

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onsenal 200 mg, kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 200 mg celekoksib.

Hjelpestoff: Laktosemonohydrat 49,8 mg.

For hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsler, harde.

Hvite, ugjennomsiktige kapsler med to gylne bånd merket 7767 og 200

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Onsenal er indisert til reduksjon av antall adenomatøse tarmpolypper i familiær adenomatøs polypose (FAP), som tillegg til kirurgi og videre endoskopisk overvåking (se pkt. 4.4).

Det er ikke påvist at risikoen for tarmkreft påvirkes av Onsenal-indusert reduksjon i polyppmengden (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Anbefalt peroral dose er to 200 mg kapsler to ganger daglig, tatt med mat (se pkt. 5.2).

Vanlig medisinsk behandling for FAP-pasienter skal fortsette under behandling med celekoksib.

Maksimal anbefalt daglig dose er 800 mg.

Nedsatt leverfunksjon: Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (serumalbumin 25-35 g/l), bør daglig anbefalt dose celekoksib reduseres med 50 % (se pkt. 4.3 og 5.2). Forsiktighet bør utvises siden man ikke har erfaring med doser høyere enn 200 mg hos slike pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon: Erfaring med celekoksib hos pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon er begrenset, derfor bør slike pasienter behandles med forsiktighet (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pediatrike pasienter: Erfaring med celekoksib hos pasienter med FAP som er under 18 år er begrenset til en enkelt pilotstudie i en svært liten populasjon. Pasientene i denne studien ble behandlet med celekoksib i doser opp til 16 mg/kg daglig, noe som tilsvarer den anbefalte dosen ved FAP for voksne på 800 mg daglig (se pkt. 5.1).

Langsom metabolismering via CYP2C9: Celekoksib skal gis med forsiktighet til pasienter som, på basis av genotyping eller tidligere erfaring med andre CYP2C9-substrater, har kjent eller mistenkt langsom metabolismering via CYP2C9, ettersom risikoen for doseavhengige bivirkninger er økt.

Pasienter med CYP2C9*3 allelet, og spesielt pasienter med CYP2C9*3*3 homozygot genotype, eksponeres muligens for høyere nivåer av celekoksib enn det som er undersøkt med hensyn på sikkerhet i kliniske studier. Risikoen for høy eksponering for celekoksib hos de som har langsom metabolismering bør derfor vurderes grundig ved behandling av FAP-pasienter. Det bør vurderes å begynne behandling med redusert dose (se pkt. 5.2).

Eldre: Dose for eldre pasienter med FAP er ikke fastslått. Særlig forsiktighet må utvises hos slike pasienter (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene (se pkt. 6.1).
- Kjent overfølsomhet for sulfonamider.
- Aktivt magesår eller gastrointestinal (GI) blødning.
- Pasienter som tidligere har fått astmaanfall, akutt rhinitt, nasale polypper, angioneurotisk ødem, urtikaria eller andre allergilignende reaksjoner etter å ha tatt acetylsalisylsyre eller ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) inklusive selektive COX-2 (cyklooksigenase-2) hemmere.
- Graviditet og kvinner i fertil alder som ikke bruker sikker prevensjon (Se pkt. 4.5, 4.6 og 5.3).
- Amming (se pkt. 4.6 og 5.3).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (serumalbumin < 25 g/L eller Child-Pugh score ≥ 10) (klasse C).
- Pasienter med nedsatt nyrefunksjon med estimert kreatininclearance < 30 ml/min.
- Inflammatorisk tarmsykdom.
- Hjertesvikt (NYHA II-IV).
- Etablert iskemisk hjertesykdom, perifer arteriesykdom og/eller cerebrovaskulær sykdom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Behandling med celekoksib ved FAP er undersøkt ved behandling i inntil 6 måneder og har ikke vært vist å redusere risikoen for gastrointestinal eller annen form for kreft eller behov for kirurgi. Den vanlige behandlingen av pasienter med FAP bør derfor ikke endres på grunn av samtidig administrering av celekoksib. Især bør frekvens av rutinemessig endoskopisk undersøkelse ikke reduseres og FAP-relatert kirurgi bør ikke utsettes.

Gastrointestinale sykdommer

Øvre gastrointestinale komplikasjoner (perforasjoner, sår eller blødninger (PUBs)), noen med fatalt utfall, har forekommet hos pasienter som ble behandlet med celekoksib. Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med høyest risiko for å utvikle gastrointestinale komplikasjoner med NSAIDs; eldre, pasienter som bruker andre NSAIDs eller acetylsalisylsyre samtidig, eller pasienter som tidligere har hatt gastrointestinal sykdom, som sår eller GI-blødning.

Det er en ytterligere økt risiko for gastrointestinale bivirkninger (gastrointestinal sår dannelse eller andre gastrointestinale komplikasjoner) hvis celekoksib tas samtidig med acetylsalisylsyre (også ved lave doser). I kliniske langtidsstudier er det ikke påvist signifikant forskjell i GI-sikkerhet mellom selektive COX-2-hemmere + acetylsalisylsyre og NSAIDs + acetylsalisylsyre (se pkt. 5.1). Samtidig bruk av celekoksib og ett non-ASA NSAID bør unngås.

FAP-pasienter med ileorektal anastomose eller ileo pouch- anal anastomose kan utvikle anastomoseulcerasjoner. Dersom det foreligger en anastomose med ulcerasjon skal pasienten ikke ha samtidig behandling med antikoagulasjonsmidler eller acetylsalisylsyre.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer/ Kardiovaskulære sykdommer

Økt antall alvorlige kardiovaskulære hendelser, hovedsakelig hjerteinfarkt, er observert i en placebo-kontrollert langtidsstudie hos personer med sporadisk adenomatøse polypper som ble behandlet med celekoksib 200 mg to ganger daglig og 400 mg to ganger daglig sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1).

Da den kardiovaskulære risikoen av celekoksib var økt med en dose på 400 mg to ganger daglig i APC-studien (pkt. 5.1), skal FAP-pasienters respons på celekoksib undersøkes jevnlig for å unngå unødvendig eksponering hos FAP-pasienter som ikke har effekt av celekoksib (pkt. 4.2, 4.3, 4.8 og 5.1).

Pasienter med vesentlige risikofaktorer for kardiovaskulære hendelser (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking) skal kun behandles med celekoksib etter nøye vurdering (se 5.1).

På grunn av manglende platehemmende effekt erstatter ikke COX-2 selektive hemmere acetylsalisylsyre som profylakse mot kardiovaskulær tromboembolisk sykdom. Platehemmende behandling skal derfor ikke avsluttes (se pkt. 5.1).

Som for andre legemidler som hemmer prostaglandinsyntesen er væskeretensjon og ødem observert hos pasienter som tar celekoksib. Celekoksib bør derfor brukes med forsiktighet av pasienter med tidligere hjertesvikt, venstre ventrikkeldysfunksjon eller hypertensjon og hos pasienter med preeksisterende ødem uavhengig av årsak, ettersom prostaglandinhemming kan medføre forverring av nyrefunksjon og væskeretensjon. Forsiktighet er også nødvendig hos pasienter som tar diuretika eller som på annen måte har risiko for hypovolemi.

Som for alle NSAIDs kan celekoksib føre til hypertensjon eller forverring av eksisterende hypertensjon noe som kan bidra til økt insidens av kardiovaskulære hendelser. Av den grunn skal blodtrykk monitoreres nøye i oppstarten av behandlingen og under pågående behandling med celekoksib.

Særsilt forsiktighet og oppfølging er nødvendig dersom behandling er påkrevd hos eldre pasienter med mild til moderat hjertedysfunksjon. Ettersom nedsatt nyre- eller leverfunksjon, og spesielt kardial dysfunksjon, er mer sannsynlig hos eldre, må adekvat medisinsk monitorering opprettholdes.

Sykdommer i nyre og lever

NSAIDs, inklusive celekoksib, kan forårsake renal toksisitet. Kliniske studier med celekoksib har vist effekter på nyrene tilsvarende det som er sett med sammenliknende NSAIDs. Pasientene som har størst risiko for nyretoksisitet er de som har nedsatt nyrefunksjon, hjertesvikt, leverdysfunksjon og eldre. Slike pasienter må monitoreres grundig under behandling med celekoksib.

Erfaring med celekoksib hos pasienter med mild eller moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon er begrenset. Derfor bør slike pasienter behandles med forsiktighet. (Se pkt. 4.2 og 5.2).

Dersom pasientens funksjon i noen av organsystemene beskrevet ovenfor forverres under behandlingen, skal nødvendige tiltak iverksettes, og seponering av behandlingen med celekoksib skal vurderes.

Hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner, noen fatale, inklusive eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, er rapportert svært sjelden i sammenheng med bruk av celekoksib (se pkt. 4.8). Pasienter synes å ha høyest risiko for disse reaksjonene tidlig i behandlingsperioden; de fleste tilfellene oppstår i løpet av den første behandlingsmåned. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (anafylakse og angioødem) er rapportert hos pasienter som har fått celekoksib (se pkt. 4.8). Pasienter med kjent sulfonamidallergi eller annen legemiddelallergi kan ha større risiko for alvorlige hudreaksjoner eller overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.3). Celekoksib skal seponeres ved første tegn til hudutslett, mukosale lesjoner eller andre tegn til overfølsomhet.

Annet

Pasienter som det er kjent at har en langsom metabolisering via CYP2C9 bør behandles med forsiktighet (se pkt. 5.2).

Celekoksib kan maskere feber og andre tegn på inflammasjon.

Hos pasienter som samtidig behandles med warfarin, har tilfeller av alvorlig blødning vært rapportert. Forsiktighet bør derfor utvises ved kombinasjon av celekoksib med warfarin og andre perorale antikoagulantia (se pkt. 4.5).

Onsenal 200 mg kapsler inneholder laktose (49,8 mg). Pasienter med sjeldne arvelige lidelser som galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (the Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon skal ikke ta dette preparatet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Flertallet av interaksjonsstudiene har blitt utført med celekoksibdoser på 200 mg to ganger daglig (som for osteoartritt/reumatoid artritt). En mer uttalt effekt på 400 mg to ganger daglig kan derfor ikke utelukkes.

Antikoagulerende aktivitet bør monitoreres hos pasienter som tar warfarin eller andre antikoagulantia, spesielt i de første dagene etter initiering eller endring av celekoksibdosen, siden disse pasientene har en økt risiko for blødningskomplikasjoner. Hos pasienter som får perorale antikoagulantia skal protrombintid INR monitoreres nøye. Blødningstilfeller assosiert med økt protrombintid er rapportert hos artrittpasienter (hovedsakelig eldre) som fikk celekoksib samtidig med warfarin, enkelte med fatal utgang (se pkt. 4.4).

NSAIDs kan redusere effekten av diuretika og antihypertensiva. Som for NSAIDs, kan risikoen for akutt nyreinsuffisiens, som vanligvis er reversibel, øke hos noen pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f.eks. dehydrerte pasienter eller eldre) når ACE-hemmere eller angiotensin-II-reseptor antagonister kombineres med NSAIDs, inklusive celekoksib. Kombinasjonen skal derfor gis med forsiktighet, spesielt til eldre. Pasientene skal være tilstrekkelig hydrert og det skal vurderes om nyrefunksjonen skal monitoreres etter initiering av samtidig behandling med celekoksib og ACE-hemmere eller angiotensin-II-reseptor antagonister. Denne vurderingen skal foretas jevnlig under behandlingen.

I en 28 dagers klinisk studie hos pasienter med lisinopril-kontrollert stadium I og II hypertensjon ga administrasjon av celekoksib 200 mg to ganger daglig ingen klinisk signifikante økninger i døgnmiddelverdien for systolisk eller diastolisk blodtrykk sammenlignet med placebobehandling. Registreringen ble foretatt med 24-timers ambulatorisk blodtrykksmonitorering. Blant pasienter behandlet med celekoksib 200 mg to ganger daglig ble 48 % vurdert som ikke-responderende til lisinopril ved siste sykehusbesøk (definert enten som diastolisk blodtrykk > 90 mmHg eller blodtrykksøkning mer enn 10 % sammenlignet med utgangsverdi, begge målt med mansjett), sammenliknet med 27 % av pasientene behandlet med placebo. Forskjellen var statistisk signifikant.

Samtidig administrasjon av NSAIDs og ciklosporin D-derivater eller tacrolimus har vært mistenkt å øke den nefrotoksiske effekten av ciklosporin og tacrolimus. Nyrefunksjon bør følges når celekoksib kombineres med slike legemidler.

Celekoksib kan tas sammen med lavdose acetylsalisylsyre, men er intet substitutt for acetylsalisylsyre som kardiovaskulær profylakse. Som for andre NSAIDs er det sett en forhøyet risiko for gastrointestinale sår eller andre gastrointestinale komplikasjoner ved samtidig bruk av lavdose acetylsalisylsyre sammenlignet med bruk av celekoksib alene (se pkt. 5.1).

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekt av celekoksib på andre legemidler

Celekoksib er en svak hemmer av CYP2D6. Ved celekoksib-behandling økte gjennomsnittlig plasmakonsentrasjonen av CYP2D6-substratet dekstrometorfan med 136%. Plasmakonsentrasjoner av legemidler som er substrater for dette enzymet kan økes ved samtidig behandling med celekoksib. Eksempler på legemidler som metaboliseres via CYP2D6 er antidepressiva (trisykliske og SSRI'er), neuroleptika, antiarytmika, etc. Det kan være nødvendig å redusere dosen av individuelt dose-titrerte CYP2D6-substrater når behandling med celekoksib initieres, eller å øke dosen ved seponering av celekoksib.

In vitro studier har vist et visst potensiale for celekoksib til å hemme CYP2C19-katalysert metabolisme. Den kliniske signifikans av disse *in vitro* funnene er ukjent. Eksempler på legemidler som metaboliseres via CYP2C19 er diazepam, citalopram og imipramin.

I en interaksjonsstudie hadde celekoksib ingen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken for p-piller (1 mg noretisteron / 35 mikrogram etinyløstradiol).

Celekoksib påvirker ikke farmakokinetikken for tolbutamid (et CYP2C9-substrat), eller glibenklamid i klinisk relevant grad.

Hos pasienter med revmatoid artritt hadde celekoksib ingen statistisk signifikant effekt på farmakokinetikken (plasma eller renal clearance) for metotreksat (i revmatologiske doser). Imidlertid bør adekvat monitorering av metotreksatrelatert toksisitet vurderes når disse legemidlene brukes i kombinasjon.

Hos friske personer ga samtidig administrering av celekoksib 200 mg to ganger daglig og 450 mg litium to ganger daglig en gjennomsnittlig økning av C_{max} for litium på 16 % og 18 % økning av AUC. Pasienter som behandles med litium bør derfor kontrolleres nøye når celekoksib introduseres eller seponeres.

Effekt av andre legemidler på celekoksib

Hos individer som har en langsom metabolisme av CYP2C9 hvor man ser forhøyet systemisk eksponering for celekoksib, kan samtidig behandling med CYP2C9-hemmere (f.eks. flukonazol, amiodaron) gi ytterligere økning i eksponering for celekoksib. Slike kombinasjoner bør unngås hos personer med langsom CYP2C9-metabolisering (se pkt 4.2 og 5.2).

Siden celekoksib hovedsakelig metaboliseres via CYP2C9, bør det brukes halvparten av anbefalte dose hos pasienter som også tar flukonazol. Samtidig bruk av en enkeltdose på 200 mg celekoksib og 200 mg en gang daglig med flukonazol, en potent CYP2C9-hemmer, resulterte i en gjennomsnittlig økning av C_{max} av celekoksib på 60 % og i AUC på 130 % (tilsvarende studier har ikke blitt utført med amiodaron eller andre kjente CYP2C9-hemmere). Samtidig bruk av induktorer av CYP2C9, slik som rifampicin, carbamazepin og barbiturater, kan redusere plasmakonsentrasjonen av celekoksib.

4.6 Graviditet og amming

Det foreligger ingen kliniske data på bruk av celekoksib hos gravide kvinner. Dyrestudier (rotter og kaniner) har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 4.3 og 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Celekoksib kan, i likhet med andre legemidler som hemmer prostaglandinsyntesen, forårsake svekkede rier og prematur lukking av ductus arteriosus i siste trimester.

Celekoksib er kontraindisert til gravide kvinner og kvinner med mulighet for å bli gravide dersom de ikke bruker et effektivt prevensjonsmiddel (se pkt. 4.3). Dersom en kvinne blir gravid under behandling, skal celekoksib seponeres.

Celekoksib utskilles i melk hos diegivende rotter i konsentrasjoner tilsvarende de i plasma. Administrasjon av celekoksib hos en begrenset antall ammende kvinner har vist svært lav utskillelse av celekoksib i morsmelk. Kvinner som tar celekoksib skal ikke amme.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke utført studier av effekt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter som opplever svimmelhet, vertigo eller trøtthet ved bruk av celekoksib, skal imidlertid unngå å kjøre eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er listet etter organklassesystem og rangert etter frekvens i **Tabell 1**, som reflekterer data fra følgende kilder:

- Bivirkninger rapportert hos osteoartrittpasienter og pasienter med revmatoid artritt med insidens høyere enn 0,01 % og større enn det som er rapportert for placebo i løpet av 12 kontrollerte studier med varighet opp til 12 uker mot placebo eller aktiv substans. Daglige doser har vært fra 100 mg opp til 800 mg celekoksib. I tilleggsstudier der det er sammenliknet med ikke-selektive NSAIDs, har omtrent 7400 artrittpasienter blitt behandlet med celekoksib i daglige doser på opp til 800 mg, inklusive omtrent 2300 pasienter som har blitt behandlet i 1 år eller mer. Bivirkningene som er sett med celekoksib i disse tilleggsstudiene er tilsvarende de for pasienter med osteoartritt og revmatoid artritt, listet i tabell 1.
- Spontant rapporterte bivirkninger fra sikkerhetsovervåkning etter markedsføring i løpet av en periode der et estimert antall på > 70 millioner pasienter har blitt behandlet med celekoksib (ulike doser, varighet av behandling og indikasjoner). Frekvensen av disse bivirkningene kan ikke beregnes på en pålitelig måte ettersom ikke alle bivirkninger blir rapportert til innehaver av markedsføringstillatelsen og inkludert i sikkerhetsdatabasen.

TABELL 1	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	Frekvens ikke kjent (Erfaring etter markedsføring) ¹
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Sinusitt, øvre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi	Leukopeni, trombocytopeni	Pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Allergiforverring			Alvorlige allergiske reaksjoner, anafylaktisk sjokk, anafylaksi
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet	Angst, depresjon, trøtthet	Forvirring	Hallusinasjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyperkalemi		
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, hypertoni	Parestesi, søvnighet	Ataksi, smaksforandring	Hodepine, forverret epilepsi, aseptisk meningitt, ageusi, anosmi, fatal intrakranial blødning
Øyesykdommer		Tåkesyn		Konjunktivitt, okulær blødning, okklusjon i retinal-arterie eller -vene
Sykdommer i øre og labyrint		Tinnitus		Nedsatt hørsel

Hjertesykdommer		Hjertesvikt, palpitasjoner takykardi	Hjerteinfarkt ²	Arytmi
Karsykdommer		Hypertensjon, forverring av hypertensjon		Rødme, vaskulitt, pulmonal embolisme
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Faryngitt, rhinitt, hoste	Dyspné		Bronkospasme
Gastrointestinale sykdommer	Abdominale smerter, diaré, dyspepsi, flatulens	Forstoppelse, raping, gastritt, stomatitt, brekninger, forverring av gastrointestinal inflammasjon	Duodenal, ventrikkel, øsofageal, intestinal og kolon-sår dannelse, dysfagi, intestinal perforasjon, øsofagitt, melena, pankreatitt	Kvalme, akutt pankreatitt, gastro-intestinal blødning, kolitt/forverret kolitt
Sykdommer i lever og galleveier		Unormal leverfunksjon, økning i aspartat-amino-transferase (ASAT) og alanin-amino-transferase (ALAT)	Forhøyelse av leverenzzymer	Hepatitt, leversvikt, gulsott
Hud- og underhudssykdommer	Utslett, kløe	Urtikaria	Alopeci, fotosensitivitet	Ekkymose, bulløs erupsjon, eksfoliativ dermatitt, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Leggkramper		Artralgi, myositt
Sykdommer i nyre og urinveier		Økning i kreatinin, økning i urinstoff (BUN)		Akutt nyresvikt, interstitiell nefritt hyponatremi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				Menstruasjonsforstyrrelser

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Influensaliknende symptomer, perifert ødem/væskeretensjon			Brystsmerter
<p>¹ Bivirkninger som er spontant rapportert til sikkerhetsovervåkningsdatabasen i løpet av en periode hvor et estimert antall på > 70 millioner pasienter ble behandlet med celekoksib (forskjellige doser, varighet og indikasjoner). Som et resultat kan man ikke bestemme frekvensen av disse bivirkningene på en pålitelig måte. Bivirkninger som er listet for populasjonen fra etter markedsføring er kun de som ikke allerede var oppført etter artrittstudien (tabell 1) eller polypp-prevensjonsstudien (tabell 2).</p> <p>² I en samlet analyse av 20 placebo-kontrollerte studier med varighet lengre enn 2 uker opp til 1 år hos pasienter med OA og RA, var overhyppigheten av myokardinfarkt hos pasienter behandlet med celecoxib 200 eller 400 mg daglig i forhold til placebo lik 0,7 tilfeller per 1000 pasienter (sjelden), og det var ingen overhyppighet av slag.</p>				

De øvrige bivirkningene listet etter organklassesystem og rangert etter frekvens i **Tabell 2** er rapportert med insidensrate høyere enn placebo hos pasienter behandlet med celekoksib 400 mg til 800 mg daglig i langtidsstudier for polypp-prevensjon med varighet opp til 3 år (APC- og PreSAP-studiene, se pkt 5.1, Farmakodynamiske egenskaper: kardiovaskulær sikkerhet – forebygging av sporadiske kolorektale adenomer).

TABELL 2	Svært vanlige (>1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Øreinfeksjon, soppinfeksjon (soppinfeksjonene var i hovedsak ikke systemiske)	Helicobacterinfeksjon, herpes zoster, erysipelas, infeksjon i sår, gingival infeksjon, labyrintitt, bakterieinfeksjon
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			Lipom
Psykiatriske lidelser			Søvnforstyrrelse
Nevrologiske sykdommer			Cerebralt infarkt
Øyesykdommer			Fremmedlegemer i glasslegemet, konjunktival blødning
Sykdommer i øre- og labyrint			Hypoakusi
Hjertesykdommer		Angina pectoris, myokardinfarkt	Ustabil angina, defekt i aortaklaffer, aterosklerose i koronararterie, sinusbradykardi, ventrikulær hypertrofi
Karsykdommer	Hypertensjon*		Dyp venetrombose, hematom
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné	Dysfoni

Gastrointestinale sykdommer	Diaré*	Kvalme, gastroøsofageal reflukssykdom, divertikkel, oppkast*, dysfagi, irritabel tarm-syndrom	Blødning i hemoroider, hyppige avføringer, munnsår, stomatitt
Hud- og underhudssykdommer			Allergisk dermatitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelspasmer	Ganglion
Sykdommer i nyre og urinveier		Nyresten, økning i blodkreatinin	Nokturi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Godartet prostatahyperplasi, prostatitt, økning i prostataspesifikt antigen	Vaginalblødning, ømme bryster, dysmenoré, ovarialcyste, menopausale symptomer
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Ødem	
Undersøkelser		Vektøkning	Økning i blodnivåer: kalium, natrium, hemoglobin: Reduserte blodnivåer: hematokritt, testosteron
Skade, forgiftning, prosedyrer			Fotfraktur, fraktur i ben, epikondylitt, ruptur av sene, fraktur
Hypertensjon, oppkast og diaré er inkludert i Tabell 2 fordi de har blitt rapportert mer frekvent i disse studiene, som var av 3 års varighet, sammenliknet med Tabell 1, som inkluderer bivirkninger fra studier av 12 ukers varighet.			

I endelige data (bedømt) fra APC-studien hos pasienter behandlet med celekoksib 800 mg daglig i opp til 3 år var overhyppigheten, i forhold til placebo, av myokardinfarkt 11 tilfeller per 1000 pasienter (vanlig) og 5 tilfeller per 1000 pasienter for slag (mindre vanlig, type slag ikke differensiert).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen klinisk erfaring med overdose i kliniske studier. Enkelt doser på opp til 1200 mg og gjentatte doser på opp til 1200 mg to ganger daglig er administrert til friske personer i ni dager uten at dette har gitt klinisk signifikante bivirkninger. I tilfelle av mistenkt overdose bør egnet støttende medisinsk behandling gis, f.eks. mageskylling, klinisk overvåking og, om nødvendig, symptomatisk behandling. Dialyse gir sannsynligvis ingen effektiv fjerning av legemiddelet grunnet høy proteinbinding.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastisk, ATC-kode L01XX33.

Celekoksib er et diaryl-substituert pyrasol, kjemisk likt andre ikke-arylaminsulfonamider (f.eks. tiazider, furosemid) men er forskjellig fra arylaminsulfonamider (f.eks. sulfametoksazol og andre sulfonamidantibiotika).

Celekoksib er en peroral selektiv cyclooxygenase-2 (COX-2) hemmer. Ingen statistisk signifikant inhibering av COX-1 (målt som *ex vivo* inhibering av tromboxan B₂ [TxB₂]) dannelse) ble observert hos friske frivillige ved terapeutisk dose for FAP på 400 mg to ganger daglig.

Cyklooksygenase er ansvarlig for dannelsen av prostaglandiner. To isoformer, COX-1 og COX-2, er identifisert. COX-2 er isoformen av enzymet som er vist å bli induisert av proinflammatoriske stimuli, og er postulert å være hovedansvarlig for syntesen av prostanoidmediatorer for smerte, inflammasjon og feber. Forhøyede nivåer av COX-2 finnes i mange premaligne lesjoner (slik som adenomatøse kolorektale polypper) og epiteliale cancere. Familiær adenomatøs polypose (FAP) er en genetisk sykdom som skyldes en autosomal dominant genetisk endring av et tumorsuppressorgen, adenomatøs polypose coli (APC) genet. Polypper med APC-mutasjoner viser økt ekspresjon av COX-2, og ubehandlet vil disse polyppene fortsette å dannes og forstørres i colon eller rektum og resultere i en tilnærmet 100 % risiko for å utvikle kolorektalcancer. COX-2 er også involvert i ovulasjon, implantasjon og lukking av ductus arteriosus, regulering av nyrefunksjonen og funksjoner i sentralnervesystemet (feberinduksjon, smerteopppfattelse og kognitiv funksjon). Det kan også ha en rolle ved sårtilheling. COX-2 er påvist i vev omkring magesår hos menneske, men dets relevans for sårtilheling er ikke klarlagt.

Forskjellen i effekt på plateaggregering mellom enkelte COX-1 hemmende NSAIDs og COX-2 selektive hemmere, kan være av klinisk betydning hos pasienter med risiko for tromboemboliske hendelser. COX-2 hemmere reduserer dannelsen av systemisk (og derfor muligens endotelial) prostacyclin uten å påvirke tromboksen i blodplatene.

En doseavhengig effekt på TxB₂ dannelse er observert etter høye doser celekoksib. Imidlertid hadde celekoksib ingen effekt på plateaggregering og blødningstid sammenliknet med placebo ved gjentatt dosering med 600 mg to ganger daglig hos friske frivillige.

Eksperimentelle studier viser at virkningsmekanismen(e) for celekoksib med hensyn til reduksjon av tumormasse kan relateres til induksjon av apoptose og hemming av angiogenese. Hemming av COX-2 har muligens betydning for tumorens levedyktighet som er urelatert til inflammasjonen.

Celekoksib hemmer dannelse av tumorer i prekliniske modeller for koloncancer med COX-2-overekspressjon, enten den er induisert ved kjemisk (rotte AOM-modell) eller genetisk (MIN-musemodell) mutasjon.

Det har blitt vist at celekoksib reduserer antall og størrelse av adenomatøse kolorektale polypper. En randomisert dobbeltblind placebokontrollert studie ble utført på 83 pasienter med FAP. Studiepopulasjonen inkluderte 58 pasienter med en foregående delvis eller fullstendig kolektomi og 25 pasienter med intakt kolon. Tretten pasienter hadde en svekket FAP-fenotype. Gjennomsnittlig reduksjon i antall kolorektale polypper etter seks måneder behandling var 28 % (SD ± 24 %) for celekoksib 400 mg to ganger daglig, som var statistisk overlegent placebo (snitt 5 %, SD ± 16 %). En markert reduksjon i duodenal adenomområdet ble også sett sammenliknet med placebo (14,5 % celekoksib 400 mg to ganger daglig versus 1,4 % placebo), som imidlertid ikke var statistisk signifikant.

Pilotstudie hos juvenile FAP-pasienter: Totalt 18 barn i alderen 10 til 14 år som hadde genotype eller fenotype positiv for FAP ble behandlet med celekoksib 4 mg/kg/dag (4 pasienter, sammenliknet med 2 pasienter som fikk placebo), celekoksib 8 mg/kg/dag (4 pasienter, sammenliknet med 2 pasienter som fikk placebo), eller celekoksib 16 mg/kg/dag (4 pasienter, sammenliknet med 2 pasienter som fikk placebo). Resultatet viste en statistisk signifikant reduksjon i mengde polypper i alle behandlingsgruppene som fikk celekoksib sammenliknet med de korresponderende placebogruppene. Den største reduksjonen ble sett hos pasienter behandlet med celekoksib 16 mg/kg/dag, som tilsvarer den anbefalte dosen ved FAP på 800 mg daglig til voksne. Sikkerhetsdata ble gjennomgått i detalj av en "Data Safety Monitoring Committee" som konkluderte med at celekoksib 16 mg/kg/dag var en trygg dose å anbefale for ytterligere studier hos unge FAP-pasienter.

Langtids kardiovaskulær toksisitet hos barn som bruker celekoksib er ikke undersøkt, og det er ikke kjent om langtidsrisiko er tilsvarende det som er sett hos voksne eksponert for celekoksib eller andre COX-2-selektive og ikke-selektive NSAIDs (se pkt. 4.4, kardiovaskulære effekter).

Kardiovaskulær sikkerhet – Langtidsstudier som involverer pasienter med sporadiske adenomatøse polypper: Det har blitt utført to studier med celekoksib som involverer pasienter med sporadiske adenomatøse polypper, APC-studien (Adenoma Prevention with Celekoksib) og PreSAP-studien (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). I APC-studien var det en doserelatert økning i det kombinerte endepunktet kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller slag (ut fra bedømmelse) med celekoksib sammenliknet med placebo over 3 års behandling. I preSAP-studien ble det ikke vist statistisk signifikant økning i risiko for tilsvarende kombinerte endepunkt.

I APC-studien var den relative risikoen sammenliknet med placebo for det kombinerte endepunktet (ut fra bedømmelse) for kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller slag henholdsvis 3,4 (95 % KI 1,4 – 8,5) med celekoksib 400 mg to ganger daglig og 2,8 (95 % KI 1,1 – 7,2) med celekoksib 200 mg to ganger daglig. Kumulative tall for dette kombinerte endepunktet over 3 år var henholdsvis 3,0 % (20/671 pasienter) og 2,5 % (17/685 pasienter), sammenliknet med 0,9 % (6/679 pasienter) for placebo. Økning for celekoksib i begge dosegrupper versus placebo var i hovedsak forårsaket i økt insidens av myokardinfarkt.

I PreSAP-studien var den relative risikoen sammenliknet med placebo for det kombinerte endepunktet (ut fra bedømmelse) 1,2 (95 % KI 0,6 – 2,4) med celekoksib 400 mg en gang daglig, sammenliknet med placebo. Kumulative tall for dette kombinerte endepunktet over 3 år var henholdsvis 2,3 % (21/933 pasienter) og 1,9 % (12/628 pasienter). Insidensen av myokardinfarkt (ut fra bedømmelse) var 1,0 % (9/933 pasienter) med celekoksib 400 mg en gang daglig og 0,6 % (4/628 pasienter) med placebo.

Data fra en tredje langtidsstudie, ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), viste ikke noen signifikant økning i kardiovaskulær risiko med celekoksib 200 mg to ganger daglig sammenliknet med placebo. Den relative risikoen sammenliknet med placebo for tilsvarende kombinerte endepunkt (CV-død, MI, slag) var 1,14 (95 % KI 0,61 – 2,12) med celekoksib 200 mg to ganger daglig. Insidensen av myokardinfarkt var 1,1 % (8/717 pasienter) med celekoksib 200 mg daglig og 1,2 % (13/1070 pasienter) med placebo.

Data fra samlet analyse av kontrollerte randomiserte studier tyder på at kardiovaskulær risiko kan assosieres med bruken av celekoksib sammenliknet med placebo, med evidens for forskjell i risiko basert på celekoksibdose.

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag.

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Celekoksib absorberes godt, og maksimal plasmakonsentrasjon nås etter 2 - 3 timer. Dosering med mat (fettrik kost) forsinker absorpsjonen med ca. en time med en økning i total absorpsjon (AUC) på 10 til 20 %.

Celekoksib elimineres hovedsakelig via metabolisme. Mindre enn 1 % av dosen utskilles uforandret i urin. Den inter-individuelle variasjon ved eksponering for celekoksib er omlag 10-fold. Celekoksib viser dose- og tidsuavhengig farmakokinetikk i det terapeutiske doseringsområdet.

Plasmaproteinbinding er ca. 97 % ved terapeutiske plasmakonsentrasjoner, og celekoksib bindes ikke fortrinnsvis til erytrocytter. Halveringstiden er 8 -12 timer. Steady state plasmakonsentrasjoner nås

innen 5 dagers behandling. Kun modersubstansen er farmakologisk aktiv. De viktigste sirkulerende metabolittene har ingen detekterbar hemmende aktivitet på COX-1 eller COX-2.

Metabolisme av celekoksib medieres i hovedsak via cytokrom P450 CYP2C9. Tre metabolitter, inaktive som COX-1- eller COX-2-hemmere, har blitt identifisert i humant plasma, dvs. en primær alkohol, den korresponderende karboksylsyren og dens glukurondikonjugat. Cytokrom P450 CYP2C9-aktivitet er redusert hos individer som har genetisk polymorfisme som fører til redusert enzymaktivitet, slik som homozygote for CYP2C9*3-polymorfismen.

I en farmakokinetisk studie med celekoksib 200 mg administrert en gang daglig til friske frivillige som var genotypet som enten CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 eller CYP2C9*3/*3 var median C_{max} og AUC 0-24 for celekoksib på dag 7 henholdsvis omtrent 4 ganger og 7 ganger høyere hos de som var genotypet som CYP2C9*3/*3 sammenliknet med de to andre genotypene. I tre separate enkeltdosestudier som involverte totalt 5 personer som var genotypet til CYP2C9*3/*3, økte AUC 0-24 etter enkeltdose med ca 3 ganger sammenliknet med personer med normal metabolisme. Det er estimert at frekvens av homozygot *3/*3-genotype er 0,3 – 1,0 % blant ulike etniske grupper.

Pasienter med kjent eller antatt langsom metabolisering basert på tidligere erfaringer med andre CYP2C9-substrater, må gis celekoksib med forsiktighet (se pkt. 4.2).

Det ble ikke funnet noen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetiske parametre for celekoksib mellom afro-amerikanere og kaukasiere. Plasmakonsentrasjonen for celekoksib er omtrent 100 % forhøyet hos eldre kvinner (>65 år).

Sammenliknet med personer med normal leverfunksjon, hadde pasienter med mild nedsatt leverfunksjon en gjennomsnittlig økning av C_{max} på 53 % og i AUC på 26 % av celekoksib. Ved dosering på 200 mg daglig var korresponderende verdier hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon henholdsvis 41 % og 146 %. Den metabolske kapasiteten hos pasienter med mild til moderat leversvikt var best korrelert til albuminverdiene. Hos FAP-pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (serumalbumin 25-35 g/L) bør den anbefalte dosen reduseres med 50 %.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (serumalbumin < 25 g/L) er ikke studert og celekoksib er kontraindisert for denne pasientgruppen.

Celekoksibs farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, men er trolig ikke markert forandret hos disse pasientene siden det i hovedsak elimineres ved hepatisk metabolisme. Det er liten erfaring med celekoksib til pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og forsiktighet anbefales derfor ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon er en kontraindikasjon for bruk.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Konvensjonelle embryo-føtale toksisitetstudier viste en doseavhengig forekomst av diafragmabrokk hos rottefostre og kardiovaskulære misdannelser hos kaninfostre ved systemiske eksponeringer for fritt celekoksib ca 3 ganger (rotte) og 2 ganger (kanin) høyere enn anbefalt daglig dose til mennesker (800 mg). Diafragmabrokk ble også sett i en peri-postnatal toksisitetstudie hos rotter, som inkluderte eksponering i den organogenetiske perioden. I den sistnevnte studien, ved laveste systemeksponering hvor dette avvirket oppsto hos et enkelt dyr, var den estimerte eksponeringen 2 ganger anbefalt daglig human dose (800 mg).

Hos dyr ga eksponering med celekoksib under tidlig embryonutvikling pre- og post-implantasjonstap. Disse effektene er forventet etter hemming av prostaglandinsyntese.

Celekoksib ble utskilt i rottemelk. I en peri-postnatal studie på rotter så man toksisitet på rotteunger. I en to-årig toksisitetstudie ble det sett en økning i nonadrenal trombose i hannrotter ved høye doser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapsler inneholder:

laktosemonohydrat

natriumlaurylsulfat

povidon K30

krysskarmellose-natrium

magnesiumstearat

Kapselskall inneholder:

gelatin

titandioksid (E171)

Trykkfarge inneholder:

skjellakk

propylenglykol

jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30° C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klar, eller ugjennomsiktig PVC/Aclar/ aluminiumfolieblister.

Pakning på 10 eller 60 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited

Ramsgate Road

Sandwich

Kent CT13 9NJ,

Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/259/001/NO-004/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

17.10.2003 / 17.10.2008

10. OPPDATERINGSDATO

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onsenal 400 mg, kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 400 mg celekoksib.

Hjelpestoff: Laktosemonohydrat 99,6 mg.

For hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsler, harde.

Hvite, ugjennomsiktige kapsler med to grønne bånd merket 7767 og 400

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Onsenal er indisert til reduksjon av antall adenomatøse tarmpolypper i familiær adenomatøs polypose (FAP), som tillegg til kirurgi og videre endoskopisk overvåking (se pkt. 4.4).

Det er ikke påvist at risikoen for tarmkreft påvirkes av Onsenal-indusert reduksjon i polyppmengden (se pkt. 4.4. og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Anbefalt peroral dose er 400 mg to ganger daglig, tatt med mat (se pkt. 5.2).

Vanlig medisinsk behandling for FAP-pasienter skal fortsette under behandling med celekoksib.

Maksimal anbefalt daglig dose er 800 mg.

Nedsatt leverfunksjon: Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (serumalbumin 25-35 g/l), bør daglig anbefalt dose celekoksib reduseres med 50 % (se pkt. 4.3 og 5.2). Forsiktighet bør utvises siden man ikke har erfaring med doser høyere enn 200 mg hos slike pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon: Erfaring med celekoksib hos pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon er begrenset, derfor bør slike pasienter behandles med forsiktighet, (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pediatrike pasienter: Erfaring med celekoksib hos pasienter med FAP som er under 18 år er begrenset til en enkelt pilotstudie i en svært liten populasjon. Pasientene i denne studien ble behandlet med celekoksib i doser opp til 16 mg/kg daglig, noe som tilsvarer den anbefalte dosen ved FAP for voksne på 800 mg daglig (se pkt. 5.1).

Langsom metabolismering via CYP2C9: Celekoksib skal gis med forsiktighet til pasienter som, på basis av genotyping eller tidligere erfaring med andre CYP2C9-substrater, har kjent eller mistenkt langsom metabolismering via CYP2C9, ettersom risikoen for doseavhengige bivirkninger er økt.

Pasienter med CYP2C9*3 allelet, og spesielt pasienter med CYP2C9*3*3 homozygot genotype, eksponeres muligens for høyere nivåer av celekoksib enn det som er undersøkt med hensyn på sikkerhet i kliniske studier. Risikoen for høy eksponering for celekoksib hos de som har langsom metabolismering bør derfor vurderes grundig ved behandling av FAP-pasienter. Det bør vurderes å begynne behandling med redusert dose (se pkt. 5.2).

Eldre: Dose for eldre pasienter med FAP er ikke fastslått. Særlig forsiktighet må utvises hos slike pasienter (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene (se pkt. 6.1).
- Kjent overfølsomhet for sulfonamider.
- Aktivt magesår eller gastrointestinal (GI) blødning.
- Pasienter som tidligere har fått astmaanfall, akutt rhinitt, nasale polypper, angioneurotisk ødem, urtikaria eller andre allergilignende reaksjoner etter å ha tatt acetylsalisylsyre eller ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) inklusive selektive COX-2 (cyklooksygenase-2) hemmere.
- Graviditet og kvinner i fertil alder som ikke bruker sikker prevensjon (Se pkt. 4.5, 4.6 og 5.3).
- Amming (se pkt. 4.6 og 5.3).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (serum-albumin < 25 g/L eller Child-Pugh score > 10) (klasse C).
- Pasienter med nedsatt nyrefunksjon med estimert kreatinin clearance < 30 ml/min.
- Inflammatorisk tarmsykdom.
- Hjertesvikt (NYHA II-IV).
- Etablert iskemisk hjertesykdom, perifer arteriesykdom og/eller cerebrovaskulær sykdom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Behandling med celekoksib ved FAP er undersøkt ved behandling i inntil 6 måneder og har ikke vært vist å redusere risikoen for gastrointestinal eller annen form for kreft eller behov for kirurgi. Den vanlige behandlingen av pasienter med FAP bør derfor ikke endres på grunn av samtidig administrering av celekoksib. Især bør frekvens av rutinemessig endoskopisk undersøkelse ikke reduseres, og FAP-relatert kirurgi bør ikke utsettes.

Gastrointestinale sykdommer

Øvre gastrointestinale komplikasjoner (perforasjoner, sår eller blødninger (PUB's)), noen med fatalt utfall, har forekommet hos pasienter som ble behandlet med celekoksib. Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med høyest risiko for å utvikle gastrointestinale komplikasjoner med NSAIDs; eldre, pasienter som bruker andre NSAIDs eller acetylsalisylsyre samtidig, eller pasienter som tidligere har hatt gastrointestinal sykdom, som sår eller GI-blødning.

Det er en ytterligere økt risiko for gastrointestinale bivirkninger (gastrointestinal sår dannelse eller andre gastrointestinale komplikasjoner) hvis celekoksib tas samtidig med acetylsalisylsyre (også ved lave doser). I kliniske langtidsstudier er det ikke påvist signifikant forskjell i GI-sikkerhet mellom selektive COX-2-hemmere + acetylsalisylsyre og NSAIDs + acetylsalisylsyre (se pkt. 5.1). Samtidig bruk av celekoksib og ett non-ASA NSAID bør unngås.

FAP-pasienter med ileorektal anastomose eller ileo pouch- anal anastomose kan utvikle anastomoserulcerasjoner. Dersom det foreligger en anastomose med ulcerasjon, skal pasienten ikke ha samtidig behandling med antikoagulasjonsmidler eller acetylsalisylsyre.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer/ Kardiovaskulære sykdommer

Økt antall alvorlige kardiovaskulære hendelser, hovedsakelig hjerteinfarkt, er observert i en placebo-kontrollert langtidsstudie hos personer med sporadisk adenomatøse polypper som ble behandlet med celekoksib 200 mg to ganger daglig og 400 mg to ganger daglig sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1).

Da den kardiovaskulære risikoen av celekoksib var økt med en dose på 400 mg to ganger daglig i APC-studien (pkt. 5.1), skal FAP-pasienters respons på celekoksib undersøkes jevnlig for å unngå unødvendig eksponering hos FAP-pasienter som ikke har effekt av celekoksib (pkt. 4.2, 4.3, 4.8 og 5.1).

Pasienter med vesentlige risikofaktorer for kardiovaskulære hendelser (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking) skal kun behandles med celekoksib etter nøye vurdering (se 5.1).

På grunn av manglende platehemmende effekt erstatter ikke COX-2 selektive hemmere acetylsalisylsyre som profylakse mot kardiovaskulær tromboembolisk sykdom. Platehemmende behandling skal derfor ikke avsluttes (se pkt. 5.1).

Som for andre legemidler som hemmer prostaglandinsyntesen er væskeretensjon og ødem observert hos pasienter som tar celekoksib. Celekoksib bør derfor brukes med forsiktighet av pasienter med tidligere hjertesvikt, venstre ventrikkeldysfunksjon eller hypertensjon og hos pasienter med preeksisterende ødem uavhengig av årsak, ettersom prostaglandinhemming kan medføre forverring av nyrefunksjon og væskeretensjon. Forsiktighet er også nødvendig hos pasienter som tar diuretika eller som på annen måte har risiko for hypovolemi.

Som for alle NSAIDs kan celekoksib føre til hypertensjon eller forverring av eksisterende hypertensjon noe som kan bidra til økt insidens av kardiovaskulære hendelser. Av den grunn skal blodtrykk monitoreres nøye i oppstarten av behandlingen og under pågående behandling med celekoksib.

Særsilt forsiktighet og oppfølging er nødvendig dersom behandling er påkrevd hos eldre pasienter med mild til moderat hjertedysfunksjon. Ettersom nedsatt nyre- eller leverfunksjon, og spesielt kardial dysfunksjon, er mer sannsynlig hos eldre, må adekvat medisinsk monitorering opprettholdes.

Sykdommer i nyre og lever

NSAIDs, inklusive celekoksib, kan forårsake renal toksisitet. Kliniske studier med celekoksib har vist effekter på nyrene tilsvarende det som er sett med sammenliknende NSAIDs. Pasientene som har størst risiko for nyretoksisitet er de som har nedsatt nyrefunksjon, hjertesvikt, leverdysfunksjon og eldre. Slike pasienter må monitoreres grundig under behandling med celekoksib.

Erfaring med celekoksib hos pasienter med mild eller moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon er begrenset. Derfor bør slike pasienter behandles med forsiktighet. (Se pkt. 4.2 og 5.2).

Dersom pasientens funksjon i noen av organsystemene beskrevet ovenfor forverres under behandlingen, skal nødvendige tiltak iverksettes, og seponering av behandlingen med celekoksib skal vurderes.

Hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner, noen fatale, inklusive eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, er rapportert svært sjelden i sammenheng med bruk av celekoksib (se pkt. 4.8). Pasienter synes å ha høyest risiko for disse reaksjonene tidlig i behandlingsperioden; de fleste tilfellene oppstår i løpet av den første behandlingsmåned. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (anafylakse og angioødem) er rapportert hos pasienter som har fått celekoksib (se pkt. 4.8). Pasienter med kjent sulfonamidallergi eller annen legemiddelallergi kan ha større risiko for alvorlige hudreaksjoner eller overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.3). Celekoksib skal seponeres ved første tegn til hudutslett, mukosale lesjoner eller andre tegn til overfølsomhet.

Annet

Pasienter som det er kjent at har en langsom metabolismering via CYP2C9 bør behandles med forsiktighet (se pkt. 5.2).

Celekoksib kan maskere feber og andre tegn på inflammasjon.

Hos pasienter som samtidig behandles med warfarin, har tilfeller av alvorlig blødning vært rapportert. Forsiktighet bør derfor utvises ved kombinasjon av celekoksib med warfarin og andre perorale antikoagulantia (se pkt. 4.5).

Onsenal 400 mg kapsler inneholder laktose (99,6 mg). Pasienter med sjeldne arvelige lidelser som galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (the Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon skal ikke ta dette preparatet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Flertallet av interaksjonsstudiene har blitt utført med celekoksibdoser på 200 mg to ganger daglig (som for osteoartritt/reumatoid artritt). En mer uttalt effekt på 400 mg to ganger daglig kan derfor ikke utelukkes.

Antikoagulerende aktivitet bør monitoreres hos pasienter som tar warfarin eller andre antikoagulantia, spesielt i de første dagene etter initiering eller endring av celekoksibdosen, siden disse pasientene har en økt risiko for blødningskomplikasjoner. Hos pasienter som får perorale antikoagulantia skal protrombintid INR monitoreres nøye. Blødningstilfeller assosiert med økt protrombintid er rapportert, hos artrittpasienter (hovedsakelig eldre) som fikk celekoksib samtidig med warfarin, enkelte med fatal utgang (se pkt. 4.4).

NSAIDs kan redusere effekten av diuretika og antihypertensiva. Som for NSAIDs, kan risikoen for akutt nyreinsuffisiens, som vanligvis er reversibel, øke hos noen pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f.eks. dehydrerte pasienter eller eldre) når ACE-hemmere eller angiotensin-II-reseptor antagonister kombineres med NSAIDs, inklusive celekoksib. Kombinasjonen skal derfor gis med forsiktighet, spesielt til eldre. Pasientene skal være tilstrekkelig hydrert og det skal vurderes om nyrefunksjonen skal monitoreres etter initiering av samtidig behandling med celekoksib og ACE-hemmere eller angiotensin-II-reseptor antagonister. Denne vurderingen skal foretas jevnlig under behandlingen.

I en 28 dagers klinisk studie hos pasienter med lisinopril-kontrollert stadium I og II hypertensjon ga administrasjon av celekoksib 200 mg to ganger daglig ingen klinisk signifikante økninger i døgnmiddelverdien for systolisk eller diastolisk blodtrykk sammenlignet med placebobehandling. Registreringen ble foretatt med 24-timers ambulatorisk blodtrykksmonitorering. Blant pasienter behandlet med celekoksib 200 mg to ganger daglig ble 48 % vurdert som ikke responderende til lisinopril ved siste sykehusbesøk (definert enten som diastolisk blodtrykk > 90 mmHg eller blodtrykksøkning mer enn 10% sammenlignet med utgangsverdi, begge målt med mansjett), sammenliknet med 27 % av pasientene behandlet med placebo. Forskjellen var statistisk signifikant.

Samtidig administrasjon av NSAIDs og ciklosporin D-derivater eller tacrolimus har vært mistenkt å øke den nefrotoksiske effekten av ciklosporin og tacrolimus. Nyrefunksjon bør følges når celekoksib kombineres med slike legemidler.

Celekoksib kan tas sammen med lavdose acetylsalisylsyre, men er intet substitutt for acetylsalisylsyre som kardiovaskulær profylakse. Som for andre NSAIDs er det sett en forhøyet risiko for gastrointestinale sår eller andre gastrointestinale komplikasjoner ved samtidig bruk av lavdose acetylsalisylsyre, sammenlignet med bruk av celekoksib alene (se pkt. 5.1).

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekt av celekoksib på andre legemidler

Celekoksib er en svak hemmer av CYP2D6. Ved celekoksib-behandling økte gjennomsnittlig plasmakonsentrasjonen av CYP2D6-substratet dekstrometorfan med 136 %. Plasmakonsentrasjoner av legemidler som er substrater for dette enzymet kan økes ved samtidig behandling med celekoksib. Eksempler på legemidler som metaboliseres via CYP2D6 er antidepressiva (trisykliske og SSRI'er), neuroleptika, antiarytmika, etc. Det kan være nødvendig å redusere dosen av individuelt dose-titrerte CYP2D6 substrater når behandling med celekoksib initieres, eller å øke dosen ved seponering av celekoksib.

In vitro studier har vist et visst potensiale for celekoksib til å hemme CYP2C19 katalysert metabolisme. Den kliniske signifikans av disse *in vitro* funnene er ukjent. Eksempler på legemidler som metaboliseres via CYP2C19 er diazepam, citalopram og imipramin.

I en interaksjonsstudie hadde celekoksib ingen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken for p-piller (1 mg noretisteron / 35 mikrogram etinyløstradiol).

Celekoksib påvirker ikke farmakokinetikken for tolbutamid (et CYP2C9-substrat), eller glibenklamid i klinisk relevant grad.

Hos pasienter med revmatoid artritt hadde celekoksib ingen statistisk signifikant effekt på farmakokinetikken (plasma eller renal clearance) for metotreksat (i revmatologiske doser). Imidlertid bør adekvat monitorering av metotreksatrelatert toksisitet vurderes når disse legemidlene brukes i kombinasjon.

Hos friske personer, ga samtidig administrering av celekoksib 200 mg to ganger daglig og 450 mg litium to ganger daglig en gjennomsnittlig økning av C_{max} for litium på 16 %, og 18 % økning av AUC. Pasienter som behandles med litium bør derfor kontrolleres nøye når celekoksib introduseres eller seponeres.

Effekt av andre legemidler på celekoksib

Hos individer som har en langsom metabolisme av CYP2C9 hvor man ser forhøyet systemisk eksponering for celekoksib, kan samtidig behandling med CYP2C9-hemmere (f.eks. flukonazol, amiodaron) gi ytterligere økning i eksponering for celekoksib. Slike kombinasjoner bør unngås hos personer med langsom CYP2C9-metabolisme (se pkt 4.2 og 5.2).

Siden celekoksib hovedsakelig metaboliseres via CYP2C9, bør det brukes halvparten av anbefalte dose hos pasienter som også tar flukonazol. Samtidig bruk av en enkeltdose på 200 mg celekoksib og 200 mg en gang daglig med flukonazol, en potent CYP2C9-hemmer, resulterte i en gjennomsnittlig økning av C_{max} av celekoksib på 60 % og i AUC på 130 % (tilsvarende studier har ikke blitt utført med amiodaron eller andre kjente CYP2C9-hemmere). Samtidig bruk av induktorer av CYP2C9, slik som rifampicin, carbamazepin og barbiturater, kan redusere plasmakonsentrasjonen av celekoksib.

4.6 Graviditet og amming

Det foreligger ingen kliniske data på bruk av celekoksib hos gravide kvinner. Dyrestudier (rotter og kaniner) har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 4.3 og 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Celekoksib kan, i likhet med andre legemidler som hemmer prostaglandinsyntesen, forårsake svekkede rier og prematur lukking av ductus arteriosus i siste trimester.

Celekoksib er kontraindisert til gravide kvinner og kvinner med mulighet for å bli gravide dersom de ikke bruker et effektivt prevensjonsmiddel (se pkt. 4.3). Dersom en kvinne blir gravid under behandling, skal celekoksib seponeres.

Celekoksib utskilles i melk hos diegivende rotter i konsentrasjoner tilsvarende de i plasma. Administrasjon av celekoksib hos en begrenset antall ammende kvinner har vist svært lav utskillelse av celekoksib i morsmelk. Kvinner som tar celekoksib skal ikke amme.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke utført studier av effekt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter som opplever svimmelhet, vertigo eller trøtthet ved bruk av celekoksib, skal imidlertid unngå å kjøre eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er listet etter organklassesystem og rangert etter frekvens i **Tabell 1**, som reflekterer data fra følgende kilder:

- Bivirkninger rapportert hos osteoartrittpasienter og pasienter med revmatoid artritt med insidens høyere enn 0,01 % og større enn det som er rapportert for placebo i løpet av 12 kontrollerte studier

med varighet opp til 12 uker mot placebo eller aktiv substans. Daglige doser har vært fra 100 mg opp til 800 mg celekoksib. I tilleggsstudier der det er sammenliknet med ikke-selektive NSAIDs, har omtrent 7400 artrittpasienter blitt behandlet med celekoksib i daglige doser på opp til 800 mg, inklusive omtrent 2300 pasienter som har blitt behandlet i 1 år eller mer. Bivirkningene som er sett med celekoksib i disse tilleggsstudiene er tilsvarende de for pasienter med osteoartritt og revmatoid artritt, listet i tabell 1.

- Spontant rapporterte bivirkninger fra sikkerhetsovervåking etter markedsføring i løpet av en periode der et estimert antall på > 70 millioner pasienter har blitt behandlet med celekoksib (ulike doser, varighet av behandling og indikasjoner). Frekvensen av disse bivirkningene kan ikke beregnes på en pålitelig måte ettersom ikke alle bivirkninger blir rapportert til innehaver av markedsføringstillatelsen og inkludert i sikkerhetsdatabasen.

TABELL 1	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10000 til <1/1000)	Frekvens ikke kjent (Erfaring etter markedsføring) ¹
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Sinusitt, øvre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi	Leukopeni, trombocytopeni	Pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Allergi forverring			Alvorlige allergiske reaksjoner, anafylaktisk sjokk, anafylaksi
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet	Angst, depresjon, trosshet	Forvirring	Hallusinasjoner
Stoffskifte – og ernæringsbetingede sykdommer		Hyperkalemi		
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, hypertoni	Parestesi, søvnighet	Ataksi, smaksforandring	Hodepine, forverret epilepsi, aseptisk meningitt, ageusi, anosmi, fatal intrakranial blødning
Øyesykdommer		Tåkesyn		Konjunktivitt, okulær blødning, okklusjon i retinal-arterie eller -vene
Sykdommer i øre og labyrint		Tinnitus		Nedsatt hørsel
Hjertesykdommer		Hjertesvikt, palpitasjoner takykardi	Hjerteinfarkt ²	Arytmi
Karsykdommer		Hypertensjon, forverring av hypertensjon		Rødme, vaskulitt, pulmonal embolisme

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Faryngitt, rhinitt, hoste	Dyspné		Bronkospasme
Gastrointestinale sykdommer	Abdominale smerter, diaré, dyspepsi, flatulens	Forstoppelse, raping, gastritt, stomatitt, brekninger, forverring av gastrointestinal inflammasjon	Duodenal, ventrikkel, øsofageal, intestinal og kolon-sår dannelse, dysfagi, intestinal perforasjon, øsofagitt, melena, pankreatitt	Kvalme, akutt pankreatitt, gastro-intestinal blødning, kolitt/forverret kolitt
Sykdommer i lever og galleveier		Unormal leverfunksjon, økning i aspartat-amino-transferase (ASAT) og alanin-amino-transferase (ALAT)	Forhøyelse av leverenzymmer	Hepatitt, leversvikt, gulsott
Hud- og underhudssykdommer	Utslett, kløe	Urtikaria	Alopeci, fotosensitivitet	Ekkymose, bulløs erupsjon, eksfoliativ dermatitt, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Leggkramper		Artralgi, myositt
Sykdommer i nyre og urinveier		Økning i kreatinin, økning i urinstoff (BUN)		Akutt nyresvikt, interstitiell nefritt, hyponatremi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				Menstruasjonsforstyrrelser
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Influensaliknende symptomer, perifert ødem/væskeretensjon			Brystsmerter

¹ Bivirkninger som er spontant rapportert til sikkerhetsovervåkningsdatabasen i løpet av en periode hvor et estimert antall på > 70 millioner pasienter ble behandlet med celekoksib (forskjellige doser, varighet og indikasjoner). Som et resultat kan man ikke bestemme frekvensen av disse bivirkningene på en pålitelig måte. Bivirkninger som er listet for populasjonen fra etter markedsføring er kun de som ikke allerede var oppført etter

artrittstudien (tabell 1) eller polypp-prevensjonsstudien (tabell 2).

² I en samlet analyse av 20 placebo-kontrollerte studier med varighet lengre enn 2 uker opp til 1 år hos pasienter med OA og RA, var overhyppigheten av myokardinfarkt hos pasienter behandlet med celecoxib 200 eller 400 mg daglig i forhold til placebo lik 0,7 tilfeller per 1000 pasienter (sjelden), og det var ingen overhyppighet av slag.

De øvrige bivirkningene listet etter organklasser og rangert etter frekvens i **Tabell 2** er rapportert med insidensrate høyere enn placebo hos pasienter behandlet med celecoxib 400 mg til 800 mg daglig i langtidsstudier for polypp-prevensjon med varighet opp til 3 år (APC og PreSAP-studiene, se pkt 5.1, Farmakodynamiske egenskaper: kardiovaskulær sikkerhet – forebygging av sporadiske kolorektale adenomer).

TABELL 2	Svært vanlige (>1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)
<u>Infeksiøse og parasittære sykdommer</u>		Øreinfeksjon, soppinfeksjon (soppinfeksjonene var i hovedsak ikke systemiske)	Helicobacterinfeksjon, herpes zoster, erysipelas, infeksjon i sår, gingival infeksjon, labyrintitt, bakterieinfeksjon
<u>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</u>			Lipom
<u>Psykiatriske lidelser</u>			Søvnforstyrrelse
<u>Nevrologiske sykdommer</u>			Cerebralt infarkt
<u>Øyesykdommer</u>			Fremmedlegemer i glasslegemet, konjunktival blødning
<u>Sykdommer i øre- og labyrint</u>			Hypoakusi
<u>Hjertesykdommer</u>		Angina pectoris, myokardinfarkt	Ustabil angina, defekt i aortaklaffer, aterosklerose i koronararterie, sinusbradykardi, ventrikulær hypertrofi
<u>Karsykdommer</u>	Hypertensjon*		Dyp venetrombose, hematom
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u>		Dyspné	Dysfoni
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>	Diaré*	Kvalme, gastroøsofageal reflukssykdom, divertikkel, oppkast*, dysfagi, irritabel tarm-syndrom	Blødning i hemoroider, hyppige avføringer, munnsår, stomatitt
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>			Allergisk dermatitt
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>		Muskelspasmer	Ganglion
<u>Sykdommer i nyre og urinveier</u>		Nyresten, økning i blodkreatinin	Nokturi

<u>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</u>		Godartet prostatahyperplasi, prostatitt, økning i prostataspesifikt antigen	Vaginalblødning, ømme bryster, dysmenoré, ovarialcyste, menopausale symptomer
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>		Ødem	
<u>Undersøkelser</u>		Vektøkning	Økning i blodnivåer: kalium, natrium, hemoglobin: Reduserte blodnivåer: hematokritt, testosteron
<u>Skade, forgiftning, prosedyrer</u>			Fotfraktur, fraktur i ben, epikondylitt, ruptur av sene, fraktur
Hypertensjon, oppkast og diaré er inkludert i Tabell 2 fordi de har blitt rapportert mer frekvent i disse studiene, som var av 3 års varighet, sammenliknet med Tabell 1, som inkluderer bivirkninger fra studier av 12 ukers varighet.			

I endelige data (bedømt) fra APC-studien hos pasienter behandlet med celekoksib 800 mg daglig i opp til 3 år var overhyppigheten, i forhold til placebo, av myokardinfarkt 11 tilfeller per 1000 pasienter (vanlig) og 5 tilfeller per 1000 pasienter for slag (mindre vanlig, type slag ikke differensiert).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen klinisk erfaring med overdose i kliniske studier. Enkelt doser på opp til 1200 mg og gjentatte doser på opp til 1200 mg to ganger daglig er administrert til friske personer i ni dager uten at dette har gitt klinisk signifikante bivirkninger. I tilfelle av mistenkt overdose bør egnet støttende medisinsk behandling gis, f.eks. mageskylling, klinisk overvåkning og, om nødvendig, symptomatisk behandling. Dialyse gir sannsynligvis ingen effektiv fjerning av legemiddelet grunnet høy proteinbinding.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastisk, ATC-kode L01XX33.

Celekoksib er et diaryl-substituert pyrasol, kjemisk likt andre ikke-arylamino sulfonamider (f.eks. tiazider, furosemid) men er forskjellig fra arylamino sulfonamider (f.eks. sulfametoksazol og andre sulfonamid antibiotika).

Celekoksib er en peroral selektiv cyclooxygenase-2 (COX-2) hemmer. Ingen statistisk signifikant inhibering av COX-1 (målt som *ex vivo* inhibering av tromboxan B₂ [[TxB₂]] dannelsen) ble observert hos friske frivillige ved terapeutisk dose for FAP på 400 mg to ganger daglig.

Cyclooxygenase er ansvarlig for dannelsen av prostaglandiner. To isoformer, COX-1 og COX-2, er identifisert. COX-2 er isoformen av enzymet som er vist å bli induisert av proinflammatoriske stimuli, og er postulert å være hovedansvarlig for syntesen av prostanoidmediatorer for smerte, inflammasjon og feber. Forhøyede nivåer av COX-2 finnes i mange premaligne lesjoner (slik som adenomatøse kolorektale polypper) og epiteliale cancere. Familiær adenomatøs polypose (FAP) er en genetisk sykdom som skyldes en autosomal dominant genetisk endring av et tumor suppressor-gen, adenomatøs polypose coli (APC) genet. Polypper med APC-mutasjoner viser økt ekspresjon av COX-2, og

ubehandlet vil disse polyppene fortsette å dannes og forstørres i colon eller rektum og resultere i en tilnærmet 100 % risiko for å utvikle kolorektalcancer. COX-2 er også involvert i ovulasjon, implantasjon og lukking av ductus arteriosus, regulering av nyrefunksjonen og funksjoner i sentralnervesystemet (feberinduksjon, smerteoppfattelse og kognitiv funksjon). Det kan også ha en rolle ved sårtilheling. COX-2 er påvist i vev omkring magesår hos menneske, men dets relevans for sårtilheling er ikke klarlagt.

Forskjellen i effekt på plateaggregering mellom enkelte COX-1 hemmende NSAIDs og COX-2 selektive hemmere, kan være av klinisk betydning hos pasienter med risiko for tromboemboliske hendelser. COX-2 hemmere reduserer dannelsen av systemisk (og derfor muligens endotelial) prostacyclin uten å påvirke tromboksen i blodplatene.

En doseavhengig effekt på TxB₂ dannelse er observert etter høye doser celekoksib. Imidlertid hadde celekoksib ingen effekt på plateaggregering og blødningstid sammenliknet med placebo ved gjentatt dosering med 600 mg to ganger daglig hos friske frivillige.

Eksperimentelle studier viser at virkningsmekanismen(e) for celekoksib med hensyn til reduksjon av tumormasse kan relateres til induksjon av apoptose og hemming av angiogenese. Hemming av COX-2 har muligens betydning for tumorens levedyktighet som er urelatert til inflammasjonen.

Celekoksib hemmer dannelse av tumorer i prekliniske modeller for koloncancer med COX-2 overekspressjon, enten den er indusert ved kjemisk (rotte AOM-modell) eller genetisk (MIN-musemodell) mutasjon.

Det har blitt vist at celekoksib reduserer antall og størrelse av adenomatøse kolorektale polypper. En randomisert dobbeltblind placebokontrollert studie ble utført på 83 pasienter med FAP. Studiepopulasjonen inkluderte 58 pasienter med en foregående delvis eller fullstendig kolektomi og 25 pasienter med intakt kolon. Tretten pasienter hadde en svekket FAP-fenotype. Gjennomsnittlig reduksjon i antall kolorektale polypper etter seks måneder behandling var 28 % (SD ± 24 %) for celekoksib 400 mg to ganger daglig, som var statistisk overlegent placebo (snitt 5 %, SD ± 16 %). En markert reduksjon i duodenal adenom området ble også sett sammenliknet med placebo (14,5 % celekoksib 400 mg to ganger daglig versus 1,4 % placebo), som imidlertid ikke var statistisk signifikant.

Pilotstudie hos juvenile FAP-pasienter: Totalt 18 barn i alderen 10 til 14 år som hadde genotype eller fenotype positiv for FAP ble behandlet med celekoksib 4 mg/kg/dag (4 pasienter, sammenliknet med 2 pasienter som fikk placebo), celekoksib 8 mg/kg/dag (4 pasienter, sammenliknet med 2 pasienter som fikk placebo), eller celekoksib 16 mg/kg/dag (4 pasienter, sammenliknet med 2 pasienter som fikk placebo). Resultatet viste en statistisk signifikant reduksjon i mengde polypper i alle behandlingsgruppene som fikk celekoksib sammenliknet med de korresponderende placebogruppene. Den største reduksjonen ble sett hos pasienter behandlet med celekoksib 16 mg/kg/dag, som tilsvarer den anbefalte dosen ved FAP på 800 mg daglig til voksne. Sikkerhetsdata ble gjennomgått i detalj av en "Data Safety Monitoring Committee" som konkluderte med at celekoksib 16 mg/kg/dag var en trygg dose å anbefale for ytterligere studier hos unge FAP-pasienter.

Langtids kardiovaskulær toksisitet hos barn som bruker celekoksib er ikke undersøkt, og det er ikke kjent om langtidsrisiko er tilsvarende det som er sett hos voksne eksponert for celekoksib eller andre COX-2-selektive og ikke-selektive NSAIDs (se pkt. 4.4, kardiovaskulære effekter).

Kardiovaskulær sikkerhet – Langtidsstudier som involverer pasienter med sporadiske adenomatøse polypper: Det har blitt utført to studier med celekoksib som involverer pasienter med sporadiske adenomatøse polypper, APC-studien (Adenoma Prevention with Celekoksib) og PreSAP-studien (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). I APC-studien var det en doserelatert økning i det kombinerte endepunktet kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller slag (ut fra bedømmelse) med celekoksib sammenliknet med placebo over 3 års behandling. I preSAP-studien ble det ikke vist statistisk signifikant økning i risiko for tilsvarende kombinerte endepunkt.

I APC-studien var den relative risikoen sammenliknet med placebo for det kombinerte endepunktet (ut fra bedømmelse) for kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller slag henholdsvis 3,4 (95 % KI 1,4 – 8,5) med celekoksib 400 mg to ganger daglig og 2,8 (95 % KI 1,1 – 7,2) med celekoksib 200 mg to ganger daglig. Kumulative tall for dette kombinerte endepunktet over 3 år var henholdsvis 3,0 % (20/671 pasienter) og 2,5 % (17/685 pasienter), sammenliknet med 0,9 % (6/679 pasienter) for placebo. Økning for celekoksib i begge dosegrupper versus placebo var i hovedsak forårsaket i økt insidens av myokardinfarkt.

I PreSAP-studien var den relative risikoen sammenliknet med placebo for det kombinerte endepunktet (ut fra bedømmelse) 1,2 (95 % KI 0,6 – 2,4) med celekoksib 400 mg en gang daglig, sammenliknet med placebo. Kumulative tall for dette kombinerte endepunktet over 3 år var henholdsvis 2,3 % (21/933 pasienter) og 1,9 % (12/628 pasienter). Insidensen av myokardinfarkt (ut fra bedømmelse) var 1,0 % (9/933 pasienter) med celekoksib 400 mg en gang daglig og 0,6 % (4/628 pasienter) med placebo.

Data fra en tredje langtidsstudie, ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), viste ikke noen signifikant økning i kardiovaskulær risiko med celekoksib 200 mg to ganger daglig sammenliknet med placebo. Den relative risikoen sammenliknet med placebo for tilsvarende kombinerte endepunkt (CV-død, MI, slag) var 1,14 (95 % KI 0,61 – 2,12) med celekoksib 200 mg to ganger daglig. Insidensen av myokardinfarkt var 1,1 % (8/717 pasienter) med celekoksib 200 mg daglig og 1,2 % (13/1070 pasienter) med placebo.

Data fra samlet analyse av kontrollerte randomiserte studier tyder på at kardiovaskulær risiko kan assosieres med bruken av celekoksib sammenliknet med placebo, med evidens for forskjell i risiko basert på celekoksibdose.

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag.

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Celekoksib absorberes godt, og maksimal plasmakonsentrasjon nås etter 2 - 3 timer. Dosering med mat (fettrik kost) forsinket absorpsjonen med ca. en time med en økning i total absorpsjon (AUC) på 10 til 20 %.

Celekoksib elimineres hovedsakelig via metabolisme. Mindre enn 1 % av dosen utskilles uforandret i urin. Den inter-individuelle variasjon ved eksponering for celekoksib er omlag 10-fold. Celekoksib viser dose- og tidsuavhengig farmakokinetikk i det terapeutiske doseringsområdet.

Plasmaproteinbinding er ca. 97 % ved terapeutiske plasmakonsentrasjoner, og celekoksib bindes ikke fortrinnsvis til erytrocytter. Halveringstiden er 8 - 12 timer. Steady state plasmakonsentrasjoner nås innen 5 dagers behandling. Kun modersubstansen er farmakologisk aktiv. De viktigste sirkulerende metabolittene har ingen detekterbar hemmende aktivitet på COX-1 eller COX-2.

Metabolisme av celekoksib medieres i hovedsak via cytokrom P450 CYP2C9. Tre metabolitter, inaktive som COX-1 eller COX-2 hemmere, har blitt identifisert i humant plasma, dvs. en primær alkohol, den korresponderende karboksylsyren og dens glukurondikonjugat. Cytokrom P450 CYP2C9-aktivitet er redusert hos individer som har genetisk polymorfisme som fører til redusert enzymaktivitet, slik som homozygote for CYP2C9*3-polymorfismen.

I en farmakokinetisk studie med celekoksib 200 mg administrert en gang daglig til friske frivillige som var genotypet som enten CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 eller CYP2C9*3/*3 var median C_{max} og AUC 0-24 for celekoksib på dag 7 henholdsvis omtrent 4 ganger og 7 ganger høyere hos de som var genotypet som CYP2C9*3/*3 sammenliknet med de to andre genotypene. I tre separate enkeltdosestudier som involverte totalt 5 personer som var genotypet til CYP2C9*3/*3, økte AUC 0-

24 etter enkeltdose med ca 3 ganger sammenliknet med personer med normal metabolisme. Det er estimert at frekvens av homozygot *3/*3-genotype er 0,3 – 1,0 % blant ulike etniske grupper.

Pasienter med kjent eller antatt langsom metabolisering basert på tidligere erfaringer med andre CYP2C9-substrater, må gis celekoksib med forsiktighet (se pkt. 4.2).

Det ble ikke funnet noen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetiske parametre for celekoksib mellom afro-amerikanere og kaukasiere. Plasmakonsentrasjonen for celekoksib er omtrent 100 % forhøyet hos eldre kvinner (>65 år).

Sammenliknet med personer med normal leverfunksjon, hadde pasienter med mild nedsatt leverfunksjon en gjennomsnittlig økning av C_{max} på 53 % og i AUC på 26 % av celekoksib. Ved dosering på 200 mg daglig var korresponderende verdier hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon henholdsvis 41 % og 146 %. Den metabolske kapasiteten hos pasienter med mild til moderat leversvikt var best korrelert til albuminverdiene. Hos FAP-pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (serum-albumin 25-35 g/L) bør den anbefalte dosen reduseres med 50 %.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (serum-albumin < 25 g/L) er ikke studert og celekoksib er kontraindisert for denne pasientgruppen.

Celekoksibs farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, men er trolig ikke markert forandret hos disse pasientene siden det i hovedsak elimineres ved hepatisk metabolisme. Det er liten erfaring med celekoksib til pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og forsiktighet anbefales derfor ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon er en kontraindikasjon for bruk.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Konvensjonelle embryo-føtale toksisitetsstudier viste en doseavhengig forekomst av diafragmabrokk hos rottefostre og kardiovaskulære misdannelser hos kaninfostre ved systemiske eksponeringer for fritt celekoksib ca 3 ganger (rotte) og 2 ganger (kanin) høyere enn anbefalt daglig dose til mennesker (800 mg). Diafragmabrokk ble også sett i en peri-postnatal toksisitetsstudie hos rotter, som inkluderte eksponering i den organogenetiske perioden. I den sistnevnte studien, ved laveste systemeksponering hvor dette avviket oppsto hos et enkelt dyr, var den estimerte eksponeringen 2 ganger anbefalt daglig human dose (800 mg).

Hos dyr ga eksponering med celekoksib under tidlig embryonutvikling pre- og post-implantasjonstap. Disse effektene er forventet etter hemming av prostaglandinsyntese.

Celekoksib ble utskilt i rottemelk. I en peri-postnatal studie på rotter så man toksisitet på rotteunger. I en to-årig toksisitetsstudie ble det sett en økning i nonadrenal trombose i hannrotter ved høye doser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapsler inneholder:
laktosemonohydrat
natriumlaurylsulfat
povidon K30
krysskarmellose-natrium
magnesiumstearat

Kapselskall inneholder:
gelatin
titandioksid (E171)

Trykkfarge inneholder:
skjellakk
propylenglykol,
jernoksid (E172)
Brilliantblått FCF (E133).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ugjennomsiktig PVC/aluminiumfolie-blister.
Pakning på 10 eller 60 kapsler.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/259/005/NO-006/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

17.10.2003 / 17.10.2008

10 OPPDATERINGSDATO

VEDLEGG II

- A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR
BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- C. SÆRLIGE FORPLIKTELSER PÅLAGT INNEHAVEREN AV
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til produsent ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Legemiddel underlagt reseptplikt. Reseptgruppe C.

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE VILKÅR**

Sikkerhetsovervåkningssystem

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at system for sikkerhetsovervåkning, som beskrevet i versjon 2.0 og presentert i Modul 1.8.1 av markedsføringstillatelsen, er på plass og fungerer før og når preparatet er på markedet.

Risikohåndteringsplan

Innehaver av markedsføringstillatelsen forplikter seg til å utføre studier og ytterligere sikkerhetsovervåkningsaktiviteter slik det er detaljert i sikkerhetsovervåkningsplanen, som besluttet i versjonen datert 28. februar 2005 av risikohåndteringsplanen (RMP), presentert i modul 1.8.2. av markedsføringstillatelsen, og andre påfølgende oppdateringer av RMP avtalt med CHMP.

I henhold til CHMPs guideline om risikohåndteringssystemer for legemidler til human bruk, bør enhver oppdatering av RMP sendes inn på samme tid som den neste periodiske sikkerhetsoppdateringen (PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- Når det mottas ny informasjon som kan ha påvirkning på den gyldige sikkerhetsspesifikasjonen, sikkerhetsovervåkningsplanen eller risikominimeringstiltak.
- Innen 60 dager etter at en viktig (sikkerhetsovervåknings- eller risikominimerings-) milepæl har blitt nådd
- På forespørsel fra EMA

PSUR

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fortsette å sende inn periodiske sikkerhetsoppdatering (PSUR'er) årlig.

C. SÆRLIGE FORPLIKTELSER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende plan for studier innen spesifisert tidsramme. Resultatene av disse studiene skal danne grunnlaget for den årlige revurderingen av nytte/risiko-forholdet.

Kliniske aspekter:

Innehaver av markedsføringstillatelsen har tidligere forpliktet seg til å gjennomføre en "Fase III placebo-kontrollert studie med celecoksib hos genotype-positive pasienter med familiær adenomatøs polypose" (CHIP-studien, protokoll A3191193) for å skaffe ytterligere sikkerhets- og effekt-data..

Innehaver av markedsføringstillatelsen vil sende inn en fremdriftsplan for CHIP-studien, inkludert en oppdatering av sikkerhetsdata i den 8. årlige revurderingen, og vil sende inn en komplett studierapport for fullført studie når denne er tilgjengelig. Progresjonsrapporten skal inkludere full dokumentasjon av de bestrebelser som er gjort for å nå målene for årlig rekruttering, en økning i antall på 30 pasienter/år er forventet.

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE ELLER NÅR SLIK IKKE FINNES, PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

Ytter kartong – 200 mg harde kapsler (klar, opak blister)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onsenal 200 mg harde kapsler
Celekoksib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 200 mg celekoksib

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Laktose.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Til oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/259/001/NO, 002/NO

13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Onsenal 200 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE ELLER NÅR SLIK IKKE FINNES, PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

Ytter kartong – 200 mg harde kapsler (klar, opak blister)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onsenal 200 mg harde kapsler
Celekoksib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 200 mg celekoksib

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Laktose.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Til oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato {MM/ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road–
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/259/003/NO, 004/NO

13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Batch {nummer}

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Onsenal 200 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onsenal 200 mg kapsler
Celekoksib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE ELLER NÅR SLIK IKKE FINNES, PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

Ytter kartong – 400 mg harde kapsler

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onsenal 400 mg harde kapsler
Celekoksib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 400 mg celekoksib

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Laktose.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Til oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato {MM/ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road–
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/259/005/NO

13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Onsenal 400 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE ELLER NÅR SLIK IKKE FINNES, PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

Ytter kartong – 400 mg harde kapsler

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onsenal 400 mg harde kapsler
Celekoksib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 400 mg celekoksib

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Laktose.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Til oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road–
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/259/006/NO

13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Onsenal 400 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onsenal 400 mg kapsler
Celekoksib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Onsenal 200 mg harde kapsler celekoksib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg personlig og skal ikke gis videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Onsenal er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Onsenal
3. Hvordan du bruker Onsenal
4. Mulige bivirkninger
5. Oppbevaring av Onsenal
6. Ytterligere informasjon

1. HVA ONSENAL ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Onsenal tilhører en gruppe legemidler som kalles cyklooksigenase-2 (COX-2)-hemmere. Cyklooksigenase-2 er et enzym som øker i områder med betennelse og i celler som vokser unormalt. Onsenal virker ved å hemme COX-2, som celler i deling er følsomme for. Som en konsekvens dør cellene.

Onsenal brukes til å redusere antall mage- og tarmpolypper hos pasienter med familiær adenomatøs polypose (FAP). FAP er en arvet tilstand der endetarmen og tykktarmen dekkes av mange polypper som kan utvikle seg til kolorektalkreft. Onsenal skal brukes sammen med den vanlige behandlingen for pasienter med FAP, som kirurgi og endoskopisk undersøkelse.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER ONSENAL

Bruk ikke Onsenal:

- hvis du har hatt en allergisk reaksjon mot noen av innholdstoffene i Onsenal
- hvis du har hatt en allergisk reaksjon mot en gruppe legemidler kalt "sulfonamider". Det inkluderer noen antibiotika (Bactrim og Septra, i kombinasjonen sulfametoxazol og trimetoprim), som kan brukes i behandling av infeksjoner.
- hvis du har magesår eller sår på tolvfingertarmen, eller mage-tarmblødning
- hvis du etter å ha tatt acetylsalisylsyre eller annet betennelsesdempende legemiddel har fått polypper i nesen eller alvorlig nesetetthet eller en allergisk reaksjon, som kløende hudutslett, hevelse eller tung pust.
- hvis du er kvinne med mulighet for å bli gravid, med mindre du bruker et effektivt prevensjonsmiddel
- hvis du ammer
- hvis du har inflammatorisk tarmsykdom (ulcerøs kolitt) eller Crohns sykdom
- hvis du har alvorlig leversykdom
- hvis du har alvorlig nyresykdom
- hvis du har hjertesvikt, etablert hjertesykdom og/eller cerebrovaskulær sykdom, det vil si dersom du har hatt hjerteinfarkt, slag, "drypp" (TIA) eller blokkering av blodårene til hjertet eller hjerne eller operasjon for utblokkering eller bypass

- eller dersom du har eller har hatt problemer med blodsirkulasjonen (perifer arteriesykdom) eller dersom du har hatt en operasjon i arteriene i beina dine

Vis forsiktighet ved bruk av Onsenal.

Noen trenger spesiell oppfølging fra legen når de tar Onsenal. Vær sikker på at legen din har kjennskap til følgende før du begynner å ta Onsenal:

- hvis du har en helsetilstand som øker risikoen for hjertesykdom som f.eks. høyt blodtrykk, diabetes (sukkersyke), høyt kolesterol eller dersom du røyker, skal du diskutere med legen om Onsenal er egnet behandling for deg
- hvis du har hatt magesår eller sår på tolvfingertarmen eller mage-tarmblødning
- hvis hjertet, leveren eller nyrene dine ikke fungerer godt. Da vil legen muligens be deg komme til jevnlig kontroll
- hvis du har væskeretensjon (som hevelse i ankler og føtter)
- hvis du er dehydrert, grunnet f.eks. oppkast eller diaré eller hvis du får vandrivende behandling
- hvis du har hatt en alvorlig allergisk reaksjon eller en alvorlig hudreaksjon til noen legemidler
- hvis du tar acetylsalisylsyre
- hvis du tar antikoagulerende midler
- hvis du har intoleranse overfor noen sukkertyper
- hvis du behandles mot en infeksjon, fordi Onsenal kan maskere feber som er et tegn på en infeksjon
- hvis du er over 65 år. Da vil legen muligens be deg komme til jevnlig kontroll

Som for andre ikke-steroider betennelsesdempende legemidler (NSAIDs, for eksempel ibuprofen eller diklofenak) kan dette legemidlet føre til en økning i blodtrykk. Legen vil derfor muligens ønske at blodtrykket ditt kontrolleres jevnlig.

Bruk av andre legemidler sammen med Onsenal:

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Før du begynner å bruke Onsenal, skal du være sikker på at legen kjenner til det dersom du bruker:

- ACE-hemmere eller Angiotensin II reseptor antagonist (brukes mot for høyt blodtrykk og ved hjertesvikt)
- Acetylsalisylsyre eller andre antiinflammatoriske legemidler
- Ciklosporin og tacrolimus (brukes ved nedsatt immunforsvar f.eks. etter transplantasjoner)
- Dekstrometorfan (brukes mot hoste i hostemiksturer)
- Diuretika (brukes i behandling av væskeopphoping i kroppen)
- Flukonazol (brukes i behandling av soppinfeksjoner)
- Litium (brukes i behandling av depresjoner og manier)
- Rifampicin (brukes i behandling av bakterieinfeksjoner)
- Warfarin (brukes for å forhindre at blodet leverer seg) eller andre antikoagulerende legemidler
- Andre medisiner til behandling av depresjon, søvnforstyrrelser høyt blodtrykk eller ujevn hjerterytme
- Nevroleptika (brukes i behandling av noen psykiske lidelser)
- Metotreksat (brukes i behandling av revmatoid artritt, psoriasis og leukemi)
- Karbamazepin (brukes i behandling av epilepsi/kramper og noen smertetilstander)
- Barbiturater (brukes i behandling av epilepsi/kramper og noen søvnforstyrrelser)

Onsenal kan tas sammen med lavdose acetylsalisylsyre. Spør legen om råd før du tar begge disse legemidlene samtidig.

Inntak av Onsenal sammen med mat og drikke

Onsenal kan tas med eller uten mat.

Graviditet og amming

Du skal ikke bruke Onsenal dersom du er gravid eller det er mulig at du kan bli gravid.

Du skal ikke bruke Onsenal dersom du ammer.

Bilkjøring og bruk av maskiner:

Dersom du føler deg svimmel eller trett etter å ha tatt Onsenal, skal du ikke kjøre bil eller betjene maskiner før du føler deg normal igjen.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Onsenal

Onsenal inneholder laktose (en type sukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemiddelet.

3. HVORDAN DU BRUKER ONSENAL

Bruk alltid Onsenal slik legen din har foreskrevet. Kontakt legen eller apoteket hvis du er usikker. Den normale dosen er 400 mg to ganger daglig. Du vil vanligvis ta to 200 mg kapsler to ganger daglig.

Maksimal anbefalt daglig dose er 800 mg.

Dersom du tar for mange kapsler Onsenal:

Dersom du ved uhell tar for mange kapsler, kontakt lege eller apotek så fort som mulig.

Dersom du har glemt å ta Onsenal:

Du skal ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Onsenal gi bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Bivirkningene som er listet under ble sett hos gikt pasienter som har tatt legemidler med samme virkestoff som i Onsenal:**Du skal slutte å ta kapslene og kontakte legen din omgående**

- dersom du får en allergisk reaksjon, som hudutslett, hevelse i ansiktet, blir tungpustet eller får pusteproblemer
- hvis du har hjerteproblemer, som smerter i brystet
- Hvis du har leversvikt (symptomer kan være kvalme, diaré, gulsott (huden din eller det hvite i øynene dine ser gult ut))
- Hvis du får blemmer på huden eller begynner å flasse
- Hvis du har alvorlige magesmerter eller tegn på blødning fra magen eller tarmene, det vil si svart avføring, blod i avføringen, eller kaster opp blod

Vanlige bivirkninger som kan oppstå hos mer enn 1 av 100 personer, er anført nedenfor

- Væskeansamlinger i kroppen, hevelser i ankler, ben og/eller hender
- Urinveisinfeksjon
- Bihulebetennelse (inflammasjon og infeksjon i bihulene, tette eller smertefulle bihuler), tett eller rennende nese, sår hals, hoste, forkjølelse eller influensaliknende symptomer
- Svimmelhet, søvnproblemer
- Magesmerter, diaré, problemer med fordøyelsen, luft i magen
- Utslett, kløe
- Stive muskler
- Forverring av eksisterende allergier

Mindre vanlige bivirkninger som kan oppstå hos mer enn 1 av 1000 personer, er anført nedenfor

- Hjertesvikt, hjertebank (du kjenner at hjertet slår), rask hjerterytme
- Forverring av eksisterende høyt blodtrykk
- Unormale leververdier (på blodprøver)
- Unormale nyreverdier (på blodprøver)
- Anemi (endringer i røde blodceller som kan gi tretthet og andpustethet)
- Angst, depresjon, tretthet, søvnighet, kriblende og prikkende følelse
- Høye nivåer av kalium på blodprøveresultater (kan forårsake kvalme, tretthet, muskelsvakhet og hjerteklapp)
- Endret syn eller tåkesyn, øresus (ringing i ørene), smerter og sår i munnen
- Forstoppelse, raping, inflammasjon i magen (fordøyelsesproblemer, mavesmerter eller oppkast), forverring av inflammasjon i magen eller tarmen
- Leggkramper
- Elveblest (kløende utslett med hevelse)

Sjeldne bivirkninger som kan oppstå hos mer enn 1 av 10 000 personer, er anført nedenfor

- Sår (blødning) i magen, spiserøret eller tarmene, eller brist i tarmen (kan gi magesmerter, feber, kvalme, oppkast og blokkering i tarmen), mørk eller svart avføring, betennelse i spiserøret (kan forårsake svelgeproblemer), betennelse i bukspyttkjertelen (kan gi magesmerter)
- Redusert antall hvite blodceller (som hjelper å beskytte kroppen mot infeksjon) og blodplater (økt sjans for å få blødning eller blåmerker)
- Vanskeligheter med å koordinere muskelbevegelser
- Forvirring, smaksforandringer
- Økt lysfølsomhet
- Hårtap

Ytterligere bivirkninger har blitt rapportert fra faktisk bruk av virkestoffet i Onsenal (etter markedsføring). Det er vanskelig å beregne hyppigheten av disse bivirkningene, men generelt er de vurdert som svært sjeldne (oppstår hos færre enn 1 av 10 000 personer)

- Blødning i hjernen som kan forårsake død
- Alvorlig allergisk reaksjon (inklusive potensielt fatalt anafylaktisk sjokk) som kan gi hudutslett, hevelse i ansiktet, leppene, munnen, tunga eller halsen, pipende pust, pusteproblemer, svelgeproblemer
- Blødning fra magen eller tarmene (kan gi blod i avføring eller oppkast), betennelse i tarmen eller endetarmen, betennelse i bukspyttkjertelen, kvalme
- Alvorlige hudtilstander som Stevens-Johnson syndrom, eksfoliativ dermatitt og toksisk epidermal nekrolyse (kan gi utslett, blødder eller flassing i huden)
- Leversvikt, skade på leveren og alvorlig betennelse i leveren (som kan være livsfarlig eller kreve levertransplantasjon). Symptomer kan være kvalme, diaré, gulsott, gul misfarging av huden eller øynene, mørk urin, gråblek avføring, blør lett, kløe eller frysninger
- Nyreproblemer (mulig nyresvikt, nyrebetennelse)
- Blodpropper i blodårene i lungene. Symptomer kan være plutselig andpustethet, skarpe smerter når du puster, eller kollaps
- Ujevn hjerterytme
- Hjernehinnebetennelse (betennelse i hinnen rundt hjernen og ryggmargen)
- Hallusinasjoner
- Forverring av epilepsi (muligens oftere og/eller mer alvorlige anfall)
- Betennelse i blodårene (kan gi feber, smerter, purpurfargede flekker i huden)
- Blokkering av en arterie eller vene i øyet, som fører til delvis eller fullstendig synstap, øyekatarr, infeksjon på øyet (rødt øye), blødning fra øyet
- Redusert antall røde og hvite blodceller og blodplater (kan gi tretthet, at man lett får blåmerker, hyppig neseblødning og økt risiko for å få infeksjoner)
- Brystsmerter
- Redusert luktesans
- Misfarging av hud (blåmerker), muskelsmerter og -svakhet, smertefulle ledd
- Menstruasjonsforstyrrelser
- Hodepine, rødme

- Hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge eller hals som kan gi svelgeproblemer eller pusteproblemer
- Pipende pust eller pusteproblemer
- Lave nivåer av natrium på blodprøver (kan gi nedsatt matlyst, hodepine, kvalme, muskelkramper og -svakhet)

I kliniske studier hvor Onsenal ble tatt i opp til 3 år for å unngå spontane polypper i endetarmen ble følgende ytterligere bivirkninger sett (bivirkninger markert med stjerne var mer vanlige i disse studiene enn i giktstudiene):

Svært vanlige bivirkninger (oppstår hos mer enn 1 av 10 personer):

- Høyt blodtrykk*, diaré*

Vanlige

- Hjerteproblemer: hjerteinfarkt*, angina (brystsmerter)
- Mageproblemer: kvalme, halsbrann, divertikkel (utposning, et problem med magen eller tarmene som kan bli smertefullt eller infisert), oppkast*, irriterbar tarm-syndrom (kan inkludere magesmerter, diaré, fordøyelsesbesvær, luft i magen)
- Nyrestein (kan gi smerter i mage eller rygg, blod i urinen), vannlatingsproblemer, forhøyet kreatinin (et blodprøveresultat som sier noe om nyrefunksjonen)
- Pusteproblemer
- Muskelspasmer
- Ødem (vann i kroppen som kan gi hevelser)
- Forstørret eller betent prostata, økning i prostataspesifikke antigener (en blodprøve)
- Ulike typer infeksjon
- Vektøkning

Mindre vanlig

- Slag
- Ustabil angina (brystsmerter), problemer med hjerteklaffer, hjerterytmeforandringer eller koronararteriene, eller forstørret hjerte
- Dyp venetrombose (blodpropp, vanligvis i leggen, som kan gi smerte, hevelse eller rødhet i leggen, samt pusteproblemer), blåmerker
- Mageinfeksjon (som kan gi irritasjon og sår i magen og tarmene), blødning fra hemoroider, hyppig avføring, betennelser eller blødning i gummen/munnsår
- Benbrudd i beina, skade eller betennelse i sener
- Helvetesild, hudinfeksjon, allergisk hudbetennelse (tørt, kløende utslett)
- Fremmedlegemer eller blødning i øyet som forårsaker uklart eller nedsatt syn, svimmelhet på grunn av problemer i det indre av øret, taleproblemer
- Søvnvansker, økt vannlating om natten
- Fettklumper i huden eller andre steder, cyster i nerveknutene (ufarlige hevelser i eller rundt ledd og sener i hender eller føtter)
- Unormal eller sterk blødning fra skjeden, smertefull menstruasjon, brystsmerter, cyster på eggstokkene, symptomer på overgangsalder
- Høye verdier av natrium eller hemoglobin og lave verdier for hematokritt eller testosteron på blodprøveresultater
- Nedsatt hørsel
- Endrede blodverdier

5. OPPBEVARING AV ONSENAL

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Bruk ikke kapslene etter utløpsdatoen som er angitt på blisterarket eller kartongen. Dersom kapslene er utgått på dato, ta dem med til apoteket som vil kassere dem på en trygg måte.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Onsenal

- Virkestoff er celekoksib.
- Hjelpetoffer er gelatin, laktosemonohydrat, natriumlaurylsulfat, povidon K30, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat og fargestoffet titandioksid E171.
- Trykkfargen inneholder også skjellakk, propylenglykol og jernoksid E172.

Hvordan Onsenal ser ut og innholdet i pakningen

Kapslene er hvite med '7767' og '200' markert med gylden farge.
Onsenal er pakket i blisterark og leveres i pakninger á 10 eller 60 kapsler.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannia

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

Belgique / België / Belgien

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

България

Pfizer HCP Corporation
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 30 550055-51000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

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

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 67 85 800

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā Tel.: +371 70 35 775

Lietuva

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

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.: +421-2-5941 8500

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag.

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Onsenal 400 mg harde kapsler celekoksib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg personlig og skal ikke gis videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Onsenal er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Onsenal
3. Hvordan du bruker Onsenal
4. Mulige bivirkninger
5. Oppbevaring av Onsenal
6. Ytterligere informasjon

1. HVA ONSENAL ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Onsenal tilhører en gruppe legemidler som kalles cyklooksygenase-2 (COX-2)-hemmere. Cyklooksygenase-2 er et enzym som øker i områder med betennelse og i celler som vokser unormalt. Onsenal virker ved å hemme COX-2, som celler i deling er følsomme for. Som en konsekvens dør cellene.

Onsenal brukes til å redusere antall mage- og tarmpolypper hos pasienter med familiær adenomatøs polypose (FAP). FAP er en arvet tilstand der endetarmen og tykktarmen dekkes av mange polypper som kan utvikle seg til kolorektalkreft. Onsenal skal brukes sammen med den vanlige behandlingen for pasienter med FAP, som kirurgi og endoskopisk undersøkelse.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER ONSENAL

Bruk ikke Onsenal:

- hvis du har hatt en allergisk reaksjon mot noen av innholdsstoffene i Onsenal
- hvis du har hatt en allergisk reaksjon mot en gruppe legemidler kalt "sulfonamider". Det inkluderer noen antibiotika (Bactrim og Septra, i kombinasjonen sulfametoxazol og trimetoprim), som kan brukes i behandling av infeksjoner.
- hvis du har magesår eller sår på tolvfingertarmen, eller mage-tarmblødning
- hvis du etter å ha tatt acetylsalisylsyre eller annet betennelsesdempende legemiddel har fått polypper i nesen eller alvorlig nesetetthet eller en allergisk reaksjon, som kløende hudutslett, hevelse eller tung pust.
- hvis du er kvinne med mulighet for å bli gravid, med mindre du bruker et effektivt prevensjonsmiddel
- hvis du ammer
- hvis du har inflammatorisk tarmsykdom (ulcerøs kolitt) eller Crohns sykdom
- hvis du har alvorlig leversykdom
- hvis du har alvorlig nyresykdom
- hvis du har hjertesvikt, etablert hjertesykdom og/eller cerebrovaskulær sykdom, det vil si dersom du har hatt hjerteinfarkt, slag, "drypp" (TIA) eller blokkering av blodårene til hjertet eller hjerne eller operasjon for utblokkning eller bypass
- eller dersom du har eller har hatt problemer med blodsirkulasjonen (perifer arteriesykdom) eller dersom du har hatt en operasjon i arteriene i beina dine

Vis forsiktighet ved bruk av Onsenal.

Noen trenger spesiell oppfølging fra legen når de tar Onsenal. Vær sikker på at legen din har kjennskap til følgende før du begynner å ta Onsenal:

- hvis du har en helsetilstand som øker risikoen for hjertesykdom som f.eks. høyt blodtrykk, diabetes (sukkersyke), høyt kolesterol eller dersom du røyker, skal du diskutere med legen om Onsenal er egnet behandling for deg
- hvis du har hatt magesår eller sår på tolvfingertarmen eller mage-tarmblødning
- hvis hjertet, leveren eller nyrene dine ikke fungerer godt. Da vil legen muligens be deg komme til jevnlig kontroll
- hvis du har væskeretensjon (som hevelse i ankler og føtter)
- hvis du er dehydrert, grunnet f.eks. oppkast eller diaré eller hvis du får vanndrivende behandling
- hvis du har hatt en alvorlig allergisk reaksjon eller en alvorlig hudreaksjon til noen legemidler
- hvis du tar acetylsalisylsyre
- hvis du tar antikoagulerende midler
- hvis du har intoleranse overfor noen sukkertyper
- hvis du behandles mot en infeksjon, fordi Onsenal kan maskere feber som er et tegn på en infeksjon
- hvis du er over 65 år. Da vil legen muligens be deg komme til jevnlig kontroll

Som for andre ikke-steroider betennelsesdempende legemidler (NSAIDs, for eksempel ibuprofen eller diklofenak) kan dette legemidlet føre til en økning i blodtrykk. Legen vil derfor muligens ønske at blodtrykket ditt kontrolleres jevnlig.

Bruk av andre legemidler sammen med Onsenal:

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Før du begynner å bruke Onsenal, skal du være sikker på at legen kjenner til det dersom du bruker:

- ACE-hemmere eller Angiotensin II reseptor antagonist (brukes mot for høyt blodtrykk og ved hjertesvikt)
- Acetylsalisylsyre eller andre antiinflammatoriske legemidler
- Ciklosporin og tacrolimus (brukes ved nedsatt immunforsvar f.eks. etter transplantasjoner)
- Dekstrometorfan (brukes mot hoste i hostemiksturer)
- Diuretika (brukes i behandling av væskeopphopning i kroppen)
- Flukonazol (brukes i behandling av soppinfeksjoner)
- Litium (brukes i behandling av depresjoner og manier)
- Rifampicin (brukes i behandling av bakterieinfeksjoner)
- Warfarin (brukes for å forhindre at blodet leverer seg) eller andre antikoagulerende legemidler
- Andre medisiner til behandling av depresjon, søvnforstyrrelser høyt blodtrykk eller ujevn hjerterytme
- Nevroleptika (brukes i behandling av noen psykiske lidelser)
- Metotreksat (brukes i behandling av revmatoid artritt, psoriasis og leukemi)
- Karbamazepin (brukes i behandling av epilepsi/kramper og noen smertetilstander)
- Barbiturater (brukes i behandling av epilepsi/kramper og noen søvnforstyrrelser)

Onsenal kan tas sammen med lavdose acetylsalisylsyre. Spør legen om råd før du tar begge disse legemidlene samtidig.

Inntak av Onsenal sammen med mat og drikke

Onsenal kan tas med eller uten mat.

Graviditet og amming

Du skal ikke bruke Onsenal dersom du er gravid eller det er mulig at du kan bli gravid.

Du skal ikke bruke Onsenal dersom du ammer.

Bilkjøring og bruk av maskiner:

Dersom du føler deg svimmel eller trett etter å ha tatt Onsenal, skal du ikke kjøre bil eller betjene maskiner før du føler deg normal igjen.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Onsenal

Onsenal inneholder laktose (en type sukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemiddelet.

3. HVORDAN DU BRUKER ONSENAL

Bruk alltid Onsenal slik legen din har foreskrevet. Kontakt legen eller apoteket hvis du er usikker. Den normale dosen er 400 mg to ganger daglig. Du vil vanligvis ta en 400 mg kapsel to ganger daglig.

Maksimal anbefalt daglig dose er 800 mg.

Dersom du tar for mange kapsler Onsenal:

Dersom du ved uhell tar for mange kapsler, kontakt lege eller apotek så fort som mulig.

Dersom du har glemt å ta Onsenal:

Du skal ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Onsenal gi bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Bivirkningene som er listet under ble sett hos giktpasienter som har tatt legemidler med samme virkestoff som i Onsenal:**Du skal slutte å ta kapslene og kontakte legen din omgående**

- dersom du får en allergisk reaksjon, som hudutslett, hevelse i ansiktet, blir tungpustet eller får pusteproblemer.
- hvis du har hjerteproblemer, som smerter i brystet
- Hvis du har leversvikt (symptomer kan være kvalme, diaré, gulsott (huden din eller det hvite i øynene dine ser gult ut))
- Hvis du får blenner på huden eller begynner å flasse
- Hvis du har alvorlige magesmerter eller tegn på blødning fra magen eller tarmene, det vil si svart avføring, blod i avføringen, eller kaster opp blod

Vanlige bivirkninger som kan oppstå hos mer enn 1 av 100 personer, er anført nedenfor

- Vaskeansamlinger i kroppen, hevelser i ankler, ben og/eller hender
- Urinveisinfeksjon
- Bihulebetennelse (inflammasjon og infeksjon i bihulene, tette eller smertefulle bihuler), tett eller rennende nese, sår hals, hoste, forkjølelse eller influensaliknende symptomer
- Svimmelhet, søvnproblemer
- Magesmerter, diaré, problemer med fordøyelsen, luft i magen
- Utslett, kløe
- Stive muskler
- Forverring av eksisterende allergier

Mindre vanlige bivirkninger som kan oppstå hos mer enn 1 av 1000 personer, er anført nedenfor

- Hjertesvikt, hjertebank (du kjenner at hjertet slår), rask hjerterytme
- Forverring av eksisterende høyt blodtrykk

- Unormale leververdier (på blodprøver)
- Unormale nyreverdier (på blodprøver)
- Anemi (endringer i røde blodceller som kan gi tretthet og andpustethet)
- Angst, depresjon, tretthet, søvnighet, kriblende og prikkende følelse
- Høye nivåer av kalium på blodprøveresultater (kan forårsake kvalme, tretthet, muskelsvakhet og hjerteklapp)
- Endret syn eller tåkesyn, øresus (ringing i ørene), smerter og sår i munnen
- Forstoppelse, raping, inflammasjon i magen (fordøyelsesproblemer, mavesmerter eller oppkast), forverring av inflammasjon i magen eller tarmen
- Leggkramper
- Elveblest (kløende utslett med hevelse)

Sjeldne bivirkninger som kan oppstå hos mer enn 1 av 10 000 personer, er anført nedenfor

- Sår (blødning) i magen, spiserøret eller tarmene, eller brist i tarmen (kan gi magesmerter, feber, kvalme, oppkast og blokkering i tarmen), mørk eller svart avføring, betennelse i spiserøret (kan forårsake svelgeproblemer), betennelse i bukspyttkjertelen (kan gi magesmerter)
- Redusert antall hvite blodceller (som hjelper å beskytte kroppen mot infeksjon) og blodplater (økt sjanse for å få blødning eller blåmerker)
- Vanskeligheter med å koordinere muskelbevegelser
- Forvirring, smaksforandringer
- Økt lysfølsomhet
- Hårtap

Ytterligere bivirkninger har blitt rapportert fra faktisk bruk av virkestoffet i Onsenal (etter markedsføring). Det er vanskelig å beregne hyppigheten av disse bivirkningene, men generelt er de vurdert som svært sjeldne (oppstår hos færre enn 1 av 10 000 personer)

- Blødning i hjernen som kan forårsake død
- Alvorlig allergisk reaksjon (inklusive potensielt fatalt anafylaktisk sjokk) som kan gi hudutslett, hevelse i ansiktet, leppene, munnen, tunga eller halsen, pipende pust, pusteproblemer, svelgeproblemer
- Blødning fra magen eller tarmene (kan gi blod i avføring eller oppkast), betennelse i tarmen eller endetarmen, betennelse i bukspyttkjertelen, kvalme
- Alvorlige hudtilstander som Stevens-Johnson syndrom, eksfoliativ dermatitt og toksisk epidermal nekrolyse (kan gi utslett, blødder eller flassing i huden)
- Leversvikt, skade på leveren og alvorlig betennelse i leveren (som kan være livsfarlig eller kreve levertransplantasjon). Symptomer kan være kvalme, diaré, gulsott, gul misfarging av huden eller øynene, mørk urin, gråblek avføring, blør lett, kløe eller frysninger
- Nyreproblemer (mulig nyresvikt, nyrebetennelse)
- Blodpropper i blodårene i lungene. Symptomer kan være plutselig andpustethet, skarpe smerter når du puster, eller kollaps
- Ujevn hjerterytme
- Hjernehinnebetennelse (betennelse i hinnen rundt hjernen og ryggmargen)
- Hallusinasjoner
- Forverring av epilepsi (muligens oftere og/eller mer alvorlige anfall)
- Betennelse i blodårene (kan gi feber, smerter, purpurfargede flekker i huden)
- Blokkering av en arterie eller vene i øyet, som fører til delvis eller fullstendig synstap, øyekatarr, infeksjon på øyet (rødt øye), blødning fra øyet
- Redusert antall røde og hvite blodceller og blodplater (kan gi tretthet, at man lett får blåmerker, hyppig neseblødning og økt risiko for å få infeksjoner)
- Brystmerter
- Redusert luktesans
- Misfarging av hud (blåmerker), muskelsmerter og svakhet, smertefulle ledd
- Menstruasjonsforstyrrelser
- Hodepine, rødme
- Hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge eller hals som kan gi svelgeproblemer eller pusteproblemer
- Pipende pust eller pusteproblemer

- Lave nivåer av natrium på blodprøver (kan gi nedsatt matlyst, hodepine, kvalme, muskelkramper og svakhet)

I kliniske studier hvor Onsenal ble tatt i opp til 3 år for å unngå spontane polypper i endetarmen ble følgende ytterligere bivirkninger sett (bivirkninger markert med stjerne var mer vanlige i disse studiene enn i giktstudiene):

Svært vanlige bivirkninger (oppstår hos mer enn 1 av 10 personer):

- Høyt blodtrykk*, diaré*

Vanlige

- Hjerteproblemer: hjerteinfarkt*, angina (brystsmerter)
- Mageproblemer: kvalme, halsbrann, divertikkel (utposning, et problem med magen eller tarmene som kan bli smertefullt eller infisert), oppkast*, irritabel tarm-syndrom (kan inkludere magesmerter, diaré, fordøyelsesbesvær, luft i magen)
- Nyrestein (kan gi smerter i mage eller rygg, blod i urinen), vannlatingsproblemer, forhøyet kreatinin (et blodprøveresultat som sier noe om nyrefunksjonen)
- Pusteproblemer
- Muskelpasmer
- Ødem (vann i kroppen som kan gi hevelser)
- Forstørret eller betent prostata, økning i prostataspesifikke antigenet (en blodprøve)
- Ulike typer infeksjon
- Vektøkning

Mindre vanlig

- Slag
- Ustabil angina (brystsmerter), problemer med hjerteklaffer, hjerterytme eller koronararteriene, eller forstørret hjerte
- Dyp venetrombose (blodpropp, vanligvis i leggen, som kan gi smerte, hevelse eller rødhet i leggen, samt pusteproblemer), blåmerker
- Mageinfeksjon (som kan gi irritasjon og sår i magen og tarmene), blødning fra hemoroider, hyppig avføring, betennelser eller blødning i gummen/munnsår
- Benbrudd i bena, skade eller betennelse i sener
- Helvetesild, hudinfeksjon, allergisk hudbetennelse (tørt, kløende utslett)
- Fremmedlegemer eller blødning i øyet som forårsaker uklart eller nedsatt syn, svimmelhet på grunn av problemer i det indre av øret, taleproblemer
- Søvnvansker, økt vannlatning om natten
- Fettklumper i huden eller andre steder, cyster i nerveknutene (ufarlige hevelser i eller rundt ledd og sener i hender eller føtter)
- Unormal eller sterk blødning fra skjeden, smertefull menstruasjon, brystsmerter, cyster på eggstokkene, symptomer på overgangsalder
- Høye verdier av natrium eller hemoglobin og lave verdier for hematokritt eller testosteron på blodprøveresultater
- Nedsatt hørsel
- Endrede blodverdier

5. OPPBEVARING AV ONSENAL

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Bruk ikke kapslene etter utløpsdatoen som er angitt på blisterarket eller kartongen. Dersom kapslene er utgått på dato, ta dem med til apoteket som vil kassere dem på en trygg måte.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Onsenal

- Virkestoff er celekoksib.
- Hjelpstoffer er gelatin, laktosemonohydrat, natriumlaurylsulfat, povidon K30, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat og fargestoffet titandioksid E171.
- Trykkfargen inneholder også skjellakk, propylenglykol, jernoksid E172 og Brilliantblått FCF E 133.

Hvordan Onsenal ser ut og innholdet i pakningen

Kapslene er hvite med '7767' og '400' markert med gylden farge.
Onsenal er pakket i blisterark og leveres i pakninger á 10 eller 60 kapsler.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannia

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

Belgique / België / Belgien

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

България

Pfizer HCP Corporation
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 30 550055-51000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

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

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 67 85 800

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 70 35 775

Lietuva

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

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 Ljubljana
Tel.: + 386 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.:+ 421-2-5941 8500

Suomi/Finland

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

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 519 062 00

United Kingdom

Pfizer Limited,
Tel: +44 (0)1737 331111
+44 (0)1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag.

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.