímis notkun staks 200 mg skammts af celecoxibi og 200 mg sólarhringsskammts af fluconazoli, sem er öflugur hemill CYP2C9, leiddi til þess að C_{max} celecoxibs jókst að meðaltali um 60% og AUC celecoxibs jókst að meðaltali um 130% (hliðstæðar rannsóknir með amiodarone eða öðrum þekktum CYP2C9 hemlum hafa ekki verið framkvæmdar). Samtímis notkun lyfja sem hvetja CYP2C9, svo sem rifampicin, carbamazepin og barbitúröt, geta minnkað plasmabéttni celecoxibs.

4.6 Meðganga og brjóstgjöf

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun celecoxibs á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum (rottur og kanínur) hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á æxlun (sjá kafla 4.3 og 5.3). Hugsanleg hættu fyrir menn er ekki þekkt. Eins og önnur lyf sem hamlar nýmyndun prostaglandína, getur celecoxib dregið úr samdrætti legs og ótímabærri lokun slagæðarásar (ductus arteriosus) á síðasta þriðjungi meðgöngu. Hvorki má nota celecoxib handa þunguðum konum né konum sem geta orðið þungaðar nema að notuð sé örugg getnaðarvörn (sjá kafla 4.3).

Verði kona þunguð meðan á meðferð stendur skal hætta notkun celecoxibs.

Hjá rottum útskilst celecoxib í mjólk í þéttni sem svarar til plasmabéttni. Gjöf celecoxibs til takmarkaðs fjölda kvenna sem voru með barn á brjósti, hefur sýnt fram á að celecoxib skilst í mjög litlu magni út í brjóstamjólk. Konur sem nota celecoxib eiga ekki að hafa barn á brjósti.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Samt sem áður ættu sjúklingar sem finna fyrir sundli, svima eða syfju þegar þeir nota celecoxib, hvorki að stunda akstur né nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Í **Töflu 1** eru aukaverkanir skráðar eftir líffæraflokkum og raðað eftir tíðni, samkvæmt upplýsingum um eftirfarandi heimildum:

- Aukaverkanir sem greint var frá af slitgigtarsjúklingum og iktsýkissjúklingum í tíðni sem er hærri en 0,01% og hærri en það sem greint var frá fyrir lyfleysu, meðan á 12 lyfleysu- og eða klínískum samanburðarrannsóknum með virkum efnum sem stóðu í allt að 12 vikur með sólarhringsskömmtum af celecoxibi frá 100 mg í allt að 800 mg. Í viðbótarannsóknunum með ósértækum bólgueyðandi gigtarlyfja samanburðarlyfjum hafa 7400 gigtarsjúklingar fengið meðferð með sólarhringsskömmtum af celecoxibi allt at 800 mg, þ.á m. 2300 sjúklingar sem voru í meðferð í 1 ár eða lengur. Aukaverkanir sem komu fram við notkun celecoxibs í þessum viðbótarannsóknunum voru í samræmi við þær aukaverkanir sem fram komu hjá slitgigtar- og iktsýkissjúklingunum og skráðar eru í **Töflu 1**.
- Lyfjatengdar aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu á tímabili þar sem áætlað var að >70 milljón sjúklingar hafi fengið meðferð celecoxibi. Þar sem allar aukaverkanir eru ekki tilkynntar til markaðsleyfishafa og því ekki settar inn í öryggisgagnabanka er ekki hægt að ákvarða tíðnina á áreiðanlegan hátt.

TAFLA 1	Algengar (≥1/100 to <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1.000 to <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 to <1/1000)	Tíðni ekki þekkt (Reynsla eftir markaðssetningu) ¹
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Skútabólga, sýkingar í efri hluta öndunarvegjar, þvagfærasýkingar			
Blóð og eitlar		Blóðleysi	Hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð	Blóðfrumnafæð
Ónæmiskerfi	Versnandi ofnæmi			Alvarleg ofnæmisviðbrögð, bráðafnæmislost, bráðafnæmi
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Kvíði, þunglyndi, þreyta	Rugl	Ofskynjanir
Efnaskipti og næring		Blóðkalíumhækkun		
Taugakerfi	Sundl, ofstæling	Náladofi, svefndrungi	Ósamhæfing vöðvahreyfinga, breytt bragðskyn	Höfuðverkur, versnandi flogaveiki, heilahimnubólga án baktería í blóði, bragðleysi, lyktarstol, þanvæn innanhöfuðkúpublæðing

Augu		Pokusýn		Tárubólga, augnblæðing, lokun sjónuslagæðar eða sjónuæðar
Eyru og völundarhús		Eyrnasuð		Heyrnaskerðing
Hjarta		Hjartabilun, hjartsláttarónot, hraðsláttur	Hjartadrep ²	Hjartsláttaróregla
Æðar		Háþrýstingur, versnandi háþrýstingur		Roði, æðabólga, lungnablóðrek
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Kokbólga, nefslímubólga, hósti	Mæði		Berkjukrampi
Meltingarfæri	Kviðverkir, niðurgangur, meltingartruflanir, vindgangur	Hægðatregða, ropi, magabólga, munnbólga, uppköst, versnun bólgu í meltingarvegi	Sáramyndun í skeifugörn, maga, vélinda, þörmum og ristli, kyngingatregha, rof í þörmum, vélindisbólga, blóð í hægðum, brisbólga	Ógleði, bráð brisbólga, blæðingar í meltingarvegi, ristilbólga/versnandi ristilbólga
Lifur og gall		Óeðlileg lifrarsurfsemi, hækkuð gildi transaminasa (SGOT og SGPT)	Hækkun lifrarensímum	Lifrabólga, lifrabilun, gula
Húð og undirhúð	Útbrot, kláði	Ofsakláði	Hárlos, aukið ljósnæmi	Flekkblæðing, blöðruútþot, skinnflagningsbólga, regnbogaróðasótt, Stevens Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju, ofsabjúgur
Stoðkerfi og stoðvefur		Sinadráttur		Líðverkur, vöðvaþroti
Nýru og þvægfæri		Aukið kreatínín, aukið þvægefni		Bráð nýrnabilun, millivefsnýrnabólga
Æxlunarfæri og brjóst				Tíðatruflanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Flensulík einkenni, bjúgur á útlimum/vökvasöfnun			Verkur fyrir brjósti

¹ Lyfjatengdar em tilkynntar hafa verið í gagnasafni um öryggi lyfsins á tímabili þegar áætlað var að >70 milljón sjúklingar væru á meðferð celecoxibi (margs konar skammtar, meðferðarlengd og ábendingar). Því er ekki hægt að ákvarða tíðni þessara aukverkana á áreiðanlegan hátt. Aukaverkanir skráðar eftir markaðssetningu eru eingöngu þær aukaverkanir sem ekki hefur verið greint frá í kínísku gigtarrannsóknunum (Tafla 1) eða í

forvarnarránsóknum á kirtilsepageri (polyp prevention trials) (Tafla 2).

² Í sameinuðum niðurstöðum 20 samanburðarránsókna með lyfleysu, hjá sjúklingum með slitgigt og iktsýki, sem stóðu yfir lengur en 2 vikur og upp í 1 ár, var tíðni hjartadreps hjá sjúklingum sem fengu celecoxib 200 eða 400 mg á sólarhring umfram tíðni hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu 0,7 tilfelli á hverja 1.000 sjúklinga (sjaldgæfar) og var tíðni heilablóðfalls umfram lyfleysu, engin.

Greint var frá viðbótaraukaverkunum, skráðar eftir líffæraflokkum og raðað eftir tíðni í **Töflu 2** í tíðni sem var hærri en fyrir lyfleysu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með celecoxibi 400 mg til 800 mg á sólarhring í langtíma forvarnarránsóknum á kirtilsepageri (polyp prevention trials) sem stóðu yfir í allt að 3 ár (APC og PreSAP ránsóknirnar; sjá kafla 5.1, Lyfhrif: Öryggi á hjarta- og æðakerfi – Langtímaránsóknir á sjúklingum með stakstæð kirtilsepager).

TAFLA 2	Mjög algengar (≥1/10)	Algengar (≥1/100 to <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1.000 to <1/100)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Eyrnabólga, sveppasýking (sveppasýkinga voru aðallega staðbundnar)	Sýking af völdum helicobacter, ristill, heimakoma (erystpelas), sárásýking, tannholdssýking, völundarhúsbólga, bakteríusýking
Æxli			Fituæxli
Geðræn vandamál			Svefnraskanir
Taugakerfi			Hjarnafleygðrep
Augu			Glært augngrugg; tárublæðing
Eyru og völundarhús			Heyrnaskerðing
Hjarta		Hjartaöng; hjartadrep	Hvikul hjartaöng, ósæðarlokuleki, kransæðakölkun, skútahægsláttur, þykkun slegils
Æðar	Háþrýstingur*		Djúpæðasegamyndun; margúll
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði	Raddtruflun
Meltingarfæri	Niðurgangur*	Ógleði, bakflæði, sarpur, uppköst,* kyngingartregða, garnaertingarheilkenni	Blæðandi gyllinæð, tíðar þarmahreyfingar, sáramyndun í munni, munnbólga
Húð og undirhúð			Ofnæmi í húð
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvakrampar	Hlaupbelgur
Nýru og þvagfæri		Nýrnasteinkvilli, aukið kreatínín í blóði	Nætúrþvaglát
Æxlunarfæri og brjóst		Góðkynja stækkun blöðruhálskirtils, hvekkbólga, aukinn mótefnavaki í blöðruhálskirtli	Leggangablæðing, viðkvæmni í brjóstum, tíðaprautir, blöðrur á eggjastokkum, einkenni tíðahvarfa

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Bjúgur	
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdaraukning	Aukin blóðgildi: kalíums, natríums, blóðrauða í blóði: Minnkuð blóðgildi: blóðkornaskil, testósterón
Áverkar og eitranir			Fótbrot, brot á neðri útlimum, gnípubólga, sinarof, beinbrot
* Tafla 2 nær yfir hábrýsting, uppköst og niðurgang þar sem greint var frá þessum aukaverkunum í hærri tíðni í þessum rannsóknum sem stóður yfir 3 ár, samanborið við Töflu 1, sem nær yfir aukaverkanir úr rannsóknum sem stóðu yfir í 12 vikur.			

Í lokaniðurstöðum úr APC rannsókninni, á sjúklingum sem fengu 800 mg af celecoxibi á sólarhring í allt að 3 ár, var tíðni hjartadreps umfram lyfleysu 11 tilfelli á hverja 1.000 sjúklinga (algengar) og tíðni heilablæðingar (gerðir ekki sundurgreindar) umfram lyfleysu 5 tilfelli á hverja 1.000 sjúklinga (sjaldgæfar).

4.9 Ofskömmun

Engin klínísk reynsla liggur fyrir um ofskömmun í klínískum rannsóknum. Allt að 1.200 mg stakir skammtar og endurteknir skammtar allt að 1.200 mg tvisvar sinnum á sólarhring, hafa verið gefnir heilbrigðum einstaklingum í níu daga, án klínískt marktækra aukaverkana. Við grun um ofskömmun skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð, til dæmis með magatæmingu, viðhafa klínískt eftirlit og gerist þess þörf skal veita meðferð í samræmi við einkenni. Ólíklegt er að himnuskilun sé árangursrík til að fjarlægja lyfið, vegna þess hve mikið það er próteinbundið.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, ATC flokkur: L01 XX 33.

Celecoxib er diaryl-setið pyrazol, efnafræðilega líkt öðrum non-arylamin sulfónamíðum (t.d. thiazíð, furosemíð) en frábrugðið arylamin sulfónamíðum (t.d. sulfamethoxizol og önnur sýklalyf af flokki sulfónamíða).

Celecoxib er sértækur hemill cyclooxygenasa-2 (COX-2). Engin tölfræðilega marktæk hömlun á COX-1 (metið sem *ex vivo* hömlun á myndun thromboxan B₂ [TxB₂]) sást hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum við þann skammt sem ráðlagður er við ættgengt kirtilsepager, þ.e. 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Cyclooxygenasi sér um myndun prostaglandina. Tvær ísómyndir hafa verið einangraðar COX-1 og COX-2. Sýnt hefur verið fram á að COX-2 er sú ísómynd ensímsins sem er virkjuð af örvun undanfara bólgu og hefur verið staðhæft að beri ábyrgð á nýmyndun prostanóíða sem miðla verkjum, bólgu og hita. Aukin þéttni COX-2 er fyrir hendi í mörgum meinsemdum sem eru undanfari illkynja sjúkdóma (svo sem kirtilsepar í ristli og endaparmi) og í þekjukrabbameinum. Ættgengt kirtilsepager er erfðasjúkdómur sem stafar af ríkjandi erfðafræðilegri breytingu á æxlisbælandi geni á frílitningi; svo nefndu „adenomatous polyposis coli“ (APC) geni. Separ með APC stökkbreytingu oftjá COX-2 og sé ekki brugðist við, halda þessir separ áfram að myndast og stækka í ristli og endaparmi sem leiðir til þess að líkur á að fá krabbamein í ristil og endaparm eru nánast 100%. COX-2 á einnig þátt í egglosi, hreiðrun og lokun slagæðarásar, stjórnun nýrnastarfsemi, sem og í starfsemi í miðtaugakerfi (hækkun líkamshita, skynjun sársauka og skilvitleg starfsemi). Einnig kann að vera að COX-2 komi að græðslu

sára. Sýnt hefur verið fram á tilvist COX-2 í vef umhverfis ætisár í maga í mönnum en ekki hefur verið sýnt fram á hvaða máli það skiptir fyrir sáragræðslu.

Munurinn á blóðflöguvirkni, milli sumra COX-1 hamlandi bólgueyðandi gigtarlyfja og sértækra COX-2 hemla, geta skipt klínísku máli fyrir sjúklinga sem eru í hættu hvað varðar blóðreksatvik. Sértækir COX-2 hemlar draga úr myndun prostacyclina í blóðrásinni (og því hugsanlega einnig í endopeli, án þess að hafa áhrif á thromboxan í blóðflögum).

Skammtaháð áhrif á myndun TxB₂ hafa sést eftir stóra skammta af celecoxibi. Í litlum fjölskammta rannsóknum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, þar sem notaðir voru 600 mg skammtar af celecoxibi tvisvar sinnum á sólarhring, hafði celecoxib hins vegar engin áhrif á blóðflagnasamloðun og blæðingatíma, samanborið við lyfleysu.

Upplýsingar úr rannsóknum sýna að verkunarmáti/-máttar celecoxibs sem hafa í för með sér eyðingu æxla kunni að tengjast hvötun stýrðs frumudauða (apoptosis) og hömlun á æðamyndun. Hömlun á COX-2 getur haft afleiðingar hvað varðar lífvænleika æxla, sem eru ekki tengdar bólgu.

Celecoxib hamlar æxlismyndun í forklínískum líkönum ristilkrabbameins, sem tjá COX-2, hvort sem um er að ræða stökkbreytingu af völdum efna (rottu AOM líkan) eða erfðafræðilega stökkbreytingu (MIN músalíkan).

Sýnt hefur verið fram á að celecoxib fækkar kirtilsepum í ristli og endaparmi og dregur úr stærð þeirra. Gerð var tvíblind slembuð samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 83 sjúklingum með ættgengt kirtilsepager. Í rannsóknarhópnum voru 58 sjúklingar sem höfðu gengist undir ristilnám að hluta eða öllu og 25 sjúklingar með óstytta ristil. Þrettán sjúklinganna höfðu veiklaða svipgerð af ættgengu kirtilsepageri. Eftir 6 mánaða meðferð fækkaði sepum í ristli og endaparmi um 28% að meðaltali (SD ±24%) þegar gefið var celecoxib 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring sem er marktækt betra en með lyfleysu (meðaltal 5% , SD ±16%). Einnig fækkaði kirtilæxlum í skeifugörn samanborið við lyfleysu (14,5% eftir celecoxib 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring samanborið við 1,4% eftir lyfleysu) sem er þó ekki tölfræðilega marktækt.

Framsýn rannsókn hjá ungmennum sem eru með ættgengt kirtilsepagers: Alls fengu 18 börn á aldrinum 10 til 14 ára, sem voru með atferð eða svipgerð af ættgengu kirtilsepageri, celecoxib 4 mg/kg/sólarhring (4 sjúklingar, samanborið við 2 sjúklinga sem fengu lyfleysu), celecoxib 8 mg/kg/sólarhring (4 sjúklingar, samanborið við 2 sjúklinga sem fengu lyfleysu), eða celecoxib 16 mg/kg/sólarhring (4 sjúklingar, samanborið við 2 sjúklinga sem fengu lyfleysu). Niðurstöður sýndu fram á tölfræðilega marktæka minnkun á sepum hjá öllum meðferðarhópum celebra, samanborið við samsvarandi meðferðarhópum lyfleysu. Mesta minnkun kom fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með celecoxib 16 mg/kg/sólarhring, sem samsvarar ráðlögðum skammti af 800 mg á sólarhring fyrir fullorðna sjúklinga með ættgengt kirtilsepager. Niðurstöður er varða öryggi voru metnar í smáatriðum af Eftirlitsnefnd um öryggi, sem ályktaði að celecoxib 16 mg/kg/sólarhring væri öruggur skammtur sem ráðlagt væri að rannsaka frekar hjá ungmennum með ættgengt kirtilsepager.

Ekki hefur verið metin langtíma eiturverkun á hjarta- og æðakerfi hjá börnum sem fengið hafa celecoxib og ekki er vitað ef langtíma áhætta geti svipað til þeirrar áhættu sem sést hjá fullorðnum sem fá celecoxib eða aðra COX-2 sértæk eða ósértæk bólgueyðandi gigtarlyf (sjá kafla 4.4; áhrif á hjarta- og æðakerfi).

Öryggi á hjarta- og æðakerfi – langtímarannsóknir hjá sjúklingum með stakstæð kirtilsepager (Sporadic Adenomatous Polyps): Framkvæmdar voru tvær rannsóknir með celecoxibi hjá sjúklingum með stakstæð kirtilsepager, þ.e. APC rannsóknin (Adenoma Prevention with Celecoxib) og PreSAP rannsóknin (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). Í APC rannsókninni, kom fram skammtaháð aukning samsetts endapunkts, sem var dauði vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps, eða heilablæðingar, með celecoxib samanborið við lyfleysu á þriggja ára meðferðartímabili. PreSAP rannsóknin sýndi ekki fram á tölfræðilega marktæka aukningu á áhættu fyrir sama samsetta endapunkt.

Í APC rannsókninni, var hlutfallsleg áhætta samanborin við lyfleysu fyrir samsettan endapunkt, sem var dauði vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps, eða heilablæðingar 3,4 (95% CI 1,4-8,5) með celecoxibi 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring og 2,8 (95% CI 1,1-7,2) með celecoxibi 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Uppsafnað hlutfall fyrir þennan samsetta endapunkt, á þriggja ára tímabili, var 3,0% (20/671 sjúklingar) með 400 mg tvisvar á sólarhring og 2,5% (17/685 sjúklingar) með 200 mg tvisvar á sólarhring, samanborið við 0,9% (6/679 sjúklingar) með lyfleysu. Aukningin hjá báðum celecoxib meðferðarhópum samanborið við lyfleysu var aðallega vegna aukinnar tíðni hjartadrepa.

Í PreSAP rannsókninni, var hlutfallsleg áhætta samanborið við lyfleysu fyrir þennan sama samsetta endapunkt 1,2 (95% CI 0,6-2,4) með celecoxibi 400 mg einu sinni á sólarhring, samanborið við lyfleysu. Uppsafnað hlutfall fyrir þennan sama endapunkt á þriggja ára tímabili var 2,3% (21/933 sjúklingar) með celecoxibi 400 mg einu sinni á sólarhring samanborið við 1,9% (12/628 sjúklingar) með lyfleysu. Tíðni hjartadreps var 1,0% (9/933 sjúklingar) með celecoxibi 400 mg einu sinni á sólarhring og 0,6% (4/628 sjúklingar) með lyfleysu.

Rannsóknarniðurstöður úr þriðju langtímarannsókninni ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) sýndi enga marktæka aukningu á hjarta – og æðasjúkdómum með celecoxibi 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring, samanborið við lyfleysu. Hlutfallsleg áhætta á svipuðum samsettum endapunkti (dauði vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps og heilablæðingar) samanborið við lyfleysu var 1,14 (95% CI 0,61-2,12) með celecoxibi 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Tíðni hjartadreps var 1,1% (8/717 sjúklingar) með celecoxibi 200 mg tvisvar á sólarhring og 1,2% (13/1070 sjúklinga) með lyfleysu.

Niðurstöður úr sameiginlegri greiningu á slembiröðuðum samanburðarráttóknum með lyfleysu benda til að hætta á hjarta- og æðasjúkdómum geti tengst notkun celecoxib samanborið við lyfleysu, með vísbindingum um mismunandi áhættu miðað við celecoxib skammta.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi skv. ferli um „undantekningartilvik“.

Þetta þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu (EMA) endurskoðar árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfæra samantekt um eiginleika lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Celecoxib frásogast vel og nær hámarkspéttni í plasma eftir um það bil 2-3 klst. Ef lyfið er tekið inn með mat (mjög fituríkri máltíð) seinkar frásogi sem nemur um það bil 1 klst. og heildarfrásog (AUC) eykst um 10 til 20%.

Brotthvarf celecoxibs verður einkum með umbroti. Innan við 1% af skammtinum skilst óbreytt út í þvagi. Um það bil 10-faldur breytileiki er milli einstaklinga hvað varðar útsetningu fyrir celecoxibi. Á ráðlögðu skammtabili eru lyfjahvörf celecoxibs óháð skammti og tíma. Celecoxib er um 97% bundið plasmapróteinum við ráðlagða plasmapéttni og er ekki sérstaklega bundið rauðkornum. Helmingunartími brotthvarfs er 8-12 klst. Plasmapéttni við jafnvægi (steady state) næst innan 5 daga frá upphafi meðferðar. Lyfjafræðileg virkni er bundin við lyfið sjálft. Helstu umbrotsefni í blóðrásinni hafa engin merkjanleg áhrif á virkni COX-1 eða COX-2.

Celecoxib umbrotnar aðallega fyrir tilstilli cýtókróm P450 2C9. Þrjú umbrotsefni, óvirk eins og COX-1 eða COX-2 hemlar, hafa verið greind í plasma hjá mönnum, svo sem fyrsta stigs alkóhól (primary alcohol), samsvarandi karboxýlsýra (carboxylic acid) og glúkúroníð efnasamband þeirra. Virkni cýtókróms P450 2C9 er minnkuð hjá einstaklingum með arfgenga fjölbreytni sem leiðir til minnkaðrar virkni ensíma, svo sem þeirra sem eru arfhreinir fyrir CYP2C9*3 fjölbreytni.

Í rannsókn á lyfjahvörfum celecoxibs 200 mg á sólarhring hjá heilbrigðum einstaklingum, með arfgerð annað hvort CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 eða CYP2C9*3/*3, var meðaltal C_{max} hjá celecoxibi á sjöunda degi, hjá einstaklingum með arfgerð CYP2C9*3/*3, u.þ.b. 4-falt og AUC 0-24 u.þ.b. 7-falt, samanborið við aðrar arfgerðir. Í þremur aðskildum stakskammta rannsóknum, með samtals fimm

einstaklingum með arfgerð CYP2C9*3/*3, jókst stakskammta AUC 0-24 u.þ.b. þrefalt samanborið við einstaklinga með eðlilegt umbrot. Áætlað er að tíðni arfhreinna *3/*3 arfgerða sé 0,3-1,0 hjá mismunandi kynþáttum.

Gæta skal vaððar við gjöf celecoxibs hjá sjúklingum með þekkta skerðingu, eða þar sem grunur leikur á að um skert CYP2C9 umbrot sé að ræða, byggt á fyrri sögu/reynslu með öðrum CYP2C9 hvarfefnum (sjá kafla 4.2).

Ekki sást neinn klínískt marktækur munur á lyfjahvarfabreytum celecoxibs þegar bornir voru saman einstaklingar af svarta og hvíta kynstofninum. Plasmabéttni celecoxibs er um það bil 100% hærri hjá öldruðum konum (> 65 ára).

Í samanburði við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi, var C_{max} celecoxibs að meðaltali 53% hærra og AUC celecoxibs var að meðaltali 26% stærra hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi. Samskonar gildi fyrir sjúklinga með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi voru 41% og 146%, talið í sömu röð, þegar gefinn var 200 mg skammtur á dag. Umbrotageta sjúklinga með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi var í mestu samræmi við gildi albumins hjá þeim. Hjá sjúklingum með ættgengt kirtilsepager og með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (albumin í sermi 25-35 g/l) ætti að minnka ráðlagðan sólarhringskammt um 50%.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (albumin í sermi < 25 g/l) og celecoxib er því ekki ætlað þessum sjúklingahópi.

Lyfjahlvörð celecoxibs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi en ólíklegt er að þau séu umtalsvert frábrugðin hjá þessum sjúklingum, því brotthvarf verður einkum með umbrotum í lifur. Takmörkuð reynsla er af notkun celecoxibs handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og skal því gæta varúðar þegar slíkir sjúklingar eru meðhöndlaðir. Ekki má nota lyfið handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hefðbundnar rannsóknir á eiturverkunum á fósturvísu og fóstur sýndu skammtaháð tilvik þindarslits hjá rottufóstrum og vanskapanir í hjarta og æðum hjá kanínufóstrum, við altæka útsetningu fyrir óbundnu celecoxibi, sem var um það bil þrefalt (rottur) og tvöfalt (kanínur) meiri en gerist við ráðlagðan sólarhringskammt (800 mg) handa mönnum. Þindarslit sást einnig í rannsóknum sem gerðar voru hjá rottum á síðari hluta fósturskeiðs og fram yfir fæðingu, þar sem var um að ræða útsetningu á tímabili líffæramyndunar. Í síðarnefndu rannsókninni var lægsta altæka útsetningin þar sem þessi vansköpun kom fyrir hjá einu dýri, metin í hlutfallslegum samanburði við ráðlagðan sólarhringskammt handa mönnum, tvöfalt meiri en ráðlagður sólarhringskammtur handa mönnum (800 mg).

Hjá dýrum leiddi útsetning fyrir celecoxibi á fyrstu stigum fósturvísisþroska, til fósturvísistaps bæði fyrir og eftir hreiðrun. Búast má við þessum áhrifum eftir hömlun á nýmyndun prostaglandina.

Celecoxib skildist út í mjólk rottna. Í rannsóknum á rottum á síðari hluta fósturskeiðs og fram yfir fæðingu, sáust eiturverkanir hjá ungunum.

Í tveggja ára rannsókn á eiturverkunum kom eftir stóra skammta fram aukning á nýrnahettuháðri segamyndun hjá karlkynsrottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hylkin innihalda:
mjólkursykurseinhýdrat,

natriúmlárylsúlfat,
povidon K30,
kroskarmellósunatrium,
magnesíumsterat.

Hylkisskelin inniheldur:
gelatínu,
títantvíoxíð E171.

Merkiblekið inniheldur:
flögulakk,
própýlenglýkól,
járnoxíð E172.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærra hitastig en 30°C.

6.5 Gerð fláts og innihald

Glærar eða ógegnsæjar PVC/Aclar/álhimnu þynnupakkningar.
Pakkningar með 10 eða 60 hylkjum.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engar sérstakar leiðbeiningar.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Bretland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/259/001-004/IS

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

17. október 2003/17. október 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

Onsenal 400 mg hörð hylki.

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hvert hylki inniheldur celecoxib 400 mg.

Hjálparefni: Mjólkursykurseinhýdrat 99,6 mg. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Hvít, ógegnæs hylki með tveimur grænum borðum, merkt 7767 og 400.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Onsenal er notað til að draga úr fjölda kirtilsepa í þörmum í ættgengu kirtilsepageri [familial adenomatous polyposis (FAP)] sem viðbót við skurðaðgerð og frekara eftirlit með speglun (sjá kafla 4.4).

Áhrif fækkunar sepa af völdum Onsenal til að draga úr hættu á krabbameini í þörmum hafa ekki verið staðfest (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlagður skammtur til inntöku er eitt 400 mg hylki tvisvar sinnum á sólarhring, með mat (sjá kafla 5.2).

Halda á áfram venjulegri meðferð hjá sjúklingum með ættgengt kirtilsepager þann tíma sem þeir nota celecoxib. Ráðlagður hámarks-skammtur á sólarhring er 800 mg.

Skert lifrarástarfsemi: Hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarástarfsemi (albumín í sermi 25-35 g/l) skal minnka ráðlagðan sólarhrings-skammt celecoxibs um 50% (sjá kafla 4.3 og 5.2). Gæta skal varúðar því engin reynsla liggur fyrir hjá þannig sjúklingum þegar notaðir eru stærri skammtar en 200 mg.

Skert nýrnarástarfsemi: Takmörkuð reynsla er af notkun celecoxibs hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta nýrnarástarfsemi og skal því gæta varúðar við meðferð hjá slíkum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Börn: Reynsla við notkun celecoxibs hjá sjúklingum með ættgengt kirtilsepager og eru yngri en 18 ára er takmörkuð við eina framsýna rannsókn hjá litlu þýði, þar sem sjúklingar fengu meðferð með celecoxib skömmtum allt að 16 mg/kg á sólarhring, sem samsvarar til ráðlags 800 mg sólarhrings-skammts hjá fullorðnum sjúklingum með ættgengt kirtilsepager.

Sjúklingar sem hafa lítil CYP2C9 umbrot: Gæta skal varúðar við gjöf celecoxibs handa sjúklingum, sem vitað er að hafa eða grunur leikur á að hafi lítil CYP2C9 umbrot, byggt á arfgerð eða fyrri sögu/reynslu með öðrum CYP2C9 hvarfefnum, þar sem hætta á skammtaháðum aukaverkunum eykst. Hjá sjúklingum með CYP2CP*3 genasamsætu, einkum sjúklingum með CYP2C9*3*3 arfhreina arfgerð, gætu celecoxib gildi orðið hærri en þau sem sýnt hefur verið fram á öryggi fyrir í klínískum rannsóknum. Því skal hafa í huga hættuna á háum celecoxib gildum hjá sjúklingum sem hafa lítil

umbrot þegar verið er að meðhöndla sjúklinga með ættgengt kirtilsepager. Íhuga skal að hefja meðferð með minni skammti (sjá kafla 5.2).

Aldraðir: Skammtur fyrir aldraða sjúklinga með ættgengt kirtilsepager hefur ekki verið ákvarðaður. Gæta skal sérstakrar varúðar við meðferð slíkra sjúklinga (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna (sjá kafla 6.1).
- Þekkt ofnæmi fyrir sulfónamíðum.
- Virkt ætisár eða blæðingar í meltingarvegi.
- Sjúklingar sem fengið hafa astma, bráða nefslímubólgu, nefsepa, ofsabjúg, ofsakláða eða annars konar ofnæmi eftir notkun asetýlsalisýlsýru eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) þar á meðal COX-2 (cyclooxygenasa-2) sértækra hemla.
- Þungun og konur sem geta orðið þungaðar, nema örugg getnaðarvörn sé notuð (sjá kafla 4.5, 4.6 og 5.3).
- Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6 og 5.3).
- Alvarlegur lifrarsjúkdómur (albumín í sermi < 25 g/l eða Child-Pugh skor \geq 10) (flokkur C).
- Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi með áætlaða kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.
- Bólgusjúkdómur í þörmum.
- Hjartabilun (NYHA II-IV).
- Staðfestur hjartasjúkdómur vegna blóðþurrðar, sjúkdómur í útlægum slagæðum og/eða heilaeðasjúkdómur.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Í rannsókn sem stóð í allt að 6 mánuði var ekki sýnt fram á að meðferð með celecoxibi hjá sjúklingum með ættgengt kirtilsepager dragi úr hættu á krabbameini í meltingarvegi eða þörf fyrir skurðaðgerð. Því skal ekki breyta út frá venjulegri umönnun hjá sjúklingum með ættgengt kirtilsepager þrátt fyrir samtímis meðferð með celecoxibi. Einkum og sér í lagi skal ekki draga úr tíðni reglulegs eftirlits með holsjárspöglun og ekki skal fresta skurðaðgerð í tengslum við kirtilsepager.

Meltingarfærtruflanir

Gatmyndun í efri hluta meltingarvegjar [rof, sár eða blæðingar] hafa komið fyrir hjá sjúklingum sem nota celecoxib og hefur þetta stundum verið banvænt. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru í sérstakri hættu hvað aukaverkanir frá meltingarvegi í tengslum við notkun bólgueyðandi gigtarlyfja varðar: aldraðir, sjúklingar sem nota önnur bólgueyðandi gigtarlyf eða asetýlsalisýlsýru samtímis eða sjúklingar með sögu um sjúkdóm í meltingarvegi svo sem sáramyndun eða blæðingar.

Enn frekari hættu er á aukaverkunum frá meltingarvegi (sár í meltingarvegi eða aðrir fylgikvillar í meltingarvegi) þegar celecoxib er notað samhliða asetýlsalisýlsýru (janfvel í litlum skömmtum). Í langtíma klínískum rannsóknum hefur ekki verið sýnt fram á marktækan mun hvað varðar aukaverkanir í meltingarvegi við notkun sérhæfðra COX-2 hemla og asetýlsalisýlsýru annars vegar og bólgueyðandi gigtarlyfja og asetýlsalisýlsýru hins vegar, (sjá 5.1).

Forðast skal samtímis notkun celecoxibs og bólgueyðandi gigtarlyfja, sem ekki innihalda asetýlsalisýlsýru.

Sjúklingar með ættgengt kirtilsepager, með tengingu garnar og endaparms (ileorectal anastomosis) eða tengingu garnar og endaparmsospoka (ileo pouch-anal anastomosis), geta fengið sár á svæði tengingar garna (anastomotic ulcerations). Sjúklingar með slík sár eiga ekki að fá samtímis meðferð með segavarnarlyfjum eða asetýlsalisýlsýru.

Truflanir í blóði og eitlum / truflanir á hjarta og æðakerfi

Fleiri tilvik alvarlegra hjarta- og æðasjúkdóma, aðallega hjartaáfall, komu í ljós í langtíma samanburðarrannsókn við lyfleysu hjá sjúklingum með kirtilsepa sem fengu celecoxib 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring eða 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring, samanborið við lyfleysu (sjá kafla 5.1).

Vegna þess að hætta á hjarta- og æðasjúkdómum af völdum celecoxibs jókst með 400 mg skammti í APC rannsókninni (kafla 5.1), skal meta svörun sjúklinga með ættgengt kirtilsepager fyrir celecoxibi reglulega til að forðast óþarfa útsetningu hjá sjúklingum með ættgengt kirtilsepager þar sem celecoxib verkar ekki. (sjá kafla 4.2, 4.3, 4.8 og 5.1).

Sjúklinga með marktæka áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómum (t.d. háþrýsting, blóðfituhækkun, sykursýki, reykingar) á ekki að meðhöndla með celecoxibi nema að vel athuguðu máli (sjá kafla 5.1).

COX-2 sértækir hemlar koma ekki í stað fyrirbyggjandi notkunar acetylsalisýlsýru gegn hjarta- og æðasjúkdómum af völdum segareks, því þeir hamla ekki samloðun blóðflagna. Því skal ekki hætta notkun blóðflöguvirkra lyfja (sjá kafla 5.1).

Svo sem við á um önnur lyf sem vitað er að hamla nýmyndun prostaglandina hefur orðið vart við vökvasöfnun og bjúg hjá sjúklingum sem nota celecoxib. Því skal nota celecoxib með varúð hjá sjúklingum með sögu um hjartabilun, vanstarfsemi vinstri slegils eða háþrýsting og hjá sjúklingum sem fyrir eru með bjúg af hvaða orsök sem er, því hömlun prostaglandina getur leitt til versunar nýrnastarfsemi og til vökvasöfnunar. Einnig skal gæta varúðar hjá sjúklingum sem nota þvagræsilyf eða sem eru af öðrum sökum í hættu á vökvaþurrð.

Eins og á við um öll bólgueyðandi gigtarlyf, getur celecoxib leitt til nýgengis háþrýstings eða versunar á háþrýstingi sem þegar er til staðar, sem hvort um sig getur leitt til fjölgunar tilvika vegna hjarta- og æðasjúkdóma. Því skal fylgjast náið með blóðþrýstingi við upphaf celecoxib meðferðar og á meðan meðferðinni stendur.

Sérstakrar varúðar og eftirlits er þörf hjá öldruðum sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta hjartastarfsemi, sem þarfnast meðferðar. Hjá öldruðum eru meiri líkur á skertri nýrna- eða lifrarástarfsemi og sér í lagi skertri hjartastarfsemi, og því skulu læknar hafa viðeigandi eftirlit með sjúklingunum.

Truflanir á starfsemi nýrna og lifrar

Bólgueyðandi gigtarlyf, þar með talið celecoxib, geta valdið eiturvekum á nýru. Klínískar rannsóknir með celecoxibi sýndu fram á svipuð áhrif á nýru og það bólgueyðandi gigtarlyf sem miðað var við. Þeir sjúklingar sem eru í mestri hættu á eiturvekum á nýru eru sjúklingar sem hafa skerta nýrnastarfsemi, hjartabilun, lifrabilun og aldraðir. Fylgjast skal náið með þessum sjúklingum meðan á celecoxib meðferð stendur.

Reynsla af notkun celecoxibs hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta nýrna- eða lifrarástarfsemi er takmörkuð og því skal meðhöndla slíka sjúklinga með varúð (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Ef starfsemi einhverra ofannefndra líffæra versnar hjá sjúklingum á meðan á meðferð stendur, skal gera viðeigandi ráðstafanir og íhuga hvort hætta eigi meðferð með celecoxibi.

Viðbrögð í húð

Greint hefur verið frá alvarlegum áhrifum á húð, sumum banvænum, þar með talið skinnflagningsbólgu, Stevens-Johnson heilkenni og eitrundrepi í húð í tengslum við notkun celecoxibs, en þetta kemur örsjaldan fyrir (sjá kafla 4.8). Svo virðist sem snemma í meðferðinni séu sjúklingar í mestri hættu hvað þetta varðar og í flestum tilvikum hafa áhrifin byrjað að koma fram á fyrsta mánuði meðferðar. Greint hefur verið frá alvarlegu ofnæmi (bráðafnæmi og ofsabjúg) hjá sjúklingum sem fengu celecoxib (sjá kafla 4.8). Vera má að sjúklingar með sögu um ofnæmi fyrir sulphonamidum eða ofnæmi fyrir einhverju lyfi, séu í meiri hættu að fá alvarleg einkenni frá húð eða ofnæmi (sjá kafla 4.3). Hætta skal notkun celecoxibs strax og fram koma húðútbrot, sár í slímhúð eða einhver önnur merki um ofnæmi.

Annað

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga sem vitað er að hafa lélega CYP2C9 ensímvirgni (sjá kafla 5.2).

Celecoxib getur dulið hækkaðan líkamshita og önnur merki um bólgu.

Hjá sjúklingum sem samtímis nota warfarin, hefur verið greint frá alvarlegum blæðingum. Gæta skal varúðar þegar celecoxib er notað samtímis warfaríni og öðrum blóðþynningarlyfjum (sjá kafla 4.5).

Onsenal 400 mg hylki innihalda mjólkursykur (99,6 mg). Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasapurrdóða eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifamiliverkanir

Flestar milliverkanarannsóknir hafa verið gerðar með celecoxib 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring (þ.e. þeir skammtar sem notaðir eru við slitgigt og iktsýki). Ekki er unnt að útiloka öflugri áhrif þegar notaðir eru 400 mg skammtar tvisvar sinnum á sólarhring.

Fylgjast á með blóðstorkuvirkni hjá sjúklingum sem nota warfarin eða önnur blóðþynningarlyf, einkum fyrstu dagana eftir að meðferð með celecoxibi hefst, eða þegar skammti celecoxibs er breytt þar sem þessir sjúklingar eru í aukinni hættu á blæðingafylgikvilla. Þess vegna er mikilvægt að fylgjast vel með protrombín tíma INR hjá sjúklingum sem nota blóðþynningarlyf. Greint hefur verið frá blæðingaátvikum í tengslum við lengingu prótrombín tíma, hjá gigtarsjúklingum (einkum öldruðum) sem nota celecoxib samtímis warfaríni, og hefur þetta stundum verið banvænt (sjá kafla 4.4).

Bólgueyðandi gigtarlyf geta dregið úr virkni þvagræsi- og háþrýstingslyfja. Eins og við á um bólgueyðandi gigtarlyf getur hætta á bráðri nýrnabilun, sem venjulega gengur til baka, aukist hjá sumum sjúklingum sem eru í hættu á skertri nýrnastarfsemi (t.d. sjúklingar með vökvaþurrð eða aldraðir sjúklingar) við samhliða notkun ACE-hemla eða angíótensín II viðtakablokka og bólgueyðandi gigtarlyfja, þar með talið celecoxib. Þess vegna á að gæta varúðar við samhliða notkun þessara lyfja, sérstaklega hjá öldruðum. Gefa á sjúklingum nægan vökva og íhuga eftirlit með nýrnastarfsemi eftir að samhliða gjöf er hafin og reglulega þar á eftir.

Í klínískri rannsókn, sem stóð yfir í 28 daga hjá sjúklingum sem fengu lisinopríl við fyrsta- og annars stigs háþrýstingi, leiddi gjöf 200 mg af celecoxibi tvisvar á sólarhring ekki til klínískrar aukningar á miðgildi slagbils- eða þanbilsblóðþrýstings á sólarhring, ákvarðað með 24-klukkustunda blóðþrýstingsmælingu, samanborið við meðferð með lyfleysu. Hjá sjúklingum sem gefið var 200 mg af celecoxibi tvisvar á sólarhring, var álitid að 48% svöruðu ekki meðferð með lisinopríli í lokaheimsókn á rannsóknarsetur (skilgreint annaðhvort sem þanbils blóðþrýstingur >90 mmHg eða þanbils blóðþrýstingur aukning >10% samanborið við grunnlínu), samanborið við 27% sjúklinga sem fengu lyfleysu, munurinn var tölfræðilega marktækur.

Á það hefur verið bent að samtímis notkun bólgueyðandi gigtarlyfja og ciclosporin D afleiða eða tacrolimus kunni að auka eiturverkanir ciclosporins og tacrolimus á nýru. Fylgjast á með nýrnastarfsemi þegar celecoxib er notað með öðru þessara lyfja eða báðum.

Nota má celecoxib samtímis litlum skömmtum af asetýlsalisýlsýru, en celecoxib kemur ekki í stað asetýlsalisýlsýru sem vörn gegn hjarta- og æðasjúkdómum. Eins og við á um önnur bólgueyðandi gigtarlyf, hefur komið fram aukin hættu á sáramyndun í meltingarvegi og öðrum fylgikvillum í efri hluta meltingarvegar þegar celecoxib er notað samtímis litlum skömmtum af asetýlsalisýlsýru samanborið við celecoxib eitt og sér (sjá kafla 5.1).

Lyfjahvarfamilliverkanir

Áhrif celecoxibs á önnur lyf

Celecoxib er veikur hemill CYP2D6. Þann tíma sem celecoxib var notað jókst meðaltals plasmabéttni CYP2D6 hvarfefnisins dextromethorphans um 136%. Plasmabéttni lyfja sem eru hvarfefni þessa ensíms gæti aukist við samtímis notkun með celecoxibi. Dæmi um lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6 eru geðdeyfðarlyf (þríhringlaga geðdeyfðarlyf og sértækir endurupptökuhemlar serotoninins), sefandi lyf (neuroleptics), lyf við hjartsláttartruflunum o.s.frv. Þegar meðferð með celecoxibi hefst má vera að minnka þurfi skammt þeirra lyfja sem eru hvarfefni CYP2D6 og eru skömmtuð einstaklingsbundið, sem og að auka þurfi skammt þessara lyfja þegar meðferð með celecoxibi er hætt.

In vitro rannsóknir hafa leitt í ljós að celecoxib getur í einhverjum mæli hamlað umbrotum sem CYP2C19 hvatar. Klínískt mikilvægi þessara *in vitro* upplýsinga er ekki þekkt. Dæmi um lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C19 eru diazepam, citalopram og imipramin.

Í milliverkanarannsókn hafði celecoxib engin marktæk klínísk áhrif á lyfjahvörf getnaðarvarnalyfja til inntöku (1 mg norethisterone / 35 míkrog ethinylestradiol).

Celecoxib hefur ekki áhrif á lyfjahvörf tolbudamids (CYP2C9 hvarfefni), eða glibenclamids í þeim mæli að það skipti klínísku máli.

Hjá sjúklingum með iktsýki hafði celecoxib engin tölfræðilega marktæk áhrif á lyfjahvörf (plasma eða útskilnað um nýru) methotrexats (í skömmtum ætluðum til meðferðar við gigt). Engu að síður skal íhuga viðeigandi eftirlit með eiturverkunum tengdum methotrexati, þegar þessi tvö lyf eru notuð samtímis.

Hjá heilbrigðum einstaklingum leiddi samtímis notkun 200 mg af celecoxibi tvisvar sinnum á sólarhring og 450 mg af litíum tvisvar sinnum á sólarhring til þess að C_{max} litíums jókst að meðaltali um 16% og AUC litíums jókst að meðaltali um 18%. Því skal fylgjast vel með sjúklingum sem nota litíum, þegar meðferð með celecoxibi hefst eða henni er hætt.

Áhrif annarra lyfja á celecoxib

Hjá sjúklingum sem eru með skert CYP2C9 umbrot og sýna aukna altæka útsetningu fyrir celecoxibi, getur samtímis meðferð með CYP2C9 hemlum (t.d. fluconazol, amiodarone) valdið frekari aukningu í útsetningu fyrir celecoxibi. Forðast skal slíkar samsetningar handa sjúklingum sem vitað er að eru með skert CYP2C9 umbrot (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Þar sem celecoxib umbrotnar að mestu leyti fyrir tilstilli CYP2C9 skal nota hálfan ráðlagðan skammt handa sjúklingum sem nota fluconazol. Samtímis notkun staks 200 mg skammts af celecoxibi og 200 mg sólarhringsskammts af fluconazoli, sem er öflugur hemill CYP2C9, leiddi til þess að C_{max} celecoxibs jókst að meðaltali um 60% og AUC celecoxibs jókst að meðaltali um 130% (hliðstæðar rannsóknir með amiodarone eða öðrum þekktum CYP2C9 hemlum hafa ekki verið framkvæmdar). Samtímis notkun lyfja sem hvetja CYP2C9, svo sem rifampicin, carbamazepin og barbitúröt, geta minnkað plasmabéttni celecoxibs.

4.6 Meðganga og brjóstgjöf

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun celecoxibs á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum (rottur og kanínur) hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á æxlun (sjá kafla 4.3 og 5.3). Hugsanleg hættu fyrir menn er ekki þekkt. Eins og önnur lyf sem hamlar nýmyndun prostaglandína, getur celecoxib dregið úr samdrætti legs og ótímabærri lokun slagæðarásar (ductus arteriosus) á síðasta þriðjungi meðgöngu. Hvorki má nota celecoxib handa þunguðum konum né konum sem geta orðið þunguðar nema að notuð sé örugg getnaðarvörn (sjá kafla 4.3).

Verði kona þunguð meðan á meðferð stendur skal hætta notkun celecoxibs.

Hjá rottum útskilst celecoxib í mjólk í þéttni sem svarar til plasmabéttni. Gjöf celecoxibs til takmarkaðs fjölda kvenna sem voru með barn á brjósti, hefur sýnt fram á að celecoxib skilst í mjög litlu magni út í brjóstamjólk. Konur sem nota celecoxib eiga ekki að hafa barn á brjósti.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Samt sem áður ættu sjúklingar sem finna fyrir sundli, svima eða syfju þegar þeir nota celecoxib, hvorki að stunda akstur né nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Í **Töflu 1** eru aukaverkanir skráðar eftir líffæraflokkum og raðað eftir tíðni, samkvæmt upplýsingum úr eftirfarandi heimildum:

- Aukaverkanir sem greint var frá af slitgigtarsjúklingum og iktsýkissjúklingum í tíðni sem er hærri en 0,01% og hærri en það sem greint var frá fyrir lyfleysu, meðan á 12 lyfleysu- og eða klínískum samanburðarrannsóknum með virkum efnum sem stóðu í allt að 12 vikur með sólarhringsskömmtum af celecoxibi frá 100 mg í allt að 800 mg. Í viðbótarannsóknunum með ósértækum bólgueyðandi gigtarlyfja samanburðarlyfjum hafa 7400 gigtarsjúklingar fengið meðferð með sólarhringsskömmtum af celecoxibi allt at 800 mg, þ.á m. 2300 sjúklingar sem voru í meðferð í 1 ár eða lengur. Aukaverkanir sem komu fram við notkun celecoxibs í þessum viðbótarannsóknunum voru í samræmi við þær aukaverkanir sem fram komu hjá slitgigtar- og iktsýkissjúklingunum og skráðar eru í **Töflu 1**.
- Lyfjatengdar aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu á tímabili þar sem áætlað var að >70 milljón sjúklingar hafi fengið meðferð celecoxibi. Þar sem allar aukaverkanir eru ekki tilkynntar til markaðsleyfishafa og því ekki settar inn í öryggisgagnabanka er ekki hægt að ákvarða tíðnina á áreiðanlegan hátt.

TAFLA 1	Algengar (≥1/100 to <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1.000 to <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 to <1/1000)	Tíðni ekki þekkt (Reynsla eftir markaðssetningu) ¹
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Skútabólga, sýkingar í efri hluta öndunarvegjar, þvagfærasýkingar			
Blóð og eitlar		Blóðleysi	Hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð	Blóðfrumnafæð
Ónæmiskerfi	Versnandi ofnæmi			Alvarleg ofnæmisviðbrögð, bráðafnæmislost, bráðafnæmi
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Kvíði, þunglyndi, þreyta	Rugl	Ofskynjanir
Efnaskipti og næring		Blóðkalíumhækkun		
Taugakerfi	Sundl, ofstæling	Náladofi, svefndrungi	Ósamhæfing vöðvahreyfinga, breytt bragðskyn	Höfuðverkur, versnandi flogaveiki, heilahimnubólga án baktería í blóði, bragðleysi, lyktarstol, þanvæn innanhöfuðkúpublæðing

Augu		Pokusýn		Tárubólga, augnblæðing, lokun sjónuslagæðar eða sjónuæðar
Eyru og völundarhús		Eyrnasuð		Heyrnaskerðing
Hjarta		Hjartabilun, hjartsláttarónot, hraðsláttur	Hjartadrep ²	Hjartsláttaróregla
Æðar		Háþrýstingur, versnandi háþrýstingur		Roði, æðabólga, lungnablóðrek
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Kokbólga, nefslímubólga, hósti	Mæði		Berkjukrampi
Meltingarfæri	Kviðverkir, niðurgangur, meltingartruflanir, vindgangur	Hægðatregða, ropi, magabólga, munnbólga, uppköst, versnun bólgu í meltingarvegi	Sáramyndun í skeifugörn, maga, vélinda, þörmum og ristli, kyngingatrek, rof í þörmum, vélindisbólga, blóð í hægðum, brisbólga	Ógleði, bráð brisbólga, blæðingar í meltingarvegi, ristilbólga/versnandi ristilbólga
Lifur og gall		Óeðlileg lifrarsurfsemi, hækkuð gildi transaminasa (SGOT og SGPT)	Hækkun lifrarensum	Lifrabólga, lifrabilun, gula
Húð og undirhúð	Útbrot, kláði	Ofsakláði	Hárlos, aukið ljósnæmi	Flekkblæðing, blöðruútþot, skinnflagningsbólga, regnbogaróðasótt, Stevens Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju, ofsabjúgur
Stoðkerfi og stoðvefur		Sinadráttur		Líðverkur, vöðvaþroti
Nýru og þvægfæri		Aukið kreatínín, aukið þvægefni		Bráð nýrnabilun, millivefsnýrnabólga
Æxlunarfæri og brjóst				Tíðatruflanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Flensulík einkenni, bjúgur á útlimum/vökvasöfnun			Verkur fyrir brjósti

¹ Lyfjatengdar em tilkynntar hafa verið í gagnasafni um öryggi lyfsins á tímabili þegar áætlað var að >70 milljón sjúklingar væru á meðferð celecoxibi (margs konar skammtar, meðferðarlengd og ábendingar). Því er ekki hægt að ákvarða tíðni þessara aukverkana á áreiðanlegan hátt. Aukaverkanir skráðar eftir markaðssetningu eru eingöngu þær aukaverkanir sem ekki hefur verið greint frá í kínísku gigtarrannsóknunum (Tafla 1) eða í

forvarnarránsóknum á kirtilsepageri (polyp prevention trials) (Tafla 2).

² Í sameinuðum niðurstöðum 20 samanburðarránsókna með lyfleysu, hjá sjúklingum með slitgigt og iktsýki, sem stóðu yfir lengur en 2 vikur og upp í 1 ár, var tíðni hjartadreps hjá sjúklingum sem fengu celecoxib 200 eða 400 mg á sólarhring umfram tíðni hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu 0,7 tilfelli á hverja 1.000 sjúklinga (sjaldgæfar) og var tíðni heilablóðfalls umfram lyfleysu, engin.

Greint var frá viðbótaraukaverkunum, skráðar eftir líffæraflokkum og raðað eftir tíðni í **Töflu 2** í tíðni sem var hærri en fyrir lyfleysu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með celecoxibi 400 mg til 800 mg á sólarhring í langtíma forvarnarránsóknum á kirtilsepageri (polyp prevention trials) sem stóðu yfir í allt að 3 ár (APC og PreSAP ránsóknirnar; sjá kafla 5.1, Lyfhrif: Öryggi á hjarta- og æðakerfi – Langtímaránsóknir á sjúklingum með stakstæð kirtilsepager).

TAFLA 2	Mjög algengar (≥1/10)	Algengar (≥1/100 to <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1.000 to <1/100)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Eyrnabólga, sveppasýking (sveppasýkinga voru aðallega staðbundnar)	Sýking af völdum helicobacter, ristill, heimakoma (erysipelas), sárasýking, tannholdssýking, völundarhússbólga, bakteríusýking
Æxli			Fituæxli
Geðræn vandamál			Svefnraskanir
Taugakerfi			Hjarnafleygdrop
Augu			Glært augngrugg; tárublæðing
Eyru og völundarhús			Heyrnaskerðing
Hjarta		Hjartaöng; hjartadrep	Hvikul hjartaöng, ósæðarlokuleki, kransæðakölkun, skútahægsláttur, þykkun slegils
Æðar	Háprýstingur*		Djúpæðasegamyndun; margúll
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði	Raddtruflun
Meltingarfæri	Niðurgangur*	Ógleði, bakflæði, sarpur, uppköst,* kyngingartregða, garnaertingarheilkenni	Blæðandi gyllinæð, tíðar þarmahreyfingar, sáramyndun í munn, munnbólga
Húð og undirhúð			Ofnæmi í húð
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvakrampar	Hlaupbelgur
Nýru og þvagfæri		Nýrnasteinkvilli, aukið kreatínin í blóði	Nætúrþvaglát
Æxlunarfæri og brjóst		Góðkynja stækkun blöðruhálskirtils, hvekkbólga, aukinn mótefnavaki í blöðruhálskirtli	Leggangablæðing, viðkvæmni í brjóstum, tíðarþrautir, blöðrun á eggjastokkum, einkenni tíðahvarfa

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Bjúgur	
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdaraukning	Aukin blóðgildi: kalíums, natríums, blóðrauða í blóði: Minnkuð blóðgildi: blóðkornaskil, testósterón
Áverkar og eitranir			Fótbrot, brot á neðri útlimum, gnípubólga, sinarof, beinbrot
* Tafla 2 nær yfir hábrýsting, uppköst og niðurgang þar sem greint var frá þessum aukaverkunum í hærri tíðni í þessum rannsóknum sem stóður yfir 3 ár, samanborið við Töflu 1, sem nær yfir aukaverkanir úr rannsóknum sem stóðu yfir í 12 vikur.			

Í lokaniðurstöðum úr APC rannsókninni, á sjúklingum sem fengu 800 mg af celecoxibi á sólarhring í allt að 3 ár, var tíðni hjartadreps umfram lyfleysu 11 tilfelli á hverja 1.000 sjúklinga (algengar) og tíðni heilablæðingar (gerðir ekki sundurgreindar) umfram lyfleysu 5 tilfelli á hverja 1.000 sjúklinga (sjaldgæfar).

4.9 Ofskömmun

Engin klínísk reynsla liggur fyrir um ofskömmun í klínískum rannsóknum. Allt að 1.200 mg stakir skammtar og endurteknir skammtar allt að 1.200 mg tvisvar sinnum á sólarhring, hafa verið gefnir heilbrigðum einstaklingum í níu daga, án klínískt marktækra aukaverkana. Við grun um ofskömmun skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð, til dæmis með magatæmingu, viðhafa klínískt eftirlit og gerist þess þörf skal veita meðferð í samræmi við einkenni. Ólíklegt er að himnuskilun sé árangursrík til að fjarlægja lyfið, vegna þess hve mikið það er próteinbundið.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, ATC flokkur: L01 XX 33.

Celecoxib er diaryl-setið pyrazol, efnafræðilega líkt öðrum non-arylamin sulfónamíðum (t.d. thiazíð, furosemíð) en frábrugðið arylamin sulfónamíðum (t.d. sulfamethoxizol og önnur sýklalyf af flokki sulfónamíða).

Celecoxib er sértækur hemill cyclooxygenasa-2 (COX-2). Engin tölfræðilega marktæk hömlun á COX-1 (metið sem *ex vivo* hömlun á myndun thromboxan B₂ [TxB₂]) sást hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum við þann skammt sem ráðlagður er við ættgengt kirtilsepager, þ.e. 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Cyclooxygenasi sér um myndun prostaglandina. Tvær ísómyndir hafa verið einangraðar COX-1 og COX-2. Sýnt hefur verið fram á að COX-2 er sú ísómynd ensímsins sem er virkjuð af örvun undanfara bólgu og hefur verið staðhæft að beri ábyrgð á nýmyndun prostanóíða sem miðla verkjum, bólgu og hita. Aukin þéttni COX-2 er fyrir hendi í mörgum meinsemdum sem eru undanfari illkynja sjúkdóma (svo sem kirtilsepar í ristli og endaparmi) og í þekjukrabbameinum. Ættgengt kirtilsepager er erfðasjúkdómur sem stafar af ríkjandi erfðafræðilegri breytingu á æxlisbælandi geni á frílitningi; svo nefndu „adenomatous polyposis coli“ (APC) geni. Separ með APC stökkbreytingu oftjá COX-2 og sé ekki brugðist við, halda þessir separ áfram að myndast og stækka í ristli og endaparmi sem leiðir til þess að líkur á að fá krabbamein í ristil og endaparm eru nánast 100%. COX-2 á einnig þátt í egglosi, hreiðrun og lokun slagæðarásar, stjórnun nýrnastarfsemi, sem og í starfsemi í miðtaugakerfi (hækkun líkamshita, skynjun sársauka og skilvitleg starfsemi). Einnig kann að vera að COX-2 komi að græðslu

sára. Sýnt hefur verið fram á tilvist COX-2 í vef umhverfis ætisár í maga í mönnum en ekki hefur verið sýnt fram á hvaða máli það skiptir fyrir sáragræðslu.

Munurinn á blóðflöguvirkni, milli sumra COX-1 hamlandi bólgueyðandi gigtarlyfja og sértækra COX-2 hemla, geta skipt klínísku máli fyrir sjúklinga sem eru í hættu hvað varðar blóðreksatvik. Sértækir COX-2 hemlar draga úr myndun prostacyclina í blóðrásinni (og því hugsanlega einnig í endopeli, án þess að hafa áhrif á thromboxan í blóðflögum).

Skammtaháð áhrif á myndun TxB₂ hafa sést eftir stóra skammta af celecoxibi. Í litlum fjölskammta rannsóknum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, þar sem notaðir voru 600 mg skammtar af celecoxibi tvisvar sinnum á sólarhring, hafði celecoxib hins vegar engin áhrif á blóðflagnasamloðun og blæðingatíma, samanborið við lyfleysu.

Upplýsingar úr rannsóknum sýna að verkunarmáti/-máttar celecoxibs sem hafa í för með sér eyðingu æxla kunni að tengjast hvötun stýrðs frumudauða (apoptosis) og hömlun á æðamyndun. Hömlun á COX-2 getur haft afleiðingar hvað varðar lífvænleika æxla, sem eru ekki tengdar bólgu.

Celecoxib hamlar æxlismyndun í forklínískum líkönum ristilkrabbameins, sem tjá COX-2, hvort sem um er að ræða stökkbreytingu af völdum efna (rottu AOM líkan) eða erfðafræðilega stökkbreytingu (MIN músalíkan).

Sýnt hefur verið fram á að celecoxib fækkar kirtilsepum í ristli og endaparmi og dregur úr stærð þeirra. Gerð var tvíblind slembuð samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 83 sjúklingum með ættgengt kirtilsepager. Í rannsóknarhópnum voru 58 sjúklingar sem höfðu gengist undir ristilnám að hluta eða öllu og 25 sjúklingar með óstytta ristil. Þrettán sjúklinganna höfðu veiklaða svipgerð af ættgengu kirtilsepageri. Eftir 6 mánaða meðferð fækkaði sepum í ristli og endaparmi um 28% að meðaltali (SD ±24%) þegar gefið var celecoxib 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring sem er marktækt betra en með lyfleysu (meðaltal 5% , SD ±16%). Einnig fækkaði kirtilæxlum í skeifugörn samanborið við lyfleysu (14,5% eftir celecoxib 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring samanborið við 1,4% eftir lyfleysu) sem er þó ekki tölfræðilega marktækt.

Framsýn rannsókn hjá ungmennum sem eru með ættgengt kirtilsepagers: Alls fengu 18 börn á aldrinum 10 til 14 ára, sem voru með atferð eða svipgerð af ættgengu kirtilsepageri, celecoxib 4 mg/kg/sólarhring (4 sjúklingar, samanborið við 2 sjúklinga sem fengu lyfleysu), celecoxib 8 mg/kg/sólarhring (4 sjúklingar, samanborið við 2 sjúklinga sem fengu lyfleysu), eða celecoxib 16 mg/kg/sólarhring (4 sjúklingar, samanborið við 2 sjúklinga sem fengu lyfleysu). Niðurstöður sýndu fram á tölfræðilega marktæka minnkun á sepum hjá öllum meðferðarhópum celebra, samanborið við samsvarandi meðferðarhópum lyfleysu. Mesta minnkun kom fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með celecoxib 16 mg/kg/sólarhring, sem samsvarar ráðlögðum skammti af 800 mg á sólarhring fyrir fullorðna sjúklinga með ættgengt kirtilsepager. Niðurstöður er varða öryggi voru metnar í smáatriðum af Eftirlitsnefnd um öryggi, sem ályktaði að celecoxib 16 mg/kg/sólarhring væri öruggur skammtur sem ráðlagt væri að rannsaka frekar hjá ungmennum með ættgengt kirtilsepager.

Ekki hefur verið metin langtíma eiturverkun á hjarta- og æðakerfi hjá börnum sem fengið hafa celecoxib og ekki er vitað ef langtíma áhætta geti svipað til þeirrar áhættu sem sést hjá fullorðnum sem fá celecoxib eða aðra COX-2 sértæk eða ósértæk bólgueyðandi gigtarlyf (sjá kafla 4.4; áhrif á hjarta- og æðakerfi).

Öryggi á hjarta- og æðakerfi – langtímarannsóknir hjá sjúklingum með stakstæð kirtilsepager (Sporadic Adenomatous Polyps): Framkvæmdar voru tvær rannsóknir með celecoxibi hjá sjúklingum með stakstæð kirtilsepager, þ.e. APC rannsóknin (Adenoma Prevention with Celecoxib) og PreSAP rannsóknin (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). Í APC rannsókninni, kom fram skammtaháð aukning samsetts endapunkts, sem var dauði vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps, eða heilablæðingar, með celecoxib samanborið við lyfleysu á þriggja ára meðferðartímabili. PreSAP rannsóknin sýndi ekki fram á tölfræðilega marktæka aukningu á áhættu fyrir sama samsetta endapunkt.

Í APC rannsókninni, var hlutfallsleg áhætta samanborin við lyfleysu fyrir samsettan endapunkt, sem var dauði vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps, eða heilablæðingar 3,4 (95% CI 1,4-8,5) með celecoxibi 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring og 2,8 (95% CI 1,1-7,2) með celecoxibi 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Uppsafnað hlutfall fyrir þennan samsetta endapunkt, á þriggja ára tímabili, var 3,0% (20/671 sjúklingar) með 400 mg tvisvar á sólarhring og 2,5% (17/685 sjúklingar) með 200 mg tvisvar á sólarhring, samanborið við 0,9% (6/679 sjúklingar) með lyfleysu. Aukningin hjá báðum celecoxib meðferðarhópum samanborið við lyfleysu var aðallega vegna aukinnar tíðni hjartadrepa.

Í PreSAP rannsókninni, var hlutfallsleg áhætta samanborið við lyfleysu fyrir þennan sama samsetta endapunkt 1,2 (95% CI 0,6-2,4) með celecoxibi 400 mg einu sinni á sólarhring, samanborið við lyfleysu. Uppsafnað hlutfall fyrir þennan sama endapunkt á þriggja ára tímabili var 2,3% (21/933 sjúklingar) með celecoxibi 400 mg einu sinni á sólarhring samanborið við 1,9% (12/628 sjúklingar) með lyfleysu. Tíðni hjartadreps var 1,0% (9/933 sjúklingar) með celecoxibi 400 mg einu sinni á sólarhring og 0,6% (4/628 sjúklingar) með lyfleysu.

Rannsóknarniðurstöður úr þriðju langtímarannsókninni ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) sýndi enga marktæka aukningu á hjarta – og æðasjúkdómum með celecoxibi 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring, samanborið við lyfleysu. Hlutfallsleg áhætta á svipuðum samsettum endapunkti (dauði vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps og heilablæðingar) samanborið við lyfleysu var 1,14 (95% CI 0,61-2,12) með celecoxibi 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Tíðni hjartadreps var 1,1% (8/717 sjúklingar) með celecoxibi 200 mg tvisvar á sólarhring og 1,2% (13/1070 sjúklinga) með lyfleysu.

Niðurstöður úr sameiginlegri greiningu á slembiröðuðum samanburðarrannsóknum með lyfleysu benda til að hætta á hjarta- og æðasjúkdómum geti tengst notkun celecoxib samanborið við lyfleysu, með vísbindingum um mismunandi áhættu miðað við celecoxib skammta.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi skv. ferli um „undantekningartilvik“.

Þetta þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu (EMA) endurskoðar árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfæra samantekt um eiginleika lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Celecoxib frásogast vel og nær hámarkspéttni í plasma eftir um það bil 2-3 klst. Ef lyfið er tekið inn með mat (mjög fiturikri máltíð) seinkar frásogi sem nemur um það bil 1 klst. og heildarfrásog (AUC) eykst um 10 til 20%.

Brotthvarf celecoxibs verður einkum með umbroti. Innan við 1% af skammtinum skilst óbreytt út í þvagi. Um það bil 10-faldur breytileiki er milli einstaklinga hvað varðar útsetningu fyrir celecoxibi. Á ráðlögðu skammtabili eru lyfjahvörf celecoxibs óháð skammti og tíma. Celecoxib er um 97% bundið plasmapróteinum við ráðlagða plasmapéttni og er ekki sérstaklega bundið rauðkornum. Helmingunartími brotthvarfs er 8-12 klst. Plasmapéttni við jafnvægi (steady state) næst innan 5 daga frá upphafi meðferðar. Lyfjafræðileg virkni er bundin við lyfið sjálft. Helstu umbrotsefni í blóðrásinni hafa engin merkjanleg áhrif á virkni COX-1 eða COX-2.

Celecoxib umbrotnar aðallega fyrir tilstilli cýtókróm P450 2C9. Þrjú umbrotsefni, óvirk eins og COX-1 eða COX-2 hemlar, hafa verið greind í plasma hjá mönnum, svo sem fyrsta stigs alkóhól (primary alcohol), samsvarandi karboxýlsýra (carboxylic acid) og glúkúroníð efnasamband þeirra. Virkni cýtókróms P450 2C9 er minnkuð hjá einstaklingum með arfgenga fjölbreytni sem leiðir til minnkaðrar virkni ensíma, svo sem þeirra sem eru arfhreinir fyrir CYP2C9*3 fjölbreytni.

Í rannsókn á lyfjahvörfum celecoxibs 200 mg á sólarhring hjá heilbrigðum einstaklingum, með arfgerð annað hvort CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 eða CYP2C9*3/*3, var meðaltal C_{max} hjá celecoxibi á sjöunda degi, hjá einstaklingum með arfgerð CYP2C9*3/*3, u.þ.b. 4-falt og AUC₀₋₂₄ u.þ.b. 7-falt, samanborið við aðrar arfgerðir. Í þremur aðskildum stakskammta rannsóknum, með samtals fimm

einstaklingum með arfgerð CYP2C9*3/*3, jókst stakskammta AUC 0-24 u.þ.b. þrefalt samanborið við einstaklinga með eðlilegt umbrot. Áætlað er að tíðni arfhreinna *3/*3 arfgerða sé 0,3-1,0 hjá mismunandi kynþáttum.

Gæta skal vaððar við gjöf celecoxibs hjá sjúklingum með þekkta skerðingu, eða þar sem grunur leikur á að um skert CYP2C9 umbrot sé að ræða, byggt á fyrri sögu/reynslu með öðrum CYP2C9 hvarfefnum (sjá kafla 4.2).

Ekki sást neinn klínískt marktækur munur á lyfjahvarfabreytum celecoxibs þegar bornir voru saman einstaklingar af svarta og hvíta kynstofninum. Plasmabéttni celecoxibs er um það bil 100% hærri hjá öldruðum konum (> 65 ára).

Í samanburði við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi, var C_{max} celecoxibs að meðaltali 53% hærra og AUC celecoxibs var að meðaltali 26% stærra hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi. Samskonar gildi fyrir sjúklinga með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi voru 41% og 146%, talið í sömu röð, þegar gefinn var 200 mg skammtur á dag. Umbrotageta sjúklinga með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi var í mestu samræmi við gildi albumins hjá þeim. Hjá sjúklingum með ættgengt kirtilsepager og með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (albumin í sermi 25-35 g/l) ætti að minnka ráðlagðan sólarhringsskammt um 50%.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (albumin í sermi < 25 g/l) og celecoxib er því ekki ætlað þessum sjúklingahópi.

Lyfjahlvörf celecoxibs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi en ólíklegt er að þau séu umtalsvert frábrugðin hjá þessum sjúklingum, því brotthvarf verður einkum með umbrotum í lifur. Takmörkuð reynsla er af notkun celecoxibs handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og skal því gæta varúðar þegar slíkir sjúklingar eru meðhöndlaðir. Ekki má nota lyfið handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hefðbundnar rannsóknir á eiturverkunum á fósturvísu og fóstur sýndu skammtaháð tilvik þindarslits hjá rottufóstrum og vanskapanir í hjarta og æðum hjá kanínufóstrum, við altæka útsetningu fyrir óbundnu celecoxibi, sem var um það bil þrefalt (rottur) og tvöfalt (kanínur) meiri en gerist við ráðlagðan sólarhringsskammt (800 mg) handa mönnum. Þindarslit sást einnig í rannsóknum sem gerðar voru hjá rottum á síðari hluta fósturskeiðs og fram yfir fæðingu, þar sem var um að ræða útsetningu á tímabili líffæramyndunar. Í síðarnefndu rannsókninni var lægsta altæka útsetningin þar sem þessi vansköpun kom fyrir hjá einu dýri, metin í hlutfallslegum samanburði við ráðlagðan sólarhringsskammt handa mönnum, tvöfalt meiri en ráðlagður sólarhringsskammtur handa mönnum (800 mg).

Hjá dýrum leiddi útsetning fyrir celecoxibi á fyrstu stigum fósturvísisþroska, til fósturvísistaps bæði fyrir og eftir hreiðrun. Búast má við þessum áhrifum eftir hömlun á nýmyndun prostaglandina.

Celecoxib skildist út í mjólk rottna. Í rannsóknum á rottum á síðari hluta fósturskeiðs og fram yfir fæðingu, sáust eiturverkanir hjá ungunum.

Í tveggja ára rannsókn á eiturverkunum kom eftir stóra skammta fram aukning á nýrnahettuháðri segamyndun hjá karlkynsrottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hylkin innihalda:
mjólkursykurseinhýdrat,

natriúmlárylsúlfat,
povidon K30,
kroskarmellósunatríum,
magnesiumsterat.

Hylkisskelin inniheldur:
gelatínu,
títantvíoxíð E171.

Merkiblekið inniheldur:
flögulakk,
própýlenglýkól,
járnoxíð E172,
Brilliant Blue FCF E133.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærra hitastig en 30°C.

6.5 Gerð fláts og innihald

Ógegnsæjar PVC/Aclar/álhimnu þynnupakkningar.
Pakkningar með 10 eða 60 hylkjum.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engar sérstakar leiðbeiningar.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Bretland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/259/001-004/IS

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

17. október 2003/17. október 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI/FRAMLEIÐENDUR SEM ER(U)
ÁBYRGUR/ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS**
- C. SÉRSTÖK SKILYRÐI SEM MARKAÐSLEYFISHAFI ÞARF
AÐ UPPFYLLA**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang/-föng framleiðanda/framleiðenda sem er(u) ábyrgur/ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS

- **SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á MARKAÐSLEYFI SEM VARÐA AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

- **SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

Á ekki við.

- **ÖNNUR SKILYRÐI**

Lyfjagátarkerfi

Markaðsleyfishafi skal tryggja að kerfi fyrir lyfjagát, eins og lýst er í útgáfu 2.0, sem er í kafla 1.8.1 í markaðsleyfinu, hafi verið komið á fót og sé virkt áður en og á meðan lyfið er á markaði.

Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skuldbindur sig til að gera rannsóknir og vinna viðbótarverkefni tengd lyfjagát sem tilgreind eru í áætlun um lyfjagát, eins og fram kemur í útgáfu dagsett 28. febrúar 2005 af áætlun um áhættustjórnun sem lýst er í kafla 1.8.2. í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem CHMP samþykkir.

Samtímis næstu samantekt um öryggi lyfsins (PSUR) skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun, í samræmi við „CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use“.

Að auki skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Þegar nýjar upplýsingar berast sem geta haft áhrif á þekkt öryggi við notkun lyfsins, áætlun um lyfjagát eða aðgerðir til að lágmarka áhættu.
- Innan 60 daga frá því að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

Samantektir um öryggi lyfsins (PSURs)

Markaðsleyfishafi skal áfram leggja fram árlega PSUR.

C. SÉRSTÖK SKILYRÐI SEM MARKAÐSLEYFISHAFI ÞARF AÐ UPPFYLLA

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi rannsóknum á tilskildum tíma og niðurstöðurnar eiga að mynda grunn að árlegu mati á áhættu/ávinningi við notkun lyfsins.

Klínískir þættir

Markaðsleyfishafi hefur áður skuldbundið sig til að framkvæma „Phase III Placebo-controlled Trial with Celecoxib in Genotype Positive Subjects with Familial Adenomatous Polyposis“ (rannsókn A3191193 – CHIP)“ til þess að afla betri upplýsinga um verkun og öryggi lyfsins.

Markaðsleyfishafi mun leggja fram skýrslur um framvindu CHIP rannsóknarinnar auk uppfærðra upplýsinga er varða öryggi lyfsins, í 8. árlegu mati og mun leggja fram heildarskýrslu rannsóknarinnar um leið og hún liggur fyrir.

Í skýrslunni um framvindu munu koma fram heildarupplýsingar um viðleitni í að ná árlegum markmiðum um nýliðun í rannsókninni: gert er ráð fyrir að árleg aukning sé 30 sjúklingar.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

Askja – 200 mg hörð hylki (gegnþæjar þynnur)

1. HEITI LYFS

Onsenal 200 mg hylki hörð
Celecoxib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 200 mg celecoxib

3. HJÁLPAEFNI

Mjólkursykur
Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/259/001,002/IS

13. LOTUNÚMER

Batch {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Onsenal 200 mg

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

Askja – 200 mg hörð hylki (gegnþæjar þynnur)

1. HEITI LYFS

Onsenal 200 mg hylki hörð
Celecoxib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 200 mg celecoxib

3. HJÁLPAEFNI

Mjólkursykur
Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita g en 30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Bretland.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/259/003,004/IS

13. LOTUNÚMER

Batch {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Onsenal 200 mg

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

Onsenal 200 mg hylki örð
Celecoxib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

4. LOTUNÚMER

Batch {númer}

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

Askja – 400 mg hörð hylki

1. HEITI LYFS

Onsenal 400 mg hylki hörð
Celecoxib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 400 mg celecoxib

3. HJÁLPAEFNI

Mjólkursykur.
Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Bretland.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/259/005/IS

13. LOTUNÚMER

Batch {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Onsenal 400 mg

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

Askja– 400 mg hörð hylki

1. HEITI LYFS

Onsenal 400 mg hylki hörð
Celecoxib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 400 mg celecoxib

3. HJÁLPAEFNI

Mjólkursykur.
Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Bretland.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/259/006/IS

13. LOTUNÚMER

Batch {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Onsenal 400 mg

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

Onsenal 400 mg hylki hörð
Celecoxib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

4. LOTUNÚMER

Batch {númer}

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Onsenal 200 mg hörð hylki celecoxib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Onsenal og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Onsenal
3. Hvernig nota á Onsenal
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Onsenal
6. Aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM ONSENAL OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Onsenal tilheyrir flokki lyfja sem nefnist cyclo-oxygenasa-2 (COX-2) hemlar. Cyclo-oxygenasi-2 er ensím og magn þess eykst í bólgu og í frumum sem vaxa með óeðlilegum hætti. Onsenal hamlar gegn verkun COX-2, en frumur sem eru að skipta sér eru nærmar fyrir því. Afleiðing þess er sú að fruman deyr.

Onsenal er notað til að fækka sepum í meltingarvegi hjá sjúklingum með ættgengt kirtilsepager. Ættgengt kirtilsepager er erfðasjúkdómur og eru þá endaparmurinn og ristillinn þaktir mörgum sepum sem geta myndað krabbamein í ristli og endaparmi. Nota á Onsenal samhliða venjulegri meðferð við ættgengu kirtilsepageri, svo sem skurðaðgerð og eftirliti með speglun.

2. ÁÐUR EN BYRJAD ER AÐ NOTA ONSENAL

Ekki má nota Onsenal

- ef þú ert með ofnæmi fyrir einhverju innihaldsefni Onsenal
- ef þú hefur fengið ofnæmi fyrir lyfjakloppi sem nefnist „súlfónamíð“. Þar á meðal eru sum sýklalyf (Bactrim og Septra notuð samhliða súlfamethoxazoli og trimethoprimi), sem nota má við sýkingum.
- ef þú ert með maga- eða skeifugarnarsár, eða blæðingar í maga eða þörmum.
- ef þú hefur fengið nefsepa eða alvarlega nefslímubólgu eða ofnæmi, eftir notkun asetýlsalisýlsýru eða annarra bólgueyðandi gigtarlyfja, svo sem klæjandi útbrot í húð, þrota, öndunarerfiðleika eða sogkenndan andardrátt.
- ef þú ert kona á barneignaraldri nema notuð séu öflug getnaðarvarnarlyf.
- ef þú ert með barn á brjósti.
- ef þú ert með sáraristilbólgu eða Crohns sjúkdóm.
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm
- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm.
- ef þú ert með hjartabilun, staðfestan hjartasjúkdóm og/eða heilaæðasjúkdóm t.d ef þú hefur fengið hjartaáfall, heilablóðfall, skammvinnt blóðþurrðarkast eða stíflu í æðum til hjartans eða heilans
- ef þú hefur farið í skurðaðgerð til að losa stíflu eða hjáveituaðgerð
- eða ef þú hefur haft blóðrásartruflanir eða farið í æðaskurðaðgerð á fótum.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun ONSENAL

Sumir þurfa á sérstöku lækniseftirliti að halda þegar Onsenal er notað. Gætið þess að áður en byrjað er að nota Onsenal viti læknirinn af því:

- ef þú hefur áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómum svo sem háan blóðþrýsting, sykursýki, hækkað kólesteról eða ef þú reykir skaltu ræða það við lækninn hvort Onsenal meðferð henti þér
- ef þú hefur fengið maga- eða skeifugarnarsár eða blæðingar í maga eða þörmum.
- ef hjarta, lifur og nýru starfa ekki eðlilega hjá þér gæti læknirinn viljað hafa reglulegt eftirlit með þér
- ef þú ert með vökvæðun (svo sem bólgna ökkla eða fætur).
- ef hefur orðið fyrir vökvatapi, til dæmis vegna uppkasta eða niðurgangs, eða ef þú tekur þvagræsilyf
- ef þú hefur fengið alvarlegt ofnæmi eða alvarleg viðbrögð í húð vegna lyfja
- ef þú notar asetýlsalisýlsýru
- ef þú notar blóðþynningarlyf
- ef þú hefur óþol gegn ákveðnum sykurtegundum
- ef þú ert á sýklalyfjameðferð, þar sem Onsenal getur dulið hækkaðan líkamshita sem er merki um sýkingu
- ef þú ert eldri en 65 ára gæti læknirinn viljað hafa reglulegt eftirlit með þér

Eins og á við um önnur bólgæyðandi gigtarlyf sem ekki eru sterar (NSAID; t.d. íbúprófen eða díklófenak), getur lyfið valdið hækkuð blóðþrýsting. Læknirinn gæti því viljað hafa reglulegt eftirlit með blóðþrýstingi þínum.

Notkun annarra lyfja:

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Áður en byrjað er að nota Onsenal skal þess gætt að lækninum sé kunnugt um það ef þú notar:

- ACE-hemla eða angínótensín II viðtakablokka (notað við háum blóðþrýstingi og hjartabilun)
- Asetýlsalisýlsýru eða önnur bólgæyðandi lyf
- Ciklosporin og tacrolimus (notuð til að bæla ónæmiskerfið t.d. eftir líffæraflutning)
- Dextromethorphan (notað við hósta í kvefmixtúrur)
- Þvagræsilyf (notað til meðferðar á vökvæðun)
- Fluconazol (notað til meðferðar á sveppasýkingum)
- Litíum (notað til meðferðar á þunglyndi)
- Rifampicin (notað til meðferðar á bakteríusýkingum)
- Warfarin (notað til að þynna blóðið, svo ekki myndist tappar) eða önnur blóðþynningarlyf
- Önnur lyf við þunglyndi, svefntruflunum, háum blóðþrýstingi eða hjartsláttartruflunum
- Sefandi lyf (notað til meðferðar á sumum geðrænum sjúkdómum)
- Methotrexate (notað til meðferðar á iktsýki, sóra og hvítblæði)
- Carbamazepin (notað til meðferðar á flogaveiki/krömpum og sumum gerðum verkja eða þunglyndis)
- Barbitúrsýrulyf (notað til meðferðar á flogaveiki/krömpum og sumum svefnröskunum)

Taka má Onsenal með litlum skömmtum af asetýlsalisýlsýru (aspirin). Leitið ráða hjá lækni áður en lyfin eru tekin samtímis.

Ef ONSENAL er tekið með mat og drykk

Taka má Onsenal með eða án matar.

Meðganga og brjóstgjöf

Þungaðar konur og konur sem geta orðið þungaðar mega ekki nota Onsenal.

Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki taka Onsenal.

Akstur og notkun véla:

Þeir sem finna fyrir svima eða þreytu eftir að hafa notað Onsenal mega ekki stunda akstur eða nota vélar fyrir en ástandið er liðið hjá.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Onsenal

Onsenal inniheldur laktósa (sykurgerð). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. HVERNIG NOTA Á ONSENAL

Notið Onsenal alltaf nákvæmlega eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig nota á lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Venjulegur skammtur er 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Venjulega eru tekin tvö 200 mg hylki tvisvar sinnum á sólarhring.

Ráðlagður hámarksskammtur á sólarhring er 800 mg.

Ef stærri skammtur ONSENAL en mælt er fyrir um er tekinn:

Ef of mörg hylki eru tekinn fyrir slysi skal segja læknum eða lyfjafræðingi frá því svo fljótt sem auðið er.

Ef gleymist að taka ONSENAL:

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Onsenal valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Aukaverkanirnar sem skráðar eru hér fyrir neðan komu fyrir hjá gigtarsjúklingum sem tóku lyf með sama virka efni og er í Onsenal:***Tafarlaust skal hætta að nota hylkin og segja lækni frá því***

- Ef þú ert með ofnæmi svo sem húðútbrot, þrota í andliti, blísturshljóð við öndun eða öndunarörðugleika
- Ef þú ert með hjartasjúkdóma s.s. verk fyrir brjósti
- Ef þú ert með lifrabólgu (einkenni geta verið ógleði, niðurgangur, gula (húðin og augnhvítan virðast gul)
- Ef þú ert með blóðrur í húðinni eða húðin tekur að flagna
- Ef þú er með mikinn magaverk eða einhver merki eru um blæðingar í maga eða þörmum, til dæmis svartar hægðir, blóðlitaðar hægðir eða blóðug uppköst

Algengar aukaverkanir, sem fleiri en 1 af hverjum 100 sjúklingum geta fundið fyrir, eru taldar upp hér á eftir.

- Vökvasöfnun með þjúg á ökkum, fótleggjum og/eða höndum
- Þvagfærasýking
- Kinnholubólga (stífla eða verkir í ennis- eða kinnholum), stíflað nef eða nefrennsli, særindi í hálsi, hósti, kvef, flensulík einkenni.
- Svimi, svefnerfiðleikar
- Magaverkur, niðurgangur, meltingartruflanir, vindverkir
- Útbrot, kláði
- Vöðvastífleiki
- Versnun ofnæmis

Sjaldgæfar aukaverkanir, sem fleiri en 1 af hverjum 1.000 sjúklingum geta fundið fyrir, eru taldar upp hér á eftir.

- Hjartabilun, hjartsláttarónot (finnur fyrir hjartslætti), hraður hjartsláttur
- Versnun á háþrýstingi
- Óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna á lifrarstarfsemi
- Óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna á nýrnastarfsemi
- Blóðleysi (breytingar á rauðum blóðfrumum sem geta valdið þreytu eða mæði)
- Kvíði, þunglyndi, þreyta, syfja, náladofi
- Of hátt kalíum í blóði, sem kemur fram í blóðprufum (getur valdið ógleði, þreytu, vöðvaslappleika eða hjartsláttarónotum)
- Skert sjón eða þokusýn, suð fyrir eyrum, verkir í munni og sár í munni
- Hægðatregða, ropi, magabólga (meltingartruflanir, magaverkir eða uppköst), versnun á maga-þarmabólgu
- Krampar í fótleggjum
- Versnandi útbrot með kláða (ofsakláði)

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir, sem fleiri en 1 af hverjum 10.000 sjúklingum geta fundið fyrir, eru taldar upp hér á eftir.

- Sár (blæðandi) í maga, vélinda eða þörmum; eða rof í þörmum (getur valdið magaverkjum, hita, ógleði, uppköstum, þarmastíflu), svartar eða blóðugar hægðir, vélindabólgu (getur valdið kyngingarörðugleikum), briskirtilsbólga (getur valdið magaverkjum)
- Fækkun hvítra blóðkorna (sem hjálpa til við að verja líkamann gegn sýkingum) og blóðflagna (eykur hættu á blæðingum og marblettum)
- Erfiðleikar við samhafingu vöðvahreyfinga
- Rugl, breytingar á bragðskyni
- Aukið ljósnæmi húðar
- Hárlos

Greint hefur verið frá viðbótaraukaverkunum eftir notkun virka efnis Onsenal (notkun eftir markaðssetningu). Erfitt er að ákvarða tíðni þessarra aukaverkana en venjulega eru þær taldar vera mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 af hverjum 10.000 sjúklingum)

- Heilablæðing sem veldur dauðsfalli
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (þ.á m. lífshættulegt bráðaofnæmislost) sem getur valdið húðútbrotum, bjúg í andliti, vörum, tungu og hálsi, hvæsandi andardrætti og öndunarerfiðleikum, kyngingarerfiðleikum
- Blæðingar í maga eða þörmum (getur valdið blóðugum hægðum eða uppköstum), bólga í þörmum eða ristli, ógleði.
- Alvarlegir sjúkdómar í húð s.s. Steven Johnsons heilkenni, skinnflagningsbólga, eitrunardreplos í húðþekju (getur valdið útbrotum, blóðrumyndun og flögnun húðar).
- Lifrabilun, lifrarskemmd og alvarleg lifrabólga (í sumum tilvikum banvæn og kröfðust í sumum tilvikum lifrarigræðslu). Einkenni geta verið ógleði, niðurgangur, gula, gullun húðar og augnhvítu, dökkt þvag, ljósar hægðir, blæðingarhneigð, kláði eða kuldahrollur
- Nýrnasjúkdómar (hugsanleg nýrnabilun, nýrnabólga)
- Blóðtappar í lungnaæðum. Einkenni geta m.a. verið skyndileg mæði, mikill verkur við öndun eða að fólk hnígur niður
- Óreglulegur hjartsláttur
- Heilahimnubólga (bólga í himnunni í kringum heilann og mænuna)
- Ofskynjanir
- Versnun flogaveiki (hugsanlega tíðari og/eða alvarlegri krampar)
- Æðabólga (getur valdið hita, verkjum, fjólubláum útbrotum á húð)
- Stífla í slagæð eða bláæð í auga sem valdið getur sjónmissi að hluta til eða að öllu leyti, tárubólga, augnsýking (rauð augu), augnblæðing
- Fækkun rauðra og hvítra blóðkorna og blóðflagna (getur valdið þreytu, marblettum, tíðum blóðnösom og aukinni hættu á sýkingu)

- Verkur fyrir brjósti
- Skert lyktarskyn
- Lítabreytingar í húð (marblettir), vöðvaverkir og slappleiki, liðverkir
- Tíðatruflanir
- Höfuðverkur, roði
- Lítið magn natríums í niðurstöðum blóðrannsókna (getur valdið lysterleysi, höfuðverk, ógleði, vöðvakrömpum og vöðvaslappleika)

Í klínískum rannsóknum þar sem Onsenal var tekið í allt að 3 ár til forvarnar á kirtilsepageri var greint frá eftirfarandi aukaverkunum (aukaverkanir merktar með stjörnu voru algengari í þessum rannsóknum en í gigtarrannsóknum):

Mjög algengar aukaverkanir (koma fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 sjúklingum):

- Háþrýstingur,* niðurgangur*

Algengar

- Hjartasjúkdómar: hjartaáfall,* hjartaöng (brjóstverkur)
- Magasjúkdómar: ógleði, brjóstsviði, sarpur (sjúkdómur í maga og þörmum sem getur verið sársaukafullur eða leitt til sýkingar), uppköst,* garnaertingarheilkenni (getur verið magaverkur, niðurgangur, meltingartruflanir, vindgangur)
- Nýrnasteinar (sem geta valdið maga- eða bakverk, blóði í þvagi), erfiðleikar við þvaglát, hækkað kreatínín (rannsóknarniðurstöður tengdar nýrnastarfsemi)
- Öndunarerfiðleikar
- Vöðvakrampar
- Bjúgur (vökvasöfnun sem getur valdið bólgu)
- Stækkaður eða bólginn blöðruhálskirtill, aukinn sértækur mótetnavaki í blöðruhálskirtli (rannsóknir blóðsýna)
- Ýmsar tegundir sýkinga
- Þyngdaraukning

Sjaldgæfar

- Heilablæðing
- Hvikul hjartaöng (brjóstverkur), sjúkdómar í hjartalokum, hjartsláttaróregla eða kransæðasjúkdómar, eða stækkað hjarta
- Djúpæðasegamyndun (blóðtappi venjulega í fótleggjum, sem geta valdið verkjum, bólgu eða roða í kálfa eða öndunarerfiðleikum), marblettir
- Sýking í maga (sem getur valdið ertingu og sáramyndun í maga og þörmum), blæðing frá gyllinæð, tíðar hægðir, bólgur eða blæðandi gómar/munnangur
- Brot á neðri útlimum, sínarof eða bólga
- Ristill, sýking í húð, ofnæmishúðbólga (þurr útbrot sem valda kláða)
- Augngrugg eða blæðing í auga sem veldur þokusýn eða skertri sjón, svimi vegna sjúkdóma í innra eyra, erfiðleikar við tal
- Svefnerfiðleikar, óhófleg þvaglát að næturlagi
- Fitunniðar á húð eða annars staðar, hlaupbelgur (meinlausar bólgur á eða í kringum liði og sínar í höndum og fótum)
- Óeðlileg eða mikil blæðing úr leggöngum, tíðaverkir, verkir í brjóstum, blöðrur á eggjastokkum, einkenni tíðahvarfa
- Mikið magn natríums eða blóðrauða og lækkuð blóðkornaskil eða minna magn testósteróns í niðurstöðum blóðrannsókna
- Skert heyrn
- Breytingar á blóðkornafjölda

5. HVERNIG GEYMA Á ONSENAL

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Geymið hylkin ekki við hærri hita en 30°C.

Ekki skal nota hylkin eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni. Ef hylkin eru komin fram yfir síðasta notkunardag skal fara með þau í apótek sem mun sjá um örugga förgun þeirra.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur ONSENAL

- Virka efnið er celecoxib.
- Önnur innihaldsefni eru gelatína, mjólkursykurseinhýdrat, natríumlárylsúlfat, povidon K30, kroskarmellósnatrium, magnesíumsterat og litarefnið titantvíoxíð E171.
- Merkiblekið inniheldur meðal annars flögulakk, própýlenglýkól og járnóxíð E172

Útlit Onsenal og pakkningastærðir

Hylkin eru hvít og merkt með „7767“ og „200“ með gylltu bleki. Onsenal er pakkað í þynnur og er fáanlegt í öskjum með 10 eða 60 hylkjum.

Markaðsleyfishafi

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Bretland

Framleiðandi

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

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað.

Belgique / België / Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Pfizer HCP Corporation
Tel.: +359 2 970 4333

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Pfizer S.A.
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 (tollfjálst)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Österreich

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

Polska

Pfizer Polska Sp. 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

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur .

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi skv. ferli um „undantekningartilvik“.

Þetta þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu (EMA) endurskoðar árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfæra samantekt um eiginleika lyfsins eftir því sem þörf krefur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)

<http://www.ema.europa.eu/>. Þar eru líka tenglar á aðrar heimasíður um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Onsenal 400 mg hörð hylki celecoxib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Onsenal og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Onsenal
3. Hvernig nota á Onsenal
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Onsenal
6. Aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM ONSENAL OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Onsenal tilheyrir flokki lyfja sem nefnist cyclo-oxygenasa-2 (COX-2) hemlar. Cyclo-oxygenasi-2 er ensím og magn þess eykst í bólgu og í frumum sem vaxa með óeðlilegum hætti. Onsenal hamlar gegn verkun COX-2, en frumur sem eru að skipta sér eru nærmar fyrir því. Afleiðing þess er sú að fruman deyr.

Onsenal er notað til að fækka sepum í meltingarvegi hjá sjúklingum með ættgengt kirtilsepager. Ættgengt kirtilsepager er erfðasjúkdómur og eru þá endaparmurinn og ristillinn þaktir mörgum sepum sem geta myndað krabbamein í ristli og endaparmi. Nota á Onsenal samhliða venjulegri meðferð við ættgengu kirtilsepageri, svo sem skurðaðgerð og eftirliti með speglun.

2. ÁÐUR EN BYRJAD ER AÐ NOTA ONSENAL

Ekki má nota Onsenal

- ef þú ert með ofnæmi fyrir einhverju innihaldsefni Onsenal
- ef þú hefur fengið ofnæmi fyrir lyfjaflokki sem nefnist „súlfónamíð“. Þar á meðal eru sum sýklalyf (Bactrim og Septra notuð samhliða súlfamethoxazoli og trimethoprimi), sem nota má við sýkingum.
- ef þú ert með maga- eða skeifugarnarsár, eða blæðingar í maga eða þörmum.
- ef þú hefur fengið nefsepa eða alvarlega nefslímubólgu eða ofnæmi, eftir notkun asetýlsalisýlsýru eða annarra bólgueyðandi gigtarlyfja, svo sem klæjandi útbrot í húð, þrota, öndunarerfiðleika eða sogkenndan andardrátt.
- ef þú ert kona á barneignaraldri nema notuð séu öflug getnaðarvarnarlyf.
- ef þú ert með barn á brjósti.
- ef þú ert með sáraristilbólgu eða Crohns sjúkdóm.
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm.
- ef þú ert með hjartabilun, staðfestan hjartasjúkdóm og/eða heilaæðasjúkdóm t.d ef þú hefur fengið hjartaáfall, heilablóðfall, skammvinnt blóðþurrðarkast eða stíflu í æðum til hjartans eða heilans
- ef þú hefur farið í skurðaðgerð til að losa stíflu eða hjáveituaðgerð
- eða ef þú hefur haft blóðrásartruflanir eða farið í æðaskurðaðgerð á fótum.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun ONSENAL

Sumir þurfa á sérstöku lækniseftirliti að halda þegar Onsenal er notað. Gætið þess að áður en byrjað er að nota Onsenal viti læknirinn af því:

- ef þú hefur áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómum svo sem háan blóðþrýsting, sykursýki, hækkað kólesteról eða ef þú reykir skaltu ræða það við lækninn hvort Onsenal meðferð henti þér
- ef þú hefur fengið maga- eða skeifugarnarsár eða blæðingar í maga eða þörmum.
- ef hjarta, lifur og nýru starfa ekki eðlilega hjá þér gæti læknirinn viljað hafa reglulegt eftirlit með þér
- ef þú ert með vökvæðun (svo sem bólgna ökkla eða fætur).
- ef hefur orðið fyrir vökvatapi, til dæmis vegna uppkasta eða niðurgangs, eða ef þú tekur þvagræsilyf
- ef þú hefur fengið alvarlegt ofnæmi eða alvarleg viðbrögð í húð vegna lyfja
- ef þú notar asetýlsalisýlsýru
- ef þú notar blóðþynningarlyf
- ef þú hefur óþol gegn ákveðnum sykurtegundum
- ef þú ert á sýklalyfjameðferð, þar sem Onsenal getur dulið hækkaðan líkamshita sem er merki um sýkingu
- ef þú ert eldri en 65 ára gæti læknirinn viljað hafa reglulegt eftirlit með þér

Eins og á við um önnur bólgæyðandi gigtarlyf sem ekki eru sterar (NSAID; t.d. íbúprófen eða díklófenak), getur lyfið valdið hækun á blóðþrýstingi. Læknirinn gæti því viljað hafa reglulegt eftirlit með blóðþrýstingi þínum.

Notkun annarra lyfja:

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Áður en byrjað er að nota Onsenal skal þess gætt að lækninum sé kunnugt um það ef þú notar:

- ACE-hemla eða angínótensín II viðtakablokka (notað við háum blóðþrýstingi og hjartabilun)
- Asetýlsalisýlsýru eða önnur bólgæyðandi lyf
- Ciklosporin og tacrolimus (notuð til að bæla ónæmiskerfið t.d. eftir líffæraflutning)
- Dextromethorphan (notað við hósta í kvefmixtúrur)
- Þvagræsilyf (notað til meðferðar á vökvæðun)
- Fluconazol (notað til meðferðar á sveppasýkingum)
- Litíum (notað til meðferðar á þunglyndi)
- Rifampicin (notað til meðferðar á bakteríusýkingum)
- Warfarin (notað til að þynna blóðið, svo ekki myndist tappar) eða önnur blóðþynningarlyf
- Önnur lyf við þunglyndi, svefntruflunum, háum blóðþrýstingi eða hjartsláttartruflunum
- Sefandi lyf (notað til meðferðar á sumum geðrænum sjúkdómum)
- Methotrexate (notað til meðferðar á iktsýki, sóra og hvítblæði)
- Carbamazepin (notað til meðferðar á flogaveiki/krömpum og sumum gerðum verkja eða þunglyndis)
- Barbitúrsýrulyf (notað til meðferðar á flogaveiki/krömpum og sumum svefnröskunum)

Taka má Onsenal með litlum skömmtum af asetýlsalisýlsýru (aspirin). Leitið ráða hjá lækni áður en lyfin eru tekin samtímis.

Ef ONSENAL er tekið með mat og drykk

Taka má Onsenal með eða án matar.

Meðganga og brjóstgjöf

Þungaðar konur og konur sem geta orðið þungaðar mega ekki nota Onsenal.

Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki taka Onsenal.

Akstur og notkun véla:

Þeir sem finna fyrir svima eða þreytu eftir að hafa notað Onsenal mega ekki stunda akstur eða nota vélar fyrir en ástandið er liðið hjá.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Onsenal

Onsenal inniheldur laktósa (sykurgerð). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. HVERNIG NOTA Á ONSENAL

Notið Onsenal alltaf nákvæmlega eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig nota á lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Venjulegur skammtur er 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Venjulega tekinn sem eitt 400 mg hylki tvisvar sinnum á sólarhring.

Ráðlagður hámarksskammtur á sólarhring er 800 mg.

Ef stærri skammtur ONSENAL en mælt er fyrir um er tekinn:

Ef of mörg hylki eru tekinn fyrir slysi skal segja læknum eða lyfjafræðingi frá því svo fljótt sem auðið er.

Ef gleymist að taka ONSENAL:

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Onsenal valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Aukaverkanirnar sem skráðar eru hér fyrir neðan komu fyrir hjá gigtarsjúklingum sem tóku lyf með sama virka efni og er í Onsenal:***Tafarlaust skal hætta að nota hylkin og segja lækni frá því***

- Ef þú ert með ofnæmi svo sem húðútbrot, þrota í andliti, blísturshljóð við öndun eða öndunarörðugleika
- Ef þú ert með hjartasjúkdóma s.s. verk fyrir brjósti
- Ef þú ert með lifrabólgu (einkennin geta verið ógleði, niðurgangur, gula (húðin og augnhvítan virðast gul)
- Ef þú ert með blöðrur í húðinni eða húðin tekur að flagna
- Ef þú er með mikinn magaverk eða einhver merki eru um blæðingar í maga eða þörmum, til dæmis svartar hægðir, blóðlitaðar hægðir eða blóðug uppköst

Algengar aukaverkanir, sem fleiri en 1 af hverjum 100 sjúklingum geta fundið fyrir, eru taldar upp hér á eftir.

- Vökvasöfnun með bjúg á ökklum, fótleggjum og/eða höndum
- Þvagfærasýking
- Kinnholubólga (stífla eða verkir í ennis- eða kinnholum), stíflað nef eða nefrennsli, særindi í hálsi, hósti, kvef, flensulík einkenni.
- Svimi, svefnerfiðleikar
- Magaverkur, niðurgangur, meltingartruflanir, vindverkir
- Útbrot, kláði
- Vöðvastífleiki
- Versnun ofnæmis

Sjaldgæfar aukaverkanir, sem fleiri en 1 af hverjum 1.000 sjúklingum geta fundið fyrir, eru taldar upp hér á eftir.

- Hjartabilun, hjartsláttarónot (finnur fyrir hjartslætti), hraður hjartsláttur
- Versnun á háþrýstingi
- Óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna á lifrarstarfsemi
- Óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna á nýrnastarfsemi
- Blóðleysi (breytingar á rauðum blóðfrumum sem geta valdið þreytu eða mæði)
- Kvíði, þunglyndi, þreyta, syfja, náladofi
- Of hátt kalíum í blóði, sem kemur fram í blóðprufum (getur valdið ógleði, þreytu, vöðvaslappleika eða hjartsláttarónotum)
- Skert sjón eða þokusýn, suð fyrir eyrum, verkir í munni og sár í munni
- Hægðatregða, ropi, magabólga (meltingartruflanir, magaverkir eða uppköst), versnun á maga-þarmabólgu
- Krampar í fótleggjum
- Versnandi útbrot með kláða (ofsakláði)

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir, sem fleiri en 1 af hverjum 10.000 sjúklingum geta fundið fyrir, eru taldar upp hér á eftir.

- Sár (blæðandi) í maga, vélinda eða þörmum; eða rof í þörmum (getur valdið magaverkjum, hita, ógleði, uppköstum, þarmastíflu), svartar eða blóðugar hægðir, vélindabólgu (getur valdið kyngingarörðugleikum), briskirtilsbólga (getur valdið magaverkjum)
- Fækkun hvítra blóðkorna (sem hjálpa til við að verja líkamann gegn sýkingum) og blóðflagna (eykur hættu á blæðingum og marblettum)
- Erfiðleikar við samhæfingu vöðvahreyfinga
- Rugl, breytingar á bragðskyni
- Aukið ljósnæmi húðar
- Hárlos

Greint hefur verið frá viðbótaraukaverkunum eftir notkun virka efnis Onsenal (notkun eftir markaðssetningu). Erfitt er að ákvarða tíðni þessarar aukaverkana en venjulega eru þær taldar vera mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 af hverjum 10.000 sjúklingum)

- Heilablæðing sem veldur dauðsfalli
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (þ.á m. lífshættulegt bráðaofnæmislost) sem getur valdið húðútbrotum, bjúg í andliti, vörum, tungu og halsi, hvæsandi andardrætti og öndunarerfiðleikum, kyngingarerfiðleikum
- Blæðingar í maga eða þörmum (getur valdið blóðugum hægðum eða uppköstum), bólga í þörmum eða ristli, ógleði.
- Alvarlegir sjúkdómar í húð s.s. Steven Johnsons heilkenni, skinnflagningsbólga, eitrunardreplos í húðþekju (getur valdið útbrotum, blöðrumyndun og flögnun húðar).
- Lifrabilun, lifrarskemmd og alvarleg lifrabólga (í sumum tilvikum banvæn og kröfðust í sumum tilvikum lifrafræðslu). Einkennin geta verið ógleði, niðurgangur, gula, gulnun húðar og augnhvítu, dökkt þvag, ljósar hægðir, blæðingarhneigð, kláði eða kuldahrollur
- Nýrnasjúkdómar (hugsanleg nýrnabilun, nýrnabólga)
- Blóótappar í lungnaæðum. Einkenni geta m.a. verið skyndileg mæði, mikill verkur við öndun eða að fólk hnígur niður
- Óreglulegur hjartsláttur
- Heilahimnubólga (bólga í himnunni í kringum heilann og mænuna)
- Ofskynjanir
- Versnun flogaveiki (hugsanlega tíðari og/eða alvarlegri krampar)
- Æðabólga (getur valdið hita, verkjum, fjólubláum útbrotum á húð)
- Stífla í slagæð eða bláæð í auga sem valdið getur sjónmissi að hluta til eða að öllu leyti, tárubólga, augnsýking (rauð augu), augnblæðing
- Fækkun rauðra og hvítra blóðkorna og blóðflagna (getur valdið þreytu, marblettum, tíðum blóðnössum og aukinni hættu á sýkingu)
- Verkur fyrir brjósti
- Skert lyktarskyn
- Litabreytingar í húð (marblettir), vöðvaverkir og slappleiki, liðverkir

- Tíðatruflanir
- Höfuðverkur, roði
- Lítið magn natríums í niðurstöðum blóðrannsókna (getur valdið lystarleysi, höfuðverk, ógleði, vöðvakrömpum og vöðvaslappleika)

Í klínískum rannsóknum þar sem Onsenal var tekið í allt að 3 ár til forvarnar á kirtilsepageri var greint frá eftirfarandi aukaverkunum (aukaverkanir merktar með stjörnu voru algengari í þessum rannsóknum en í gigtarrannsóknum):

Mjög algengar aukaverkanir (koma fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 sjúklingum):

- Háþrýstingur,* niðurgangur*

Algengar

- Hjartasjúkdómar: hjartaáfall,* hjartaöng (brjóstverkur)
- Magasjúkdómar: ógleði, brjóstsviði, sarpur (sjúkdómur í maga og þörmum sem getur verið sársaukafullur eða leitt til sýkingar), uppköst,* garnaertingarheilkenni (getur verið magaverkur, niðurgangur, meltingartruflanir, vindgangur)
- Nýrnasteinar (sem geta valdið maga- eða bakverk, blóði í þvagi), erfiðleikar við þvaglát, hækkað kreatínín (rannsóknarniðurstöður tengdar nýrnastarfsemi)
- Öndunarerfiðleikar
- Vöðvakrampar
- Bjúgur (vökvasöfnun sem getur valdið bólgu)
- Stækkaður eða bólginn blóðruhálskirtill, aukinn sértækur mótetfnavaki í blóðruhálskirtli (rannsóknir blóðsýna)
- Ýmsar tegundir sýkinga
- Þyngdaraukning

Sjaldgæfar

- Heilablæðing
- Hvikul hjartaöng (brjóstverkur), sjúkdómar í hjartalokum, hjartsláttaróregla eða kransæðasjúkdómar, eða stækkað hjarta
- Djúpæðasegamyndun (blóðtappi venjulega í fótleggjum sem geta valdið verkjum, bólgu eða roða í kálfa eða öndunarerfiðleikum), marblettir
- Sýking í maga (sem getur valdið eringu og sáramyndun í maga og þörmum), blæðing frá gyllinæð, tíðar hægðir, bólgur eða blæðandi gómar/munnangur
- Brot á neðri útlimum, sinarof eða bólga
- Ristill, sýking í húð, ónæmishúðbólga (þurr útbrot sem valda kláða)
- Augngrugg eða blæðing í auga sem veldur þokusýn eða skertri sjón, svimi vegna sjúkdóma í innra eyra, erfiðleikar við tal
- Svefnerfiðleikar, óhófleg þvaglát að næturlagi
- Fituhnúðar á húð eða annars staðar, hlaupbelgur (meinlausar bólgur á eða í kringum liði og sinar í höndum og fótum)
- Óeðlileg eða mikil blæðing úr leggöngum, tíðaverkir, verkir í brjóstum, blóðrur á eggjastokkum, einkenni tíðahvarfa
- Mikið magn natríums eða blóðrauða og lækkuð blóðkornaskil eða minna magn testósteróns í niðurstöðum blóðrannsókna
- Skert heyrn
- Breytingar á blóðkornafjölda

5. HVERNIG GEYMA Á ONSENAL

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Geymið hylkin ekki við hærri hita en 30°C.

Ekki skal nota hylkin eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni. Ef hylkin eru komin fram yfir síðasta notkunardag skal fara með þau í apótek sem mun sjá um örugga förgun þeirra.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur ONSENAL

- Virka efnið er celecoxib.
- Önnur innihaldsefni eru gelatína, mjólkursykurseinhýdrat, natríumlárylsúlfat, povidon K30, kroskarmellósnatríum, magnesíumsterat og litarefnið titantvíoxíð E171.
- Merkiblekið inniheldur meðal annars flögulakk, própýlenglykól, járnnoxíð E172 og Brilliant Blue FCF E 133.

Útlit Onsenal og pakkningastærðir

Hylkin eru hvít og merkt með „7767“ og „400“ með grænu bleki. Onsenal er pakkað í þynnur og er fáanlegt í öskjum með 10 eða 60 hylkjum.

Markaðsleyfishafi

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Bretland

Framleiðandi

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

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað.

Belgique / België / Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Pfizer HCP Corporation
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

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

Ελλάδα

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

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 (tollfjálst)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Österreich

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

Polska

Pfizer Polska Sp. 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

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur .

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi skv. ferli um „undantekningartilvik“.

Þetta þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu (EMA) endurskoðar árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfæra samantekt um eiginleika lyfsins eftir því sem þörf krefur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)

<http://www.ema.europa.eu/>. Þar eru líka tenglar á aðrar heimasíður um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi