

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Onsenal 200 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg celecoxib kapszulánként.

Segédanyagok: 49,8 mg laktóz-monohidrát

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Fehér, átlátszatlan kapszula két arany sávval 7767 és 200 jelzésekkel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Onsenal familiáris adenomatosus polyposisban (FAP) - a műtét és az endoszkópos követés kiegészítéseként - az adenomatosus bélpolipok számának csökkentésére javallt (lásd 4.4 pont).

Nem bizonyított, hogy az Onsenal által kiváltott polipszám csökkenés képes csökkenteni a bélrák kialakulásának kockázatát is (lásd 4.4 és 5.1 pontok).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A javasolt orális dózis naponta kétszer két 200 mg-os kapszula, étkezéskor bevéve (lásd 5.2 pont).

A celecoxibot szedő FAP-betegek szokásos orvosi ellátása továbbra is szükséges. A maximális ajánlott napi dózis 800 mg.

Májkárosodás: Mérsékelt fokú májkárosodásban szenvedő betegek esetén (szérum albumin: 25-35 g/l) a celecoxib ajánlott napi dózisát a felére kell csökkenteni (lásd 4.3 és 5.2 pontok). Mivel ilyen betegekben nincs tapasztalat 200 mg-nál nagyobb dózissal, így óvatosan adandó.

Vesekárosodás: Enyhe vagy közepes súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekben a celecoxibbal korlátozott klinikai tapasztalatok állnak rendelkezésre, ezért az ilyen betegek óvatosan kezelendők (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pontok).

Gyermekkorú betegek: A celecoxibbal szerzett tapasztalatok 18 évnél fiatalabb FAP-betegeknél egy igen kis populációnál elvégzett pilot vizsgálatra korlátozódnak, amiben a betegeket maximum napi 16 mg/kg celecoxibbal kezelték, mely megfelel a javasolt napi 800 mg-os felnőtt FAP dózisnak (lásd 5.1 pont).

Gyenge CYP2C9 metabolizálók: A celecoxib megfelelő körültekintéssel alkalmazható azoknál a betegeknél, akik ismertén vagy feltehetően gyenge CYP2C9 metabolizálók az egyéb CYP2C9 szubsztrátokkal szerzett korábbi kórtörténet/tapasztalatok vagy a genotípus meghatározása alapján, mivel a dóziszfüggő mellékhatások kockázata fokozódik.

A CYP2C9*3 allélt hordozó betegeknél, és különösen azoknál, akik CYP2C9*3*3 homozigóta genotípussal rendelkeznek, olyan celecoxib szintek alakulhatnak ki, amelyek magasabbak azoknál,

amelyeknél a klinikai vizsgálatokban a biztonságosságot tanulmányozták. Ezért FAP-betegek kezelésekor gondosan mérlegelni kell a gyenge metabolizálónál kialakuló magas celecoxib expozíció kockázatát. Megfontolandó a kezelés csökkentett adagokkal történő elkezdése (lásd 5.2 pont).

Időskorúak: Időskorú FAP-betegekben a dózis nem ismert. Ilyen betegek esetén különös figyelem szükséges (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (lásd 6.1 pont).
- Ismert túlérzékenység szulfonamidokkal szemben.
- Aktív peptikus fekély vagy gastrointestinalis (GI) vérzés.
- Olyan betegek, akiknél korábban acetilszalicilsav vagy nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok), beleértve a szelektív COX-2 (ciklooxygenáz-2) gátlókat, szedését követően asthma, akut rhinitis, orrpolip, angioneurotikus ödéma, csalánkiütés, vagy más allergiás típusú reakciók léptek fel.
- Terhesség és azon hatékony fogamzásgátló módszert nem használó nőbetegek, akiknél fennáll a teherbe esés lehetősége (lásd 4.6 és 5.3 pontok).
- Szoptatás (lásd 4.6 és 5.3 pontok).
- Súlyos májkárosodás (25 g/l alatti szérum albumin vagy Child-Pugh-érték ≥ 10) (C stádium).
- Veseelégtelenségben szenvedő betegek, akiknél a becsült kreatinin clearance < 30 ml/perc.
- Gyulladásos bélbetegség.
- Pangásos szívelégtelenség (NYHA II-IV).
- Ischaemiás szívbetegség, perifériás verőérbetegség és/vagy cerebrovasculáris megbetegedés klinikailag manifeszt formái.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A celecoxib-kezelés hatását FAP-ban legfeljebb 6 hónapig vizsgálták, és nem észlelték az emésztőrendszeri vagy más rákbetegségek kockázatának vagy műtétek számának csökkenését. Ezért az egyidejű celecoxib-kezelés miatt nem változhat meg a FAP-betegek szokásos kezelése. Különösen fontos, hogy nem ritkítható a rendszeres endoszkópos szűrés és nem halasztható a FAP miatti műtéti beavatkozás.

Emésztőrendszeri betegségek

Celecoxibbal kezelt betegekben felső gastrointestinalis komplikációk (perforáció, fekély vagy vérzés) fordultak elő, néhány közülük végzetes kimenetellel. Óvatosság javasolt olyan betegek kezelésekor, akik a nem-szteroid gyulladásgátlók által okozott komplikációk jelentkezése szempontjából a legveszélyeztetettebbek: az idősek, a más nem-szteroid gyulladásgátlót vagy acetilszalicilsavat egyidejűleg szedő betegek, vagy azok, akiknek kórtörténetében gyomor-bélrendszeri megbetegedés, pl. fekély vagy gastrointestinalis vérzés szerepelt.

Tovább nő a gyomor-bélrendszeri nemkívánatos hatások (gyomor-bélrendszeri fekély vagy más gyomor-bélrendszeri szövődmények) kockázata, ha a celecoxibot acetilszalicilsavval (még kis dózissal is) egyidejűleg szedik. Hosszú távú klinikai vizsgálatokban nem igazoltak jelentős különbséget a gastrointestinalis biztonságosságot tekintve a szelektív COX-2 gátlók + acetilszalicilsav vs. NSAID-ok + acetilszalicilsav között (lásd 5.1 pont).

Celecoxib és nem-acetilszalicilsav NSAID-ok egyidejű alkalmazása kerülendő.

Az ileorectalis anastomosissal vagy ileo-analis tasak anastomosissal rendelkező FAP-betegekben fekélyek keletkezhetnek az anastomosisban. Ha az anastomosisban fekély található, a betegek nem részesülhetnek egyidejű antikoaguláns vagy acetilszalicilsav-kezelésben.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek / Szív- és érrendszeri betegségek

Egy hosszú távú, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban, melyben sporadikus adenomatosus polyposisban szenvedő betegek napi kétszer 200 mg ill. napi kétszer 400 mg celekoxibot kaptak, a súlyos cardiovascularis események - elsősorban a myocardialis infarctus – száma emelkedett a placebo csoporthoz képest (lásd 5.1. pont).

Mivel az APC vizsgálatban a celekoxib cardiovascularis kockázata megnövekedett napi kétszer 400 mg dózis mellett (lásd 5.1 pont), a FAP-betegek celekoxibra adott válaszreakcióját időszakosan újra kell értékelni azon FAP betegek szükségtelen expozíciójának kivédése céljából, akiknél a celekoxib nem hatékony (lásd 4.2, 4.3, 4.8 és 5.1 pont).

Azokat a betegeket, akiknél cardiovascularis eseményekre hajlamosító jelentős kockázati tényezők (például hypertonia, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, dohányzás) állnak fenn, csak alapos megfontolás után lehet celekoxibbal kezelni (lásd 5.1 pont).

A szelektív COX-2 gátlók, mivel a thrombocyta-funkcióra nincsenek hatással, nem helyettesítik az acetilszalicilsavat a szív-érrendszeri thromboemboliás megbetegedések profilaxisában. Ezért a thrombocytagátló kezelést nem szabad leállítani (lásd 5.1 pont).

Hasonlóan az egyéb ismert prosztaglandin-szintézis gátló gyógyszerekhez, celekoxib-kezelésben részesülő betegek esetében is megfigyeltek folyadékretenciót és oedémát. Ezért celekoxib csak megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható kórelőzményben szereplő szívelégtelenség, balkamrai diszfunkció vagy magasvérnyomás esetében, valamint olyan betegekben, akiknek bármilyen más okból fennálló oedemája van, mivel a prosztaglandin-szintézis gátlás a vesefunkció romlását idézheti elő és folyadékretenciót eredményez. Ugyancsak elővigyázatosság szükséges vízhajtót szedő vagy hypovolaemiára egyébként hajlamos betegek esetében.

Mint minden NSAID, a celekoxib is vezethet hypertonia kialakulásához vagy a már meglévő magasvérnyomás betegség rosszabbodásához, melyek bármelyike hozzájárulhat a cardiovascularis események előfordulási gyakoriságának növekedéséhez. Ezért a vérnyomást szorosan ellenőrizni kell a celekoxib-terápia megkezdésekor és a kezelés folyamán.

Fokozott elővigyázatosságra és szoros követésre van szükség a gyógyszeres kezelést igénylő enyhe-közepesen súlyos szívelégtelenségben szenvedő idős betegek esetében. Csökkent vese- vagy májfunkció és különösen cardiális diszfunkció nagyobb valószínűséggel fordul elő idős korban, ezért esetükben megfelelő orvosi felügyelet szükséges.

Vese- és májbetegségek

Az NSAID-ok, köztük a celekoxib vesetoxicitást okozhat. A celekoxibbal végzett klinikai vizsgálatok a komparátor NSAID-oknál megfigyeltettekhez hasonló renális hatást mutattak ki. A vesetoxicitás szempontjából a legnagyobb kockázatnak kitett betegek a károsodott vesefunkciójú-, szívelégtelen, májműködési zavarban szenvedő- és az idős betegek. Ezeket a betegeket gondosan ellenőrizni kell, amíg celekoxib-kezelésben részesülnek.

Enyhe vagy közepesen súlyos vese- vagy májbetegségben szenvedő betegekben a celekoxibbal kapcsolatos tapasztalatok korlátozottak, ezért az ilyen betegek óvatosan kezelendők (lásd 4.2 és 5.2 pontok).

Amennyiben a kezelés során a betegeknél bármelyik fent említett szervrendszer működése romlik, megfelelő intézkedéseket kell tenni és megfontolandó a celekoxib-kezelés felfüggesztése.

Bőrreakciók

Súlyos, néhány esetben halálos kimenetelű bőrreakciót – beleértve az exfoliatív dermatitist, a Stevens-Johnson szindrómát és a toxikus epidermalis necrolysist – nagyon ritkán jelentettek celekoxibot szedő

betegeknél (lásd 4.8). Úgy tűnik, hogy a betegek a terápia kezdeti szakaszán vannak kitéve ezen reakciók kockázatának: az esetek nagy részében a reakció kezdete a kezelés első hónapjára tehető. Súlyos túlérzékenységi reakciókról (anafilaxia és angiooedema) számoltak be a celekoxibot szedő betegeknél (lásd 4.8 pont). Ismert szulfonamid-allergiával vagy bármely más gyógyszerallergiával rendelkező betegekben nagyobb a súlyos bőrreakciók és túlérzékenységi reakciók kockázata (lásd 4.3 pont). A celekoxib-kezelést meg kell szakítani bőrkiütés, nyálkahártya-elváltozások vagy a túlérzékenység bármely más jelének első megjelenésekor.

Egyéb

Az ismertén gyenge CYP2C9 metabolizáló betegek óvatossággal kezelendők (lásd az 5.2 pontot).

A celekoxib elfedheti a lázat és a gyulladás egyéb tüneteit.

Warfarinnal együtt alkalmazott terápia esetén súlyos vérzéseket jelentettek.

Warfarin valamint más orális antikoagulánsok és celekoxib együttdadásakor körültekintően kell eljárni (lásd 4.5 pont).

Az Onsenal 200 mg-os kapszula 49,8 mg laktózt tartalmaz kapszulánként. A ritka örökletes galaktóz intoleranciában (Lapp-laktáz elégtelenség vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavar) szenvedő betegek ezt a gyógyszert ne szedjék.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakodinámiás interakciók

A legtöbb interakciós vizsgálat a celekoxib napi kétszer 200 mg-os dóziséval történt (ez az ajánlott dózis osteoarthritisben és rheumatoid arthritisben). Nem zárható ki, hogy a kölcsönhatások a napi kétszeri 400 mg-os dózis esetén fokozottabban jelentkeznek.

Warfarint vagy más antikoaguláns szert szedő betegek esetében monitorozni kell az antikoaguláns aktivitást, különösen a celekoxib-kezelés megkezdését vagy dózisének megváltoztatását követő első napokban, mivel ilyen betegek a vérzéses szövődmények szempontjából fokozottan veszélyeztetettek. Ezért orális antikoaguláns kezelésben részesülő betegek prothrombin idejét (INR) szorosan monitorozni kell. Beszámoltak a prothrombin idő megnyúlásával kapcsolatban fellépő - néha halálos kimenetelű - vérzésekről, különösen a celekoxib-kezeléssel párhuzamosan warfarint is szedő (főként időskorú) arthritises betegekben (lásd 4.4 pont).

A nem-szteroid gyulladásgátlók csökkenthetik a diuretikumok és a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek szisztémás hatásait. A többi nem-szteroid gyulladásgátlóhoz hasonlóan, egyes károsodott vesefunkciójú betegekben (dehidrált vagy idős betegek), nőhet az akut, általában reverzibilis veseelégtelenség kockázata, ha a nem-szteroid gyulladásgátlókat, beleértve a celekoxibot, ACE-gátlókkal vagy angiotenzin II receptor blokkolókkal adják együtt. Ezért együttes alkalmazásuk során körültekintően kell eljárni, különösen időseknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell és megfontolandó a vesefunkció monitorozása az együttes terápia kezdését követően, majd utána rendszeres időközönként.

Lizinoprillal beállított I-es és II-es stádiumú hypertoniás betegekben végzett 28 napos klinikai vizsgálatban a napi kétszer 200 mg celekoxib alkalmazása az átlagos napi szisztolés vagy diasztolés vérnyomásértékek klinikailag nem szignifikáns emelkedését eredményezte a placebohoz képest, 24 órás ambuláns vérnyomás-ellenőrzéssel (ABPM) meghatározva. A napi kétszer 200 mg celekoxibbal kezelt betegek 48%-át véleményezték lizinopril-kezelésre nem reagálóknak a záró klinikai vizit során (amit úgy definiáltak, hogy vagy a [mandzsettával mért] diasztolés vérnyomásérték > 90 Hgmm, vagy a [mandzsettával mért] diasztolés vérnyomásérték több mint 10%-kal növekedett a kiindulási értékhez viszonyítva), a placeboval kezelt betegek 27%-ához képest. Ez a különbség statisztikailag szignifikáns volt.

A nem-szteroid gyulladásgátló szerek ciklosporin D származékokkal vagy takrolimusszal együttadva növelhetik a ciklosporin és a takrolimusz nephrotoxicus hatását. A celekoxib e gyógyszerek bármelyikével való együttadásakor a vesefunkciót monitorozni kell.

Celekoxib együtt adható kis dózisu acetilszalicilsavval, de önmaga nem tekinthető a cardiovascularis profilaxis céljából adott acetilszalicilsav helyettesítőjének. Más nem-szteroid gyulladásgátlókhöz hasonlóan, kisdózisu acetilszalicilsav egyidejű adásakor a celekoxib önmagában való adásához képest a gyomor-bélrendszeri vérzések vagy más gastrointestinalis szövődmények fokozott kockázatát észlelték (lásd 5.1 pont).

Farmakokinetikai interakciók

Celekoxib hatása más gyógyszerekre

A celekoxib a citokróm CYP2D6 gyenge inhibitora. Celekoxib-kezelés során a CYP2D6 szubsztát dexametorfán átlagos plazmakoncentrációja 136 %-kal emelkedett. Celekoxib együttadásakor megnőhetnek azon gyógyszerek plazmakoncentrációi, melyek ennek az enzimnek szubsztátjai. A CYP2D6-on révén metabolizálódó gyógyszerek közé tartoznak az antidepresszánsok (triciklusosak és a szelektív szerotonin reuptake gátlók), a neuroleptikumok és az antiarrhythmia-szerek. Előfordulhat, hogy a keskeny terápiás sávval rendelkező és egyéni beállítást igénylő CYP2D6 szubsztátok adagját a celekoxib-kezelés megkezdésekor csökkenteni, valamint a celekoxib-kezelés befejezésekor növelni kell.

In vitro vizsgálatok azt mutatták, hogy a celekoxib valószínűleg hat a CYP2C19 katalizálta metabolizmus gátlására. Ennek az *in vitro* felfedezésnek klinikai jelentősége nem ismert. A CYP2C19-el metabolizálódó gyógyszerek közé tartozik pl. a diazepam, a nitaloprám és az imipramin.

Egy interakciós vizsgálatban a celekoxibnak nem volt klinikailag releváns hatása az orális fogamzásgátlókra (1 mg noretiszteron/35 µg etinilösztadiol).

A celekoxib klinikailag jelentős mértékben nem befolyásolja a tolbutamid (CYP2C9 szubsztát) vagy a glibenklamid farmakokinetikáját.

Rheumatoid arthritises betegeknél a celekoxib statisztikailag szignifikáns mértékben nem befolyásolta a metotrexát (reumatológiai dózisoknál) farmakokinetikáját (plazma vagy vese clearance). A két gyógyszer kombinációjakor azonban a metotrexáttal összefüggő toxicitás megfelelő monitorozását fontolóra kell venni.

Egészséges egyénekben a napi kétszer 200 mg celekoxib és napi kétszer 450 mg lítium együttadása a lítium plazma csúskoncentrációjának (C_{max}) és AUC (area under the curve, görbe alatti terület) értékében 16 illetve 18 %-os átlagos növekedést hozott létre. Ezért a celekoxib-kezelés bevezetése és elhagyása esetén a lítium kezelésben részesülő betegek monitorozása szükséges.

Más gyógyszerek hatása a celekoxibra

Azoknál a betegeknél, akik gyenge CYP2C9 metabolizálók és megnövekedett celekoxib-expozíciót mutatnak, a CYP2C9-gátlókkal (pl. flukonazol, amiodaron) történő egyidejű kezelés a celekoxib-expozíció további növekedését eredményezheti. Ezeknek a kombinációknak az alkalmazását kerülni kell ismert gyenge CYP2C9 metabolizálóknál (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Mivel a celekoxibot főleg a CYP2C9 metabolizálja, ezért a javasolt dózis fele alkalmazandó, ha a beteg flukonazol-kezelésben részesül. A celekoxib (200 mg/nap egyszeri dózisban) és a hatékony CYP2C9 gátló flukonazol (naponta egyszer 200 mg) egyidejű alkalmazásakor a celekoxib C_{max} és AUC értékének átlagos növekedése 60 % illetve 130 % volt (amiodaronnal vagy egyéb ismert CYP2C9-gátlókkal nem végeztek analóg vizsgálatokat). A CYP2C9 induktorok, mint a rifampicin, karbamazepin és a barbiturátok együttes adásakor a celekoxib plazmakoncentrációja csökkenhet.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő klinikai adat a celekoxib tekintetében.

Állatkísérletek (patkány és nyúl) reprodukciós toxicitást mutattak, (lásd 4.3 és 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Hasonlóan a prosztaglandin-szintézist gátló egyéb gyógyszerekhez, a celekoxib az utolsó trimeszterben uterus inertiát és a ductus arteriosus idő előtti elzáródását idézheti elő.

A celekoxib ellenjavallt terhességben és azon hatékony fogamzásgátló módszert nem használó nőbetegekben, akiknél fennáll a teherbe esés lehetősége (lásd 4.3 pont).

Ha egy nőbeteg a kezelés során lesz terhes, a celekoxib-kezelést abba kell hagyni.

Szoptató patkányok tejébe a celekoxib a plazmához hasonló koncentrációban választódik ki. Kis számú szoptató nőnél alkalmazott celekoxib a celekoxib anyatejbe történő igen alacsony átjutását mutatta. A celekoxib-kezelésben részesülő nőknek nem szabad szoptatniuk.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítmény a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A celekoxibot szedő azon betegek, akik szédülést, vertigót vagy álmosságot tapasztalnak, tartózkodjanak a gépjárművezetéstől és gépek kezelésétől.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az **1. táblázatban** a szervrendszerek szerint felsorolt és a gyakoriságnak megfelelően sorba rendezett mellékhatások a következő források adatait tükrözik:

- Azok a mellékhatások, melyeket osteoarthritis és rheumatoid arthritis betegekben 0,01%-nál nagyobb előfordulási gyakorisággal, valamint a placebo-nál jelentettekhez képest nagyobb előfordulási gyakorisággal jelentettek maximum 12 hétig tartó, napi 100-800 mg celekoxib dózissal végzett 12 placebo- és/vagy aktív-kontrollos klinikai vizsgálat során. Nem szelektív NSAID komparátorokkal végzett további vizsgálatokban megközelítőleg 7400 arthritis beteget kezeltek maximum napi 800 mg celekoxibbal, közülük körülbelül 2300 beteget kezeltek egy évig vagy annál hosszabb ideig. Ezekben a további vizsgálatokban megfigyelt celekoxibhoz társuló mellékhatások megfeleltek az osteoarthritis és rheumatoid arthritis betegekben észlelt, az **1. táblázatban** felsorolt mellékhatásoknak.
- A forgalomba hozatalt követő surveillance során spontán jelentett mellékhatások egy olyan periódus alatt, melyben becslések szerint több mint 70 millió betegek kezeltek celekoxibbal (változó dózissal, változó ideig és terápiás javaslatok alapján). Mivel nem minden gyógyszer-mellékhatást jelentettek a forgalomba hozatalt követő engedély jogosultjának és nem mindegyik került bele a biztonságossági adatbázisba, ezeknek a reakcióknak a gyakoriságát megbízhatóan meghatározni nem lehet.

I. TÁBLÁZAT	Gyakori (≥1/100 – <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 – <1/100)	Ritka (≥1/10000 – <1/1000)	A gyakoriság nem ismert (Forgalomba hozatalt követő tapasztalatok)¹
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	sinusitis, felső légúti infekciók, húgyúti fertőzések			
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		anaemia	leukopenia, thrombocytopenia	pancytopenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek	allergia súlyosbodása			súlyos allergiás reakciók, anaphylaxiás sokk, anaphylaxia
Pszichiátriai kórképek	álmatlanság	szorongás, depresszió, fáradtság	zavartság	hallucinációk
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		hyperkalaemia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	szédülés, izomtónus fokozódás (hypertonia)	paraesthesia, szomnolencia	ataxia, az ízérzékelés megváltozása	fejfájás, az epilepszia súlyosbodása, aszeptikus meningitis, ageusia, anosmia, halálos intracranialis haemorrhagia
Szembetegségek és szemészeti tünetek		homályos látás		conjunctivitis, ocularis haemorrhagia, retinalis artéria vagy véna elzáródás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		tinnitus		halláscsökkenés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		szívelégtelenség, palpitatio, tachycardia	myocardialis infarktus ²	arrythmia
Érbetegségek és tünetek		hypertonia, hypertonia súlyosbodása		kipirulás, vasculitis, pulmonalis embolia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	pharyngitis, rhinitis, köhögés,	dyspnoe		bronchospasmus

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasi fájdalom, hasmenés, dyspepsia, flatulencia	székrekedés, eructatio, gastritis, stomatitis, hányás, a gastrointestinalis gyulladás súlyosbodása	a nyombél-, gyomor-, nyelőcső-, vékonybél- és vastagbél kifeléyesedése, dysphagia, vékonybél perforáció, oesophagitis, melaena, pancreatitis	hányinger, akut pancreatitis, gastrointestinalis haemorrhagia, colitis/colitis súlyosbodása
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		májfunkciós zavarok, emelkedett SGOT és SGPT	májenzimek emelkedése	hepatitis, májelégtelenség, sárgaság
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	kiütés, viszketés	urticaria	alopecia, fotoszenzitivitás	ecchymosis, bullosus bőrkiütés, exfoliatív dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis, angioedema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		lábikra görcs		arthralgia, myositis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		megemelkedett kreatinin, megemelkedett BUN		akut veseelégtelenség, interstitialis nephritis, hyponatraemia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek				menstruációs zavar
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	influenza-szerű tünetek, perifériás oedema/folyadékretenció			mellkasi fájdalom
¹ A biztonságossági surveillance adatbázisnak spontán jelentett mellékhatások egy időperiódus alatt, mely során becslés szerint több mint 70 millió beteget kezeltek celecoxibbal (változó dózisokkal, változó ideig és javaslatok alapján). Ennek eredményeképpen ezeknek a reakcióknak a gyakoriságát megbízhatóan nem lehet meghatározni. A forgalomba hozatalt követő csoportban felsorolt mellékhatások csak azok, amik még nem voltak felsorolva az arthritises (1. táblázat) vagy a polip-prevenció (2. táblázat) vizsgálatokban.				

² Osteoarthritis (OA) és rheumatoid arthritis (RA) betegeknél végzett, 2 héttől 1 évig tartó, 20 placebo-kontrollos vizsgálat egyesített analízise során a myocardialis infarctus többletaránya napi 200 mg vagy 400 mg celecoxibnél 0,7 esemény volt 1000 betegenként (ritka) a placebohoz képest, és nem volt stroke emelkedés.

Az **2. táblázatban** szervrendszerek szerint felsorolt és a gyakoriságnak megfelelően sorba rendezett mellékhatásokat a placebohoz képest nagyobb előfordulási gyakorisággal jelentették azoknál a betegeknél, akiket napi 400 mg - 800mg celecoxibbal kezeltek a 3 évig tartó, hosszú távú polip-prevenációs vizsgálatokban (az APC és PreSAP vizsgálatok, lásd 5.1 pont, Farmakodinámiás tulajdonságok – Cardiovascularis biztonságosság – Sporadikus adenomatosus polyposis betegek hosszútávú vizsgálata).

2. TÁBLÁZAT	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 – <1/10)	Ritka (≥1/10000 – <1/1000)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		fülfertőzések, gombás fertőzések (a gombás fertőzések elsődlegesen nem szisztémás fertőzések voltak)	Helicobacter fertőzés, herpes zoster, erysipelas, sebfertőzés, ínyfertőzés, labirinthitis, bakteriális fertőzés
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)			lipoma
Pszichiátriai kórképek			alvászavar
Idegrendszeri betegségek és tünetek			agyi infarktus
Szembetegségek és szemészeti tünetek			úszó (üvegtesti) homályok, conjunctivalis haemorrhagia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			hypacusis
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		angina pectoris, myocardialis infarktus	instabil angina, aortabillentyű-elégtelenség, koronária artéria atherosclerosis, sinus bradycardia, ventricularis hyperthrophia
Érbetegségek és tünetek	hypertonia*		mélyvénás thrombosis, haematoma
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		dyspnoe	dysphonia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasmenés*	hányinger, gastrooesophagialis reflux betegség, diverticulum, hányás*, dysphagia, irritábilis bél szindróma	aranyeres vérzés, gyakori székletürítés, a száj kifelélyesedése, stomatitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			allergiás dermatitis

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		izomgörcsök	ganglion
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		nephrolithiasis, emelkedett szérum kreatinin	nycturia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		benignus prosztata hyperplasia, prostatitis, emelkedett prosztata specifikus antigén (PSA)	vaginalis vérzés, az emlő érzékenysége, dysmenorrhoea, ovárium ciszta, menopauzális tünetek
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		oedema	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		súlynövekedés	emelkedett szérum kálium-, nátrium-, hemoglobín szint; csökkent szérum hematokrit, tesztoszteron szint
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			lábtörés, alsóvégtagi törés, epicondylitis, inszakadás, törés
* A hypertonia, a hányás és a hasmenés bekerült a 2. táblázatba, mert gyakrabban jelentették azokat a 3 évig tartó vizsgálatok során az 1. táblázathoz képest, ami a 12 hétig tartó vizsgálatokból származó mellékhatásokat tartalmazza.			

A maximum 3 évig napi 800 mg celecoxibbal kezelt betegek bevonásával végzett APC vizsgálat végső (bizottság által megítélt) adatai szerint a myocardialis infarktus placebohoz viszonyított többlet előfordulási aránya 11 esemény volt 1000 betegenként (gyakori), a stroke placebohoz viszonyított többlet előfordulási aránya 5 esemény volt 1000 betegenként (nem gyakori; stroke típusok szerint nem differenciált) volt a placebohoz képest.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolással kapcsolatos, klinikai vizsgálatokból származó klinikai tapasztalat nincs. Egészséges önkéntesekben egyszeri 1200 mg-ot és többszöri, napi két részletben adott 1200 mg-ot elérő dózisokat kilenc napon keresztül alkalmazva nem észleltek klinikailag szignifikáns nemkívánatos eseményeket. Túlادagolás gyanúja esetén megfelelő támogató orvosi ellátás szükséges, például a gyomortartalom eltávolítása, orvosi megfigyelés és - ha szükséges - tüneti kezelés. A plazmafehérjéhez való erős kötődés miatt a dialízis feltehetően nem hatékony módszer a gyógyszer eltávolítására.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Citosztatikumok, ATC kód: L01XX33

A celecoxib diaril-szubsztituált pirazol, kémiaiailag hasonló más, nem arilamin szulfonamidokhoz (pl. tiazidok, furoszemid), de különbözik az arilamil szulfonamidoktól (pl. szulfametoxazol és más szulfonamid antibiotikumok).

A celecoxib orális, szelektív ciklooxygenáz-2 (COX-2) gátló. FAP-ban napi kétszer 400 mg terápiás dózis nem gátolta statisztikailag szignifikáns mértékben a COX-1 enzimet (az *ex vivo* thromboxán B₂ (TxB₂) képződés mérése alapján) egészséges önkéntesekben.

A ciklooxygenáz a prosztaglandin képződésért felelős. Két izoformáját, a COX-1-t és a COX-2-t azonosították. A COX-2 izoenzímről kimutatták, hogy a gyulladásos folyamat kialakulásáért felelős stimulusok indukálják képződését és feltételezik, hogy elsősorban felelős a fájdalom, a gyulladás és a láz prosztanoid mediátorainak szintéziséért. Emelkedett COX-2 szint található a pre-malignus elváltozásokban (mint pl. az adenomatosus colorectalis polipok) és az epithelialis rákokban. A familiaris adenomatosus polyposis (FAP) egy genetikai betegség, mely az ún. adenomatosus polyposis coli (APC) tumorsuppresszor gén autoszómális domináns módosulásával jár. Az APC mutációt mutató polipok fokozott mértékben expresszálják a COX-2-t. Kezelés nélkül e polipok folyamatosan képződnek és terjednek a vastag- és végbélben, és végül gyakorlatilag 100 %-ban colorectalis tumor alakul ki. A COX-2 szerepet játszik az ovulációban, a beágyazódásban, a ductus arteriosus záródásában, a veseműködés szabályozásában és az idegrendszer egyes funkcióiban (lázképződés, fájdalomérzékelés, percepció és kognitív funkciók). Szerepet játszhat a fekély gyógyulásában. A COX-2-t azonosították az emberi gyomorfekély körüli szövetben, de szerepét a fekély gyógyulásában még nem bizonyították.

Néhány COX-1 gátló nem-szteroid gyulladásgátló és a szelektív COX-2 gátlók thrombocytáaggregációt gátló hatásának különbözősége klinikailag jelentős lehet thromboemboliás reakciók szempontjából veszélyeztetett betegeknél. A COX-2 gátlói gátolják a szisztémás (így valószínűleg az endothelialis) prosztaciklin képződését a thrombocytá thromboxánjának befolyásolása nélkül.

A TxB₂-re gyakorolt dózisfüggő hatást figyelték meg nagy celecoxib adagok után. Ellenben napi kétszer 600 mg celecoxibnak egészséges egyénekben végzett kis, többadagos vizsgálataiban a placebohoz képest nem volt hatása a thrombocytáaggregációra és a vérzési időre.

Kísérletes vizsgálatok igazolták, hogy a celecoxib az apoptózis fokozásával és az angiogenesis gátlásával okozhatja a daganat pusztulását. A COX-2 gátlása a gyulladástól független mechanizmuson keresztül is hatással lehet a daganat életképességére.

A celecoxib gátolta a daganatképződést a COX-2-t fokozottan expresszáló, akár kémiai (patkány AOM modell) akár genetikai (MIN egér modell) mutáció által okozott vastagbélrák preklínikai modelljeiben.

A celecoxib csökkentette az adenomatosus colorectalis polipok számát és méretét. Egy randomizált, kettős vak, placebo kontrollos vizsgálatot végeztek 83 FAP-ban szenvedő betegen. A betegek közül 58 esetén szubtotális vagy totális colectomiát végeztek korábban, 25 beteg vastagbélbe pedig érintetlen volt. 13 betegnek gyengített FAP fenotípusa volt. Hat hónapos kezelést követően a colorectalis polipok számának átlagos csökkenése 28 % (SD±24 %) volt a kétszer 400 mg celecoxibot szedő csoportban, mely statisztikailag jobb volt, mint a placebo csoporté (középérték 5 %, SD±16 %). A nyombélben is jelentősen csökkent az adenomás területek száma a placebohoz képest (napi kétszer 400 mg celecoxib mellett 14,5 % szemben a placebo mellett 1.4 %), ez azonban nem volt statisztikailag szignifikáns.

Fiatalkori FAP betegeknél végzett pilot vizsgálat: Összesen 18, genotípusosan vagy fenotípusosan FAP pozitív 10-14 éves beteget kezeltek napi 4 mg/kg celecoxibbal (4 beteg a placebóval kezelt 2 beteggel összehasonlítva), napi 8 mg/kg celecoxibbal (4 beteg a placebóval kezelt 2 beteggel összehasonlítva), vagy napi 16mg/kg celecoxibbal (4 beteg a placebóval kezelt 2 beteggel összehasonlítva). Az eredmények a polipszámban statisztikailag szignifikáns csökkenést igazoltak az összes celecoxib-kezelési csoportban a megfelelő placebo-kezelési csoporttal összehasonlítva. A legnagyobb csökkenést a napi 16 mg/ttkg celecoxibbal kezelt betegeknél figyelték meg, amely dózis megfelel a javasolt 800mg-os, felnőtt FAP dózishoz. A biztonságossági adatokat a Data Safety Monitoring Committee részletesen felülvizsgálta, melyben megállapították, hogy a napi 16 mg/ttkg adag biztonságos dózis volt ahhoz, hogy javasolható legyen a fiatalkori FAP betegeknél végzett további vizsgálatokhoz.

Celecoxib-expozíciónak kitett gyermekeknél a hosszú távú cardiovascularis toxicitást nem vizsgálták, és nem ismert, hogy a hosszú távú kockázat hasonló-e a celecoxib- vagy egyéb szelektív COX-2 gátló- vagy nem szelektív NSAID-expozíciónak kitett felnőtteknél észleltekhöz (lásd 4.4 pont, szív-érrendszeri hatások).

Cardiovascularis biztonságosság – Sporadikus adenomatosus polyposis betegek hosszútávú vizsgálata: Sporadikus adenomatosus polyposis betegek bevonásával két vizsgálatot végeztek a celecoxibbal: az APC vizsgálatot (Adenoma Prevention with Celecoxib, Adenoma prevenció celecoxibbal) és a PreSAP vizsgálatot (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps – A spontán adenomatosus polyposis prevenciója). Az APC vizsgálatban a cardiovascularis halálozásból, a myocardialis infarktusból és stroke-ból álló (bizottság által megítélt) összetett végpont gyakoriságának dózisfüggő emelkedését figyelték meg a celecoxibnál a 3 éves kezelés alatt a placebohoz képest. A PreSAP vizsgálat nem mutatott ki statisztikailag szignifikáns kockázatonövekedést ugyanerre a végpontra vonatkozóan.

Az APC vizsgálatban a cardiovascularis halálozásból, myocardialis infarktusból és stroke-ból álló, (bizottság által meghatározott) összetett végpont placebohoz viszonyított relatív kockázata 3,4 volt (95% CI=konfidencia intervallum: 1,4 - 8,5) napi kétszer 400 mg celecoxibnál és 2,8 volt (95% CI=konfidencia intervallum: 1,1 – 7,2) napi kétszer 200 mg celecoxib esetén. Az összetett végpont kumulatív előfordulási aránya három év után 3,0% (20/671 beteg) illetve 2,5% (17/685 beteg) volt összehasonlítva a placebo-ra vonatkozó 0,9%-kal (6/679 beteg). Mindkét dózisú celecoxib csoportnál a placeboval szembeni emelkedés elsősorban a myocardialis infarktus megnövekedett gyakoriságának következménye.

A PreSAP vizsgálatban ugyanannak a (bizottság által megítélt) összetett végpontnak a placebohoz viszonyított relatív kockázata 1,2 volt (95% CI=konfidencia intervallum 0,6 – 2,4) napi egyszer 400 mg celecoxibnál a placebohoz képest. Az összetett végpont kumulatív előfordulási gyakorisága három év után 2,3% (21/933 beteg) illetve 1,9% volt (12/628 beteg). A (bizottság által megítélt) myocardialis infarktus gyakorisága napi egyszer 400 mg celecoxibnál 1,0% (9/933 beteg), és a placebónál 0,6% volt (4/628 beteg).

A harmadik hosszú távú vizsgálatból, az ADAPT-ból (The Alzheimer's Disease Antiinflammatory Prevention Trial, Az Alzheimer-kór gyulladáscsökkentőkkel történő prevenciójának vizsgálata) származó adatok nem mutattak szignifikánsan megemelkedett cardiovascularis kockázatot napi kétszer 200 mg celecoxib esetén a placebohoz képest. A fentiekhez hasonló összetett végpont (cardiovascularis halálozás, myocardialis infarktus, stroke) placebohoz viszonyított relatív kockázata napi kétszer 200 mg celecoxibnál 1,14% volt (95% CI=konfidencia intervallum: 0,61 – 2,12). A myocardialis infarktus gyakorisága napi kétszer 200 mg celecoxibnál 1,1% (8/717 beteg), és a placebónál 1,2% volt (13/1070 beteg).

Kontrollos, randomizált vizsgálatok egyesített analíziséből/összevont elemzéséből?? származó adatok szintén utalnak arra, hogy cardiovascularis kockázat társulhat a celecoxib alkalmazásával a placeboval összehasonlítva, bizonyítékokkal a celecoxib adagjai alapján lévő kockázatbeli különbségek tekintetében.

Ez a gyógyszer ún. „kivételes forgalomba hozatali engedéllyel” rendelkezik.

Ez azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem áll rendelkezésre széleskörű információ.

Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) minden, erre a gyógyszerre vonatkozó új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén ezt az alkalmazási előírást is frissíti.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A celecoxib jól felszívódik, plazmakoncentrációjának csúcértékét mintegy 2-3 órán belül éri el. Étkezés közben történő bevétel (zsíros ételek) a felszívódást kb. egy órával késlelteti, és a teljes felszívódást (AUC) 10-20 %-kal növeli.

A celecoxib eliminációjában a lebomlás játszik döntő szerepet. A beadott dózis 1%-ánál kevesebb választódik ki változatlan formában a vizelettel. A celecoxib expozícióban az egyének közötti változatosság mintegy 10-szeres értéket érhet el. A celecoxib a terápiás dózistartományban dózistól és időtől független farmakokinetikát mutat. Terápiás plazmakoncentráció mellett 97 % kötődik plazmafehérjékhez, és a celecoxib kevésbé kötődik a vörösvérsejtekhez. Az eliminációs felezési idő 8-12 óra. Az egyensúlyi plazmakoncentráció 5 napi kezelést követően alakul ki. Farmakológiai hatása az anyavegyületnek van. A keringésben található fő metabolitok nem rendelkeznek kimutatható COX-1 vagy COX-2 aktivitással.

A celecoxib-metabolizmust elsődlegesen a citokróm P450 CYP2C9 mediálja. Három metabolitot, melyek inaktívak mint COX-1 vagy COX-2 gátlók, azonosítottak a humán plazmában: egy elsődleges alkoholt, az ennek megfelelő karboxilsavat és annak glükuronid-konjugátumát. A citokróm P450 CYP2C9 aktivitása csökken a csökkent enzimaktivitással járó genetikai polimorfizmussal rendelkező egyéneknél, mint például a CYP2C9*3 polimorfizmusra nézve homozigótáknál.

Egy farmakokinetikai vizsgálatban, ahol napi egyszer 200 mg celecoxibot alkalmaztak vagy CYP2C9*1/*1, vagy CYP2C9*1/*3 vagy CYP2C9*3/*3 genotípusú egészséges önkénteseknél, a kezelés hetedik napján a celecoxib átlagos C_{max} -értéke a négyszerese, az AUC_{0-24} -értéke a hétszerese volt a CYP2C9*3/*3 genotípusú egyéneknél a többi genotípushoz képest. Összesen 5, CYP2C9*3/*3 genotípusú egyénnél három különböző, egyszeri dózisu vizsgálatban az egyszeri dózis AUC_{0-24} -értéke megközelítőleg a háromszorosára emelkedett a normális metabolizálókhoz összehasonlítva. Úgy becsülték, hogy a *3/*3-as genotípusú homozigóták gyakorisága 0,3-1,0% a különböző etnikai csoportok között.

Azoknál a betegeknél, akik ismertén vagy feltételezhetően gyenge CYP2C9 metabolizálók a korábbi kórtörténet vagy CYP2C9 szubsztrátokkal szerzett tapasztalatok alapján, a celecoxib csak megfelelő körültekintéssel alkalmazható (lásd 4.2 pont).

Nincs klinikailag szignifikáns különbség a celecoxib farmakokinetikai tulajdonságaiban az afro-amerikai és a kaukázusi népesség között. Idős nőknél (>65 év) a celecoxib plazmakoncentrációja 100%-kal megemelkedik.

Enyhe májkárosodás esetén a celecoxib C_{max} szint átlagos emelkedése 53 %, az AUC pedig 26% volt a normális májműködésű egyénekével összehasonlítva. Napi 200 mg-os dózis esetén közepesen súlyos májkárosodásban a megfelelő értékek 41 % és 146 % voltak. Enyhe és közepes májkárosodás esetén a betegek metabolikus kapacitása leginkább az albumin értékekkel korrelált. A mérsékelt fokú májkárosodásban szenvedő FAP-betegekben (szérum albumin 25-35 g/l) a celecoxib napi dózisát a felére kell csökkenteni.

Súlyos májkárosodásban (szérum albumin szint <25 g/l) szenvedő betegekben nem végeztek vizsgálatokat és a celecoxib ellenjavallt ebben a betegcsoportban.

Vesekárosodásban nem vizsgálták a celecoxib farmakokinetikai tulajdonságait, de jelentős változás ilyen betegekben nem várható, mert az elimináció döntően a májon keresztül történik. Vesekárosodás esetén a celecoxibbal kapcsolatban kevés tapasztalat áll rendelkezésre, ezért a vesebetegek kezelése nagy körültekintést igényel. Súlyos veseelégtelenségben adása ellenjavallt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Hagyományos embrio-foetális toxicitási vizsgálatokban a rekeszizom-sérv dózis-függő kialakulását észlelték patkány embriókban és szív-ér rendszeri malformációkat nyúl embriókban a javasolt humán napi dózissal (800 mg) elért szabad celecoxib körülbelül háromszor (patkány) és kétszer (nyúl) nagyobb szisztémás expozíciója esetén. Patkányokban végzett peri-postnatalis toxicitási vizsgálatban, melyben a hatóanyag-expozíció kiterjedt az organogenezis időszakára is, szintén megfigyeltek rekeszizom-sérvet. Az utóbbi vizsgálatban a legkisebb szisztémás expozíció, amely mellett egyetlen

állatban észlelték az eltérést, az ajánlott humán dózishoz viszonyítva a becült alsó határ az ajánlott humán dózis (800 mg) kétszerese volt.

Állatokban a korai embrionális fejlődési szakaszban adott celekoxib preimplantációs és postimplantációs veszteségekhez vezetett. Ezek a hatások a prosztaglandin szintézis gátlásának várható következményei.

Patkányokban a celekoxib kiválasztódik az anyatejbe. Egy peri-postnatalis patkányokon végzett vizsgálatban az utódok károsodását figyelték meg.

Egy kétéves toxicitási vizsgálatban nagy adagoknál hím patkányokban a mellékvesén kívüli thrombosisok fokozódását figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma:
laktóz-monohidrát
nátrium-lauril-szulfát
povidon K30
kroszkarmellóz-nátrium
magnézium-sztearát.

A kapszulatok tartalma:
zselatin
titán-dioxid E171.

A jelölőfesték tartalma:
sellak
propilénlikol
vas-oxid E172.

6.2 Inkompatibilitások

Nincsenek.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszó vagy átlátszatlan PVC/Aclar/alumínium buborékfólia.
10 vagy 60 kapszula dobozonként.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/259/001-004

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

2003. október 17./2008. október 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Onsenal 400 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

400 mg celecoxib kapszulánként.

Segédanyagok: 99,6 mg laktóz-monohidrát

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

Fehér, átlátszatlan kapszula két zöld sávval 7767 és 400 jelzésekkel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Onsenal familiáris adenomatosus polyposisban (FAP) - a műtét és az endoszkópos követés kiegészítéseként - az adenomatosus bélpolipok számának csökkentésére javallt (lásd 4.4 pont).

Nem bizonyított, hogy az Onsenal által kiváltott polipszám csökkenés képes csökkenteni a bélrák kialakulásának kockázatát is (lásd 4.4 és 5.1 pontok).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A javasolt orális dózis naponta kétszer egy 400 mg-os kapszula, étkezéskor bevéve (lásd 5.2 pont).

A celecoxibot szedő FAP-betegek szokásos orvosi ellátása továbbra is szükséges. A maximális ajánlott napi dózis 800 mg.

Májkárosodás: Mérsékelt fokú májkárosodásban szenvedő betegek esetén (szérum albumin: 25-35 g/l) a celecoxib ajánlott napi dózisát a felére kell csökkenteni (lásd 4.3 és 5.2 pontok). Mivel ilyen betegekben nincs tapasztalat 200 mg-nál nagyobb dózissal, így óvatosan adandó.

Vesekárosodás: Enyhe vagy közepes súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekben a celecoxibbal korlátozott klinikai tapasztalatok állnak rendelkezésre, ezért az ilyen betegek óvatosan kezelendők (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pontok).

Gyermekkorú betegek: A celecoxibbal szerzett tapasztalatok 18 évnél fiatalabb FAP-betegeknél egy igen kis populációnál elvégzett pilot vizsgálatra korlátozódnak, amiben a betegeket maximum napi 16 mg/kg celecoxibbal kezelték, mely megfelel a javasolt napi 800 mg-os felnőtt FAP dózissal (lásd 5.1 pont).

Gyenge CYP2C9 metabolizálók: A celecoxib megfelelő körültekintéssel alkalmazható azoknál a betegeknél, akik ismertén vagy feltehetően gyenge CYP2C9 metabolizálók az egyéb CYP2C9 szubsztrátokkal szerzett korábbi kórtörténet/tapasztalatok vagy a genotípus meghatározása alapján, mivel a dóziszfüggő mellékhatások kockázata fokozódik.

A CYP2C9*3 allélt hordozó betegeknél, és különösen azoknál, akik CYP2C9*3*3 homozigóta genotípussal rendelkeznek, olyan celecoxib szintek alakulhatnak ki, amelyek magasabbak azoknál,

amelyeknél a klinikai vizsgálatokban a biztonságosságot tanulmányozták. Ezért FAP-betegek kezelésekor gondosan mérlegelni kell a gyenge metabolizálónál kialakuló magas celecoxib expozíció kockázatát. Megfontolandó a kezelés csökkentett adagokkal történő elkezdése (lásd 5.2 pont).

Időskorúak: Időskorú FAP-betegekben a dózis nem ismert. Ilyen betegek esetén különös figyelem szükséges (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (lásd 6.1 pont).
- Ismert túlérzékenység szulfonamidokkal szemben.
- Aktív peptikus fekély vagy gastrointestinalis (GI) vérzés.
- Olyan betegek, akiknél korábban acetilszalicilsav vagy nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok), beleértve a szelektív COX-2 (ciklooxygenáz-2) gátlókat, szedését követően asthma, akut rhinitis, orrpolip, angioneurotikus ödéma, csalánkiütés, vagy más allergiás típusú reakciók léptek fel.
- Terhesség és azon hatékony fogamzásgátló módszert nem használó nőbetegek, akiknél fennáll a teherbe esés lehetősége (lásd 4.6 és 5.3 pontok).
- Szoptatás (lásd 4.6 és 5.3 pontok).
- Súlyos májkárosodás (25 g/l alatti szérum albumin vagy Child-Pugh-érték ≥ 10) (C stádium).
- Veseelégtelenségben szenvedő betegek, akiknél a becsült kreatinin clearance < 30 ml/perc.
- Gyulladásos bélbetegség.
- Pangásos szívelégtelenség (NYHA II-IV).
- Ischaemiás szívbetegség, perifériás verőérbetegség és/vagy cerebrovasculáris megbetegedés klinikailag manifeszt formái.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A celecoxib-kezelés hatását FAP-ban legfeljebb 6 hónapig vizsgálták, és nem észlelték az emésztőrendszeri vagy más rákbetegségek kockázatának vagy műtétek számának csökkenését. Ezért az egyidejű celecoxib-kezelés miatt nem változhat meg a FAP-betegek szokásos kezelése. Különösen fontos, hogy nem ritkítható a rendszeres endoszkópos szűrés és nem halasztható a FAP miatti műtéti beavatkozás.

Emésztőrendszeri betegségek

Celecoxibbal kezelt betegeknél felső gastrointestinalis komplikációk (perforáció, fekély vagy vérzés) fordultak elő, néhány közülük végzetes kimenetellel. Óvatosság javasolt olyan betegek kezelésekor, akik a nem-szteroid gyulladásgátlók által okozott komplikációk jelentkezése szempontjából a legveszélyeztetettebbek: az idősek, a más nem-szteroid gyulladásgátlót vagy acetilszalicilsavat egyidejűleg szedő betegek, vagy azok, akiknek kórtörténetében gyomor-bélrendszeri megbetegedés, pl. fekély vagy gastrointestinalis vérzés szerepelt.

Tovább nő a gyomor-bélrendszeri nemkívánatos hatások (gyomor-bélrendszeri fekély vagy más gyomor-bélrendszeri szövődmények) kockázata, ha a celecoxibot acetilszalicilsavval (még kis dózissal is) egyidejűleg szedik. Hosszú távú klinikai vizsgálatokban nem igazoltak jelentős különbséget a gastrointestinalis biztonságosságot tekintve a szelektív COX-2 gátlók + acetilszalicilsav vs. NSAID-ok + acetilszalicilsav között (lásd 5.1 pont).

Celecoxib és nem-acetilszalicilsav NSAID-ok egyidejű alkalmazása kerülendő.

Az ileorectalis anastomosissal vagy ileo-analis tasak anastomosissal rendelkező FAP-betegekben fekélyek keletkezhetnek az anastomosisban. Ha az anastomosisban fekély található, a betegek nem részesülhetnek egyidejű antikoaguláns vagy acetilszalicilsav kezelésben.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek / Szív- és érrendszeri betegségek

Egy hosszú távú, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban, melyben sporadikus adenomatosus polyposisban szenvedő betegek napi kétszer 200 mg ill. napi kétszer 400 mg celekoxibot kaptak, a súlyos cardiovascularis események - elsősorban a myocardialis infarctus – száma emelkedett a placebo csoporthoz képest (lásd 5.1. pont).

Mivel az APC vizsgálatban a celekoxib cardiovascularis kockázata megnövekedett napi kétszer 400 mg dózis mellett (lásd 5.1 pont), a FAP-betegek celekoxibra adott válaszütemét időszakosan újra kell értékelni azon FAP betegek szükségtelen expozíciójának kivédése céljából, akiknél a celekoxib nem hatékony (lásd 4.2, 4.3, 4.8 és 5.1 pont).

Azokat a betegeket, akiknél cardiovascularis eseményekre hajlamosító jelentős kockázati tényezők (például hypertonia, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, dohányzás) állnak fenn, csak alapos megfontolás után lehet celekoxibbal kezelni (lásd 5.1 pont).

A szelektív COX-2 gátlók, mivel a thrombocyta-funkcióra nincsenek hatással, nem helyettesítik az acetilszalicilsavat a szív-érrendszeri thromboemboliás megbetegedések profilaxisában. Ezért a thrombocytagátló kezelést nem szabad leállítani (lásd 5.1 pont).

Hasonlóan az egyéb ismert prosztaglandin-szintézist gátló gyógyszerekhez, celekoxib-kezelésben részesülő betegek esetében is megfigyeltek folyadékretenciót és oedemát. Ezért celekoxib csak megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható kórelőzményben szereplő szívelégtelenség, balkamrai diszfunkció vagy magasvérnyomás esetében, valamint olyan betegekben, akiknek bármilyen más okból fennálló oedemája van, mivel a prosztaglandin-szintézis gátlás a vesefunkció romlását idézheti elő és folyadékretenciót eredményez. Ugyancsak elővigyázatosság szükséges vízhajtót szedő vagy hypovolaemiára egyébként hajlamos betegek esetében.

Mint minden NSAID, a celekoxib is vezethet hypertonia kialakulásához vagy a már meglévő magasvérnyomás betegség rosszabbodásához, melyek bármelyike hozzájárulhat a cardiovascularis események előfordulási gyakoriságának növekedéséhez. Ezért a vérnyomást szorosan ellenőrizni kell a celekoxib-terápia megkezdésekor és a kezelés folyamán.

Fokozott elővigyázatosságra és szoros követésre van szükség a gyógyszeres kezelést igénylő enyhe-közepesen súlyos szívelégtelenségben szenvedő idős betegek esetében. Csökkent vese- vagy májfunkció és különösen cardialis diszfunkció nagyobb valószínűséggel fordul elő idős korban, ezért esetükben megfelelő orvosi felügyelet szükséges.

Vese- és májbetegségek

Az NSAID-ok, köztük a celekoxib vesetoxicitást okozhat. A celekoxibbal végzett klinikai vizsgálatok a komparátor NSAID-oknál megfigyeltetekhez hasonló renalis hatást mutattak ki. A vesetoxicitás szempontjából a legnagyobb kockázatnak kitett betegek a károsodott vesefunkciójú-, szívelégtelen, májműködési zavarban szenvedő- és az idős betegek. Ezeket a betegeket gondosan ellenőrizni kell, amíg celekoxib-kezelésben részesülnek.

Enyhe vagy közepesen súlyos vese- vagy májbetegségben szenvedő betegekben a celekoxibbal kapcsolatos tapasztalatok korlátozottak, ezért az ilyen betegek óvatosan kezelendők (lásd 4.2 és 5.2 pontok).

Amennyiben a kezelés során a betegeknél bármelyik fent említett szervrendszer működése romlik, megfelelő intézkedéseket kell tenni és megfontolandó a celekoxib-kezelés felfüggesztése.

Bőrreakciók

Súlyos, néhány esetben halálos kimenetelű bőrreakciót – beleértve az exfoliatív dermatitist, a Stevens-Johnson szindrómát és a toxikus epidermalis necrolysist – nagyon ritkán jelentettek celekoxibot szedő betegeknél (lásd 4.8). Úgy tűnik, hogy a betegek a terápia kezdeti szakaszán vannak kitéve ezen

reakciók kockázatának: az esetek nagy részében a reakció kezdete a kezelés első hónapjára tehető. Súlyos túlérzékenységi reakciókról (anafilaxia és angiooedema) számoltak be a celekoxibot szedő betegeknél (lásd 4.8 pont). Ismert szulfonamid-allergiával vagy bármely más gyógyszerallergiával rendelkező betegekben nagyobb a súlyos bőrreakciók és túlérzékenységi reakciók kockázata (lásd 4.3 pont). A celekoxib-kezelést meg kell szakítani bőrkiütés, nyálkahártya elváltozások vagy a túlérzékenység bármely más jelének első megjelenésekor.

Egyéb

Az ismerten gyenge CYP2C9 metabolizáló betegek óvatossággal kezelendők (lásd az 5.2 pontot).

A celekoxib elfedheti a lázat és a gyulladás egyéb tüneteit.

Warfarinnal együtt alkalmazott terápia esetén súlyos vérzéseket jelentettek.

Warfarin valamint más orális antikoagulánsok és celekoxib együttdadásakor körültekintően kell eljárni (lásd 4.5 pont).

Az Onsenal 400 mg-os kapszula 99,6 mg laktózt tartalmaz kapszulánként. A ritka, örökletes galaktóz intoleranciában (Lapp-laktáz elégtelenség vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavar) szenvedő betegek ezt a gyógyszert ne szedjék.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakodinámiás interakciók

A legtöbb interakciós vizsgálat a celekoxib napi kétszer 200 mg-os dózisával történt (ez az ajánlott dózis osteoarthritisben és rheumatoid arthritisben). Nem zárható ki, hogy a kölcsönhatások a napi kétszeri 400 mg-os dózis esetén fokozottabban jelentkeznek.

Warfarint vagy más antikoaguláns szert szedő betegek esetében monitorozni kell az antikoaguláns aktivitást, különösen a celekoxib-kezelés megkezdését vagy dózisának megváltoztatását követő első napokban, mivel ilyen betegek a vérzéses szövődmények szempontjából fokozottan veszélyeztetettek. Ezért orális antikoaguláns kezelésben részesülő betegek prothrombin idejét (INR) szorosan monitorozni kell. Beszámoltak a prothrombin idő megnyúlásával kapcsolatban fellépő - néha halálos kimenetelű - vérzésekről, különösen a celekoxib-kezeléssel párhuzamosan warfarint is szedő (főként időskorú) arthritises betegekben (lásd 4.4 pont).

A nem-szteroid gyulladásgátlók csökkenthetik a diuretikumok és vérnyomáscsökkentő gyógyszerkészítmények hatását. A többi nem-szteroid gyulladásgátlóhoz hasonlóan, egyes károsodott vesefunkciójú betegeknél (dehidrált vagy idős betegek), nőhet az akut, általában reverzibilis veseelégtelenség kockázata, ha a nem-szteroid gyulladásgátlókat, beleértve a celekoxibot, ACE-gátlókkal vagy angiotenzin II receptor blokkolókkal adják együtt. Ezért együttes alkalmazásuk során körültekintően kell eljárni, különösen időseknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell és megfontolandó a vesefunkció monitorozása az együttes terápia kezdését követően, majd utána rendszeres időközönként.

Lizinoprillal beállított I-es és II-es stádiumú hypertóniás betegeknél végzett 28 napos klinikai vizsgálatban a napi kétszer 200 mg celekoxib alkalmazása az átlagos napi szisztolés vagy diasztolés vérnyomásértékek klinikailag nem szignifikáns emelkedését eredményezte a placebohoz képest, 24 órás ambuláns vérnyomás-ellenőrzéssel (ABPM) meghatározva. A napi kétszer 200 mg celekoxibbal kezelt betegek 48%-át véleményezték lizinopril-kezelésre nem reagálóknak a záró klinikai vizit során (amit úgy definiáltak, hogy vagy a [mandzsettával mért] diasztolés vérnyomásérték > 90 Hgmm, vagy a [mandzsettával mért] diasztolés vérnyomásérték több mint 10%-kal növekedett a kiindulási értékhez viszonyítva), a placebóval kezelt betegek 27%-ához képest. Ez a különbség statisztikailag szignifikáns volt.

A nem-szteroid gyulladásgátló szerek ciklosporin D származékokkal vagy takrolimusszal együttadva növelhetik a ciklosporin és a takrolimusz nephrotoxicus hatását. A celekoxib e gyógyszerek bármelyikével való együttadásakor a vesefunkciót monitorozni kell.

Celekoxib együtt adható kis dózisu acetilszalicilsavval, de önmaga nem tekinthető a cardiovascularis profilaxis céljából adott acetilszalicilsav helyettesítőjének. Más nem-szteroid gyulladásgátlókhoz hasonlóan, kisdózisu acetilszalicilsav egyidejű adásakor a celekoxib önmagában való adásához képest a gyomor-bélrendszeri vérzések vagy más gastrointestinalis szövődmények fokozott kockázatát észlelték (lásd 5.1 pont).

Farmakokinetikai interakciók

Celekoxib hatása más gyógyszerekre

A celekoxib a citokróm CYP2D6 gyenge inhibitora. Celekoxib-kezelés során a CYP2D6 szubsztát dexametorfán átlagos plazmakoncentrációja 136 %-kal emelkedett. Celekoxib együttadásakor megnőhetnek azon gyógyszerek plazmakoncentrációi, melyek ennek az enzimnek szubsztátjai. A CYP2D6-on révén metabolizálódó gyógyszerek közé tartoznak az antidepresszánsok (triciklusosak és a szelektív szerotonin reuptake gátlók), a neuroleptikumok és az antiarrhythmia-szerek. Előfordulhat, hogy a keskeny terápiás sávval rendelkező és egyéni beállítást igénylő CYP2D6 szubsztátok adagját a celekoxib-kezelés megkezdésekor csökkenteni, valamint a celekoxib-kezelés befejezésekor növelni kell.

In vitro vizsgálatok azt mutatták, hogy a celekoxib valószínűleg hat a CYP2C19 katalizálta metabolizmus gátlására. Ennek az *in vitro* felfedezésnek klinikai jelentősége nem ismert. A CYP2C19-el metabolizálódó gyógyszerek közé tartozik pl. a diazepam, a nitaloprám és az imipramin.

Egy interakciós vizsgálatban a celekoxibnak nem volt klinikailag releváns hatása az orális fogamzásgátlókra (1 mg noretiszteron/35 µg etinilösztadiol).

A celekoxib klinikailag jelentős mértékben nem befolyásolja a tolbutamid (CYP2C9 szubsztát) vagy a glibenklamid farmakokinetikáját.

Rheumatoid arthritises betegeknél a celekoxib statisztikailag szignifikáns mértékben nem befolyásolta a metotrexát (reumatológiai dózisoknál) farmakokinetikáját (plazma vagy vese clearance). A két gyógyszer kombinációjakor azonban a metotrexáttal összefüggő toxicitás megfelelő monitorozását fontolóra kell venni.

Egészséges egyénben a napi kétszer 200 mg celekoxib és napi kétszer 450 mg lítium együttadása a lítium plazma csúskoncentrációjának (C_{max}) és AUC (area under the curve, görbe alatti terület) értékében 16 illetve 18 %-os átlagos növekedést hozott létre. Ezért a celekoxib-kezelés bevezetése és elhagyása esetén a lítium kezelésben részesülő betegek monitorozása szükséges.

Más gyógyszerek hatása a celekoxibra

Azoknál a betegeknél, akik gyenge CYP2C9 metabolizálók és megnövekedett celekoxib-expozíciót mutatnak, a CYP2C9-gátlókkal (pl. flukonazol, amiodaron) történő egyidejű kezelés a celekoxib-expozíció további növekedését eredményezheti. Ezeknek a kombinációknak az alkalmazását kerülni kell ismert gyenge CYP2C9 metabolizálóknál (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Mivel a celekoxibot főleg a CYP2C9 metabolizálja, ezért a javasolt dózis fele alkalmazandó, ha a beteg flukonazol-kezelésben részesül. A celekoxib (200 mg/nap egyszeri dózisban) és a hatékony CYP2C9 gátló flukonazol (naponta egyszer 200 mg) egyidejű alkalmazásakor a celekoxib C_{max} és AUC értékének átlagos növekedése 60 % illetve 130 % volt (amiodaronnal vagy egyéb ismert CYP2C9-gátlókkal nem végeztek analóg vizsgálatokat). A CYP2C9 induktorok, mint a rifampicin, karbamazepin és a barbiturátok együttes adásakor a celekoxib plazmakoncentrációja csökkenhet.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő klinikai adat a celekoxib tekintetében.

Állatkísérletek (patkány és nyúl) reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 4.3. és 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Hasonlóan a prosztaglandin-szintézist gátló egyéb gyógyszerekhez, a celekoxib az utolsó trimeszterben uterus inertiát és a ductus arteriosus idő előtti elzáródását idézheti elő.

A celekoxib ellenjavallt terhességben és azon hatékony fogamzásgátló módszert nem használó nőbetegekben, akiknél fennáll a teherbe esés lehetősége (lásd 4.3 pont).

Ha egy nőbeteg a kezelés során lesz terhes, a celekoxib-kezelést abba kell hagyni.

Szoptató patkányok tejébe a celekoxib a plazmához hasonló koncentrációban választódik ki. Kis számú szoptató nőnél alkalmazott celekoxib a celekoxib anyatejbe történő igen alacsony átjutását mutatta. A celekoxib-kezelésben részesülő nőknek nem szabad szoptatniuk.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítmény a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A celekoxibot szedő azon betegek, akik szédülést, vertigót vagy álmosságot tapasztalnak, tartózkodjanak a gépjárművezetéstől és gépek kezelésétől.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az **1. táblázatban** a szervrendszerek szerint felsorolt és a gyakoriságnak megfelelően sorba rendezett mellékhatások a következő források adatait tükrözik:

- Azok a mellékhatások, melyeket osteoarthritis és rheumatoid arthritis betegekben 0,01%-nál nagyobb előfordulási gyakorisággal, valamint a placebo-nál jelentetteknél képest nagyobb előfordulási gyakorisággal jelentettek maximum 12 hétig tartó, napi 100-800 mg celekoxib dózissal végzett 12 placebo- és/vagy aktív-kontrollos klinikai vizsgálat során. Nem szelektív NSAID komparátorokkal végzett további vizsgálatokban megközelítőleg 7400 arthritis beteget kezeltek maximum napi 800 mg celekoxibbal, közülük körülbelül 2300 beteget kezeltek egy évig vagy annál hosszabb ideig. Ezekben a további vizsgálatokban megfigyelt celekoxibhoz társuló mellékhatások megfeleltek az osteoarthritis és rheumatoid arthritis betegekben észlelt, az **1. táblázatban** felsorolt mellékhatásoknak.
- A forgalomba hozatalt követő surveillance során spontán jelentett mellékhatások egy olyan periódus alatt, melyben becslések szerint több mint 70 millió beteget kezeltek celekoxibbal (változó dózissal, változó ideig és terápiás javaslatok alapján). Mivel nem minden gyógyszer mellékhatást jelentettek a forgalomba hozatalt követő engedély jogosultjának és nem mindegyik került bele a biztonságossági adatbázisba, ezeknek a reakcióknak a gyakoriságát megbízhatóan meghatározni nem lehet.

I. TÁBLÁZAT	Gyakori (≥1/100 – <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 – <1/100)	Ritka (≥1/10000 – <1/1000)	A gyakoriság nem ismert (Forgalomba hozatalt követő tapasztalatok)¹
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	sinusitis, felső légúti infekciók, húgyúti fertőzések			
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		anaemia	leukopenia, thrombocytopenia	pancytopenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek	allergia súlyosbodása			súlyos allergiás reakciók, anaphylaxiás sokk, anaphylaxia
Pszichiátriai kórképek	álmatlanság	szorongás, depresszió, fáradtság	zavartság	hallucinációk
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		hyperkalaemia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	szédülés, izomtónus fokozódás (hypertonia)	paraesthesia, szomnolencia	ataxia, az ízérzékelés megváltozása	fejfájás, az epilepszia súlyosbodása, aszeptikus meningitis, ageusia, anosmia, halálos intracranialis haemorrhagia
Szembetegségek és szemészeti tünetek		homályos látás		conjunctivitis, ocularis haemorrhagia, retinalis artéria vagy véna elzáródás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		tinnitus		halláscsökkenés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		szívelégtelenség, palpitatio, tachycardia	myocardialis infarktus ²	arrythmia
Érbetegségek és tünetek		hypertonia, hypertonia súlyosbodása		kipirulás, vasculitis, pulmonalis embolia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	pharyngitis, rhinitis, köhögés,	dyspnoe		bronchospasmus

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasi fájdalom, hasmenés, dyspepsia, flatulencia	székrekedés, eructatio, gastritis, stomatitis, hányás, a gastrointestinalis gyulladás súlyosbodása	a nyombél-, gyomor-, nyelőcső-, vékonybél- és vastagbél-kifekélyesedése, dysphagia, vékonybél perforáció, oesophagitis, melaena, pancreatitis	hányinger, akut pancreatitis, gastrointestinalis haemorrhagia, colitis/colitis súlyosbodása
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		májfunkciós zavarok, emelkedett SGOT és SGPT	májenzimek emelkedése	hepatitis, májelégtelenség, sárgaság
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	kiütés, viszketés	urticaria	alopecia, fotoszenzitivitás	ecchymosis, bullosus bőrkiütés, exfoliatív dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis, angiooedema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		lábikra görcs		arthralgia, myositis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		megemelkedett kreatinin, megemelkedett BUN		akut veseelégtelenség, interstitialis nephritis, hyponatraemia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek				menstruációs zavar
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	influenza-szerű tünetek, perifériás oedema/folyadékretenció			mellkasi fájdalom

¹ A biztonságossági surveillance adatbázisnak spontán jelentett mellékhatások egy időperiódus alatt, mely során becslés szerint több mint 70 millió beteget kezeltek celecoxibbal (változó dózisokkal, változó ideig és javaslatok alapján). Ennek eredményeképpen ezeknek a reakcióknak a gyakoriságát megbízhatóan nem lehet meghatározni. A forgalomba hozatal követő csoportban felsorolt mellékhatások csak azok, amik még nem voltak felsorolva az arthritises (1. táblázat) vagy a polip-prevenció (2. táblázat) vizsgálatokban.

² Osteoarthritis (OA) és rheumatoid arthritis (RA) betegeknél végzett, 2 héttől 1 évig tartó, 20 placebo-kontrollos vizsgálat egyesített analízise során a myocardialis infarctus többletaránya napi 200 mg vagy 400 mg celecoxibnál 0,7 esemény volt 1000 betegenként (ritka) a placebohoz képest, és nem volt stroke emelkedés.

Az **2. táblázatban** szervrendszerek szerint felsorolt és a gyakoriságnak megfelelően sorba rendezett mellékhatásokat a placebohoz képest nagyobb előfordulási gyakorisággal jelentették azoknál a betegeknél, akiket napi 400 mg - 800mg celecoxibbal kezeltek a 3 évig tartó, hosszú távú polip-prevenációs vizsgálatokban (az APC és PreSAP vizsgálatok, lásd 5.1 pont, Farmakodinámiás tulajdonságok – Cardiovascularis biztonságosság – Sporadikus adenomatosus polyposis betegek hosszútávú vizsgálata).

2. TÁBLÁZAT	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 – <1/10)	Ritka (≥1/10000 – <1/1000)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		fülfertőzések, gombás fertőzések (a gombás fertőzések elsődlegesen nem szisztémás fertőzések voltak)	Helicobacter fertőzés, herpes zoster, erysipelas, sebfertőzés, ínyfertőzés, labirinthitis, bakteriális fertőzés
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és a polipokat is)			lipoma
Pszichiátriai kórképek			alvászavar
Idegrendszeri betegségek és tünetek			agyi infarktus
Szembetegségek és szemészeti tünetek			úszó (üvegtesti) homályok, conjunctivalis haemorrhagia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			hypacusis
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		angina pectoris, myocardialis infarktus	instabil angina, aortabillentyű-elégtelenség, koronária artéria atherosclerosis, sinus bradycardia, ventricularis hypertrophia
Érbetegségek és tünetek	hypertonia*		mélyvénás thrombosis, haematoma
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		dyspnoe	dysphonia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasmenés*	hányinger, gastrooesophagialis reflux betegség, diverticulum, hányás*, dysphagia, irritábilis bél szindróma	aranyeres vérzés, gyakori székletürítés, a száj kifelélyesedése, stomatitis
A bőr és a bőralatti szövetek betegségei és tünetei			allergiás dermatitis

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		izomgörcsök	ganglion
Vese és húgyúti betegségek és tünetek		nephrolithiasis, emelkedett szérum kreatinin	nycturia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		benignus prosztata hyperplasia, prostatitis, emelkedett prosztata specifikus antigén (PSA)	vaginalis vérzés, az emlő érzékenysége, dysmenorrhoea, ovárium ciszta, menopauzális tünetek
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		oedema	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		súlynövekedés	emelkedett szérum kálium-, nátrium-, hemoglobín szint; csökkent szérum hematokrit, tesztoszteron szint
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			lábtörés, alsóvégtagi törés, epicondylitis, inszakadás, törés
* A hypertonia, a hányás és a hasmenés bekerült a 2. táblázatba, mert gyakrabban jelentették azokat a 3 évig tartó vizsgálatok során az 1. táblázathoz képest, ami a 12 hétig tartó vizsgálatokból származó mellékhatásokat tartalmazza.			

A maximum 3 évig napi 800 mg celecoxibbal kezelt betegek bevonásával végzett APC vizsgálat végső (bizottság által megítélt) adatai szerint a myocardialis infarktus placebohoz viszonyított többlet előfordulási aránya 11 esemény volt 1000 betegenként (gyakori), a stroke placebohoz viszonyított többlet előfordulási aránya 5 esemény volt 1000 betegenként (nem gyakori; stroke típusok szerint nem differenciált) volt a placebohoz képest.

4.9 Túladagolás

Túladagolással kapcsolatos, klinikai vizsgálatokból származó klinikai tapasztalat nincs. Egészséges önkéntesekben egyszeri 1200 mg-ot és többszöri, napi két részletben adott 1200 mg-ot elérő dózisokat kilenc napon keresztül alkalmazva nem észleltek klinikailag szignifikáns nemkívánatos eseményeket. Túladagolás gyanúja esetén megfelelő támogató orvosi ellátás szükséges, például a gyomortartalom eltávolítása, orvosi megfigyelés és - ha szükséges - tüneti kezelés. A plazmafehérjéhez való erős kötődés miatt a dialízis feltehetően nem hatékony módszer a gyógyszer eltávolítására.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Citosztatikumok, ATC kód: L01XX33

A celecoxib diaril-szubsztituált pirazol, kémiaiailag hasonló más, nem arilamin szulfonamidokhoz (pl. tiazidok, furoszemid), de különbözik az arilamil szulfonamidoktól (pl. szulfametoxazol és más szulfonamid antibiotikumok).

A celecoxib orális, szelektív ciklooxygenáz-2 (COX-2) gátló. FAP-ban napi kétszer 400 mg terápiás dózis nem gátolta statisztikailag szignifikáns mértékben a COX-1 enzimet (az *ex vivo* thromboxán B₂ (TxB₂) képződés mérése alapján) egészséges önkéntesekben.

A ciklooxygenáz a prosztaglandin képződésért felelős. Két izoformáját, a COX-1-t és a COX-2-t azonosították. A COX-2 izoenzímről kimutatták, hogy a gyulladásos folyamat kialakulásáért felelős stimulusok indukálják képződését és feltételezik, hogy elsősorban felelős a fájdalom, a gyulladás és a láz prosztanoid mediátorainak szintéziséért. Emelkedett COX-2 szint található a pre-malignus elváltozásokban (mint pl. az adenomatosus colorectalis polipok) és az epithelialis rákokban. A familiaris adenomatosus polyposis (FAP) egy genetikai betegség, mely az ún. adenomatosus polyposis coli (APC) tumorsuppresszor gén autoszómális domináns módosulásával jár. Az APC mutációt mutató polipok fokozott mértékben expresszálják a COX-2-t. Kezelés nélkül e polipok folyamatosan képződnek és terjednek a vastag- és végbélben, és végül gyakorlatilag 100 %-ban colorectalis tumor alakul ki. A COX-2 szerepet játszik az ovulációban, a beágyazódásban, a ductus arteriosus záródásában, a veseműködés szabályozásában és az idegrendszer egyes funkcióiban (lázképződés, fájdalomérzékelés, percepció és kognitív funkciók). Szerepet játszhat a fekély gyógyulásában. A COX-2-t azonosították az emberi gyomorfekély körüli szövetben, de szerepét a fekély gyógyulásában még nem bizonyították.

Néhány COX-1 gátló nem-szteroid gyulladásgátló és a szelektív COX-2 gátlók thrombocytáaggregációt gátló hatásának különbözősége klinikailag jelentős lehet thromboemboliás reakciók szempontjából veszélyeztetett betegekben. A COX-2 gátlói gátolják a szisztémás (így valószínűleg az endothelialis) prosztaciklin képződését a thrombocytá thromboxánjának befolyásolása nélkül.

A TxB₂-re gyakorolt dózisfüggő hatást figyelték meg nagy celecoxib adagok után. Ellenben napi kétszer 600 mg celecoxibnak egészséges egyénekben végzett kis, többadagos vizsgálataiban a placebohoz képest nem volt hatása a thrombocytáaggregációra és a vérzési időre.

Kísérletes vizsgálatok igazolták, hogy a celecoxib az apoptózis fokozásával és az angiogenesis gátlásával okozhatja a daganat pusztulását. A COX-2 gátlása a gyulladástól független mechanizmuson keresztül is hatással lehet a daganat életképességére.

A celecoxib gátolta a daganatképződést a COX-2-t fokozottan expresszáló, akár kémiai (patkány AOM modell) akár genetikai (MIN egér modell) mutáció által okozott vastagbélrák preklinikai modelljeiben.

A celecoxib csökkentette az adenomatosus colorectalis polipok számát és méretét. Egy randomizált, kettős vak, placebo kontrollos vizsgálatot végeztek 83 FAP-ban szenvedő betegen. A betegek közül 58 esetén szubtotális vagy totális colectomiát végeztek korábban, 25 beteg vastagbele pedig érintetlen volt. 13 betegnek gyengített FAP fenotípusa volt. Hat hónapos kezelést követően a colorectalis polipok számának átlagos csökkenése 28 % (SD±24 %) volt a kétszer 400 mg celecoxibot szedő csoportban, mely statisztikailag jobb volt, mint a placebo csoporté (középérték 5 %, SD±16 %). A nyombélben is jelentősen csökkent az adenomás területek száma a placebohoz képest (napi kétszer 400 mg celecoxib mellett 14,5 % szemben a placebo mellett 1.4 %), ez azonban nem volt statisztikailag szignifikáns.

Fiatalkori FAP betegeknél végzett pilot vizsgálat: Összesen 18, genotípusosan vagy fenotípusosan FAP pozitív 10-14 éves beteget kezeltek napi 4 mg/kg celecoxibbal (4 beteg a placebóval kezelt 2 beteggel összehasonlítva), napi 8 mg/kg celecoxibbal (4 beteg a placebóval kezelt 2 beteggel összehasonlítva), vagy napi 16mg/kg celecoxibbal (4 beteg a placebóval kezelt 2 beteggel összehasonlítva). Az eredmények a polipszámban statisztikailag szignifikáns csökkenést igazoltak az összes celecoxib-kezelési csoportban a megfelelő placebo-kezelési csoporttal összehasonlítva. A legnagyobb csökkenést a napi 16 mg/ttkg celecoxibbal kezelt betegeknél figyelték meg, amely dózis megfelel a javasolt 800mg-os, felnőtt FAP dózishoz. A biztonságossági adatokat a Data Safety Monitoring Committe részletesen felülvizsgálta, melyben megállapították, hogy a napi 16 mg/ttkg adag biztonságos dózis volt ahhoz, hogy javasolható legyen a fiatalkori FAP betegeknél végzett további vizsgálatokhoz.

Celecoxib-expozíciónak kitett gyermekeknél a hosszú távú cardiovascularis toxicitást nem vizsgálták, és nem ismert, hogy a hosszú távú kockázat hasonló-e a celecoxib- vagy egyéb szelektív COX-2 gátló- vagy nem szelektív NSAID-expozíciónak kitett felnőtteknél észleltekhöz (lásd 4.4 pont, szív-érrendszeri hatások).

Cardiovascularis biztonságosság – Sporadikus adenomatosus polyposis betegek hosszútávú vizsgálata: Sporadikus adenomatosus polyposis betegek bevonásával két vizsgálatot végeztek a celecoxibbal: az APC vizsgálatot (Adenoma Prevention with Celecoxib, Adenoma prevenció celecoxibbal) és a PreSAP vizsgálatot (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps – A spontán adenomatosus polyposis prevenciója). Az APC vizsgálatban a cardiovascularis halálozásból, a myocardialis infarktusból és stroke-ból álló (bizottság által megítélt) összetett végpont gyakoriságának dózisfüggő emelkedését figyelték meg a celecoxibnál a 3 éves kezelés alatt a placebohoz képest. A PreSAP vizsgálat nem mutatott ki statisztikailag szignifikáns kockázatonövekedést ugyanerre a végpontra vonatkozóan.

Az APC vizsgálatban a cardiovascularis halálozásból, myocardialis infarktusból és stroke-ból álló, (bizottság által meghatározott) összetett végpont placebohoz viszonyított relatív kockázata 3,4 volt (95% CI=konfidencia intervallum: 1,4 - 8,5) napi kétszer 400 mg celecoxibnál és 2,8 volt (95% CI=konfidencia intervallum: 1,1 – 7,2) napi kétszer 200 mg celecoxib esetén. Az összetett végpont kumulatív előfordulási aránya három év után 3,0% (20/671 beteg) illetve 2,5% (17/685 beteg) volt összehasonlítva a placebo-ra vonatkozó 0,9%-kal (6/679 beteg). Mindkét dózisú celecoxib csoportnál a placeboval szembeni emelkedés elsősorban a myocardialis infarktus megnövekedett gyakoriságának következménye.

A PreSAP vizsgálatban ugyanannak a (bizottság által megítélt) összetett végpontnak a placebohoz viszonyított relatív kockázata 1,2 volt (95% CI=konfidencia intervallum 0,6 – 2,4) napi egyszer 400 mg celecoxibnál a placebohoz képest. Az összetett végpont kumulatív előfordulási gyakorisága három év után 2,3% (21/933 beteg) illetve 1,9% volt (12/628 beteg). A (bizottság által megítélt) myocardialis infarktus gyakorisága napi egyszer 400 mg celecoxibnál 1,0% (9/933 beteg), és a placebónál 0,6% volt (4/628 beteg).

A harmadik hosszú távú vizsgálatból, az ADAPT-ból (The Alzheimer's Disease Antiinflammatory Prevention Trial, Az Alzheimer-kór gyulladáscsökkentőkkel történő prevenciójának vizsgálata) származó adatok nem mutattak szignifikánsan megemelkedett cardiovascularis kockázatot napi kétszer 200 mg celecoxib esetén a placebohoz képest. A fentiekhez hasonló összetett végpont (cardiovascularis halálozás, myocardialis infarktus, stroke) placebohoz viszonyított relatív kockázata napi kétszer 200 mg celecoxibnál 1,14% volt (95% CI=konfidencia intervallum: 0,61 – 2,12). A myocardialis infarktus gyakorisága napi kétszer 200 mg celecoxibnál 1,1% (8/717 beteg), és a placebónál 1,2% volt (13/1070 beteg).

Kontrollos, randomizált vizsgálatok egyesített analíziséből/összevont elemzéséből?? származó adatok szintén utalnak arra, hogy cardiovascularis kockázat társulhat a celecoxib alkalmazásával a placeboval összehasonlítva, bizonyítékokkal a celecoxib adagjai alapján lévő kockázatbeli különbségek tekintetében.

Ez a gyógyszer ún. „kivételes forgalomba hozatali engedéllyel” rendelkezik.

Ez azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem áll rendelkezésre széleskörű információ.

Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) minden, erre a gyógyszerre vonatkozó új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén ezt az alkalmazási előírást is frissíti.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A celecoxib jól felszívódik, plazmakoncentrációjának csúcértékét mintegy 2-3 órán belül éri el. Étkezés közben történő bevétel (zsíros ételek) a felszívódást kb. egy órával késlelteti, és a teljes felszívódást (AUC) 10-20 %-kal növeli.

A celecoxib eliminációjában a lebomlás játszik döntő szerepet. A beadott dózis 1%-ánál kevesebb választódik ki változatlan formában a vizelettel. A celecoxib expozícióban az egyének közötti változatosság mintegy 10-szeres értéket érhet el. A celecoxib a terápiás dózistartományban dózistól és időtől független farmakokinetikát mutat. Terápiás plazmakoncentráció mellett 97 % kötődik plazmafehérjékhez, és a celecoxib kevésbé kötődik a vörösvérsejtekhez. Az eliminációs felezési idő 8-12 óra. Az egyensúlyi plazmakoncentráció 5 napi kezelést követően alakul ki. Farmakológiai hatása az anyavegyületnek van. A keringésben található fő metabolitok nem rendelkeznek kimutatható COX-1 vagy COX-2 aktivitással.

A celecoxib-metabolizmust elsődlegesen a citokróm P450 CYP2C9 mediálja. Három metabolitot, melyek inaktívak mint COX-1 vagy COX-2 gátlók, azonosítottak a humán plazmában: egy elsődleges alkoholt, az ennek megfelelő karboxilsavat és annak glükuronid-konjugátumát. A citokróm P450 CYP2C9 aktivitása csökken a csökkent enzimaktivitással járó genetikai polimorfizmussal rendelkező egyéneknél, mint például a CYP2C9*3 polimorfizmusra nézve homozigótáknál.

Egy farmakokinetikai vizsgálatban, ahol napi egyszer 200 mg celecoxibot alkalmaztak vagy CYP2C9*1/*1, vagy CYP2C9*1/*3 vagy CYP2C9*3/*3 genotípusú egészséges önkénteseknél, a kezelés hetedik napján a celecoxib átlagos C_{max} -értéke a négyszerese, az AUC_{0-24} -értéke a hétszerese volt a CYP2C9*3/*3 genotípusú egyéneknél a többi genotípushoz képest. Összesen 5, CYP2C9*3/*3 genotípusú egyénnél három különböző, egyszeri dózisu vizsgálatban az egyszeri dózis AUC_{0-24} -értéke megközelítőleg a háromszorosára emelkedett a normális metabolizálókhoz összehasonlítva. Úgy becsülték, hogy a *3/*3-as genotípusú homozigóták gyakorisága 0,3-1,0% a különböző etnikai csoportok között.

Azoknál a betegeknél, akik ismertén vagy feltételezhetően gyenge CYP2C9 metabolizálók a korábbi kórtörténet vagy CYP2C9 szubsztrátokkal szerzett tapasztalatok alapján, a celecoxib csak megfelelő körültekintéssel alkalmazható (lásd 4.2 pont).

Nincs klinikailag szignifikáns különbség a celecoxib farmakokinetikai tulajdonságaiban az afro-amerikai és a kaukázusi népesség között. Idős nőknél (>65 év) a celecoxib plazmakoncentrációja 100%-kal megemelkedik.

Enyhe májkárosodás esetén a celecoxib C_{max} szint átlagos emelkedése 53 %, az AUC pedig 26% volt a normális májműködésű egyénekével összehasonlítva. Napi 200 mg-os dózis esetén közepesen súlyos májkárosodásban a megfelelő értékek 41 % és 146 % voltak. Enyhe és közepes májkárosodás esetén a betegek metabolikus kapacitása leginkább az albumin értékekkel korrelált. A mérsékelt fokú májkárosodásban szenvedő FAP-betegekben (szérum albumin 25-35 g/l) a celecoxib napi dózisát a felére kell csökkenteni.

Súlyos májkárosodásban (szérum albumin szint <25 g/l) szenvedő betegekben nem végeztek vizsgálatokat és a celecoxib ellenjavallt ebben a betegcsoportban.

Vesekárosodásban nem vizsgálták a celecoxib farmakokinetikai tulajdonságait, de jelentős változás ilyen betegekben nem várható, mert az elimináció döntően a májon keresztül történik. Vesekárosodás esetén a celecoxibbal kapcsolatban kevés tapasztalat áll rendelkezésre, ezért a vesebetegek kezelése nagy körültekintést igényel. Súlyos veseelégtelenségben adása ellenjavallt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Hagyományos embrio-foetális toxicitási vizsgálatokban a rekeszizom-sérv dózis-függő kialakulását észlelték patkány embriókban és szív-ér rendszeri malformációkat nyúl embriókban a javasolt humán napi dózissal (800 mg) elért szabad celecoxib körülbelül háromszor (patkány) és kétszer (nyúl) nagyobb szisztémás expozíciója esetén. Patkányokban végzett peri-postnatalis toxicitási vizsgálatban, melyben a hatóanyag expozíció kiterjedt az organogenezis időszakára is, szintén megfigyeltek rekeszizom-sérvet. Az utóbbi vizsgálatban a legkisebb szisztémás expozíció, amely mellett egyetlen

állatban észlelték az eltérést, az ajánlott humán dózishoz viszonyítva a becsült alsó határ az ajánlott humán dózis (800 mg) kétszerese volt.

Állatokban a korai embrionális fejlődési szakaszban adott celekoxib preimplantációs és postimplantációs veszteségekhez vezetett. Ezek a hatások a prosztaglandin szintézis gátlásának várható következményei.

Patkányokban a celekoxib kiválasztódik az anyatejbe. Egy peri-postnatalis patkányokon végzett vizsgálatban az utódok károsodását figyelték meg.

Egy kétéves toxicitási vizsgálatban nagy adagoknál hím patkányokban a mellékvesén kívüli thrombosisok fokozódását figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma:

laktóz-monohidrát
nátrium-lauril-szulfát
povidon K30
kroszkarmellóz-nátrium
magnézium-sztearát.

A kapszulatok tartalma:

zselatin
titán-dioxid E171.

A jelölőfesték tartalma:

sellak
propilénlikol
vas-oxid E172
Brillant kék FCF E133.

6.2 Inkompatibilitások

Nincsenek.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszatlan PVC/alumínium buborékfólia.

10 vagy 60 kapszula dobozonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/259/005-006

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

2003. október 17./2008. október 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT FELTÉTELEK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY
JOGOSULTJÁNAK SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉGEI**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

- Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen, Németország

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

- **FELTÉTELEK ÉS KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető.

- **EGYÉB FELTÉTELEK**

A biztonságos gyógyszeralkalmazás (farmakovigilancia) rendszere

A Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a farmakovigilancia rendszere, melynek meg kell felelni a Forgalomba Hozatali Engedély Modul 1.8.1. 2.0 verziójában foglaltaknak hozzáférhető és érvényes legyen a készítmény forgalomba helyezése előtt és mindaddig, amíg az forgalomban van.

Kockázatkezelési terv

A Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultja kötelezi magát, hogy a Farmakovigilancia Tervben részletezett vizsgálatokat elvégzi, és továbbá, a biztonságos gyógyszeralkalmazásra irányuló lépéseket tesz, melyek összhangban vannak a Forgalomba Hozatali Engedély Kockázatkezelési Terv (RMP) Modul 1.8.2. 2005. február 28-án kelt verziójában foglaltakkal és bármely ezt követő Kockázatkezelése Tervet érintő, a CHMP egyetértésével történő adatfrissítéssel.>

A CHMP Irányelv humán gyógyszeralkalmazásokra vonatkozó Kockázatkezelési Rendszere alapján a soronkövetkező PSUR (Időszakos biztonságossági adatfrissítő jelentés) benyújtásával egyidőben bármely, adatai tekintetében frissített Kockázatkezelési Terv is benyújtandó.

Az adatok tekintetében frissített Kockázatkezelési Terv benyújtandó a következő esetekben is:

- Olyan új információ esetén, amely hatással lehet az aktuálisan elfogadott Biztonságossági Előírásra, Farmakovigilancia Tervre, vagy kockázat-minimalizálási tevékenységre
- A biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló újabb, meghatározó eredmények merülnek fel; ezen eredményeknek 60 napon belül elérhetőeknek kell lenniük.
- Az EMA ezt indítványozza.

Időszakos biztonságossági adatfrissítő jelentések (PSUR-ok)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja évente egy alkalommal továbbra is benyújtja az Időszakos biztonságossági adatfrissítő jelentéseket.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉGEI

A nevezett forgalomba hozatali engedély jogosultja elvégzi meghatározott időn belül az alábbi vizsgálati programot, melynek eredményei a haszon/kockázat éves becslésének alapját fogják képezni.

Klinikai szempontok

A forgalomba hozatali engedély jogosultja korábban kötelezettséget vállalt egy, a celecoxibot vizsgáló fázis III, placebo-kontrollos, a familiáris adenomatosus polyposis szempontjából pozitív genotípusú betegek bevonásával történő vizsgálat (A3191193 számú protokoll – CHIP vizsgálat) elvégzésére, további hatásossági és biztonságossági adatok nyerése céljából.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtja a CHIP vizsgálat előrehaladtáról szóló, a biztonságossági adatok frissítését is tartalmazó jelentést a 8. éves újraértékeléshez, és a lezárt vizsgálatról benyújt egy teljes vizsgálati jelentést, amint az rendelkezésre áll.

A vizsgálat előrehaladtáról szóló jelentés az éves bevásztási célérték (az elvárt érték 30 beteg/évre növekedett) elérése érdekében tett lépések teljes dokumentációját tartalmazza.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső faltkarton - 200 mg kemény kapszula (átlátszó vagy átlátszatlan buborékfólia)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Onsenal 200 mg kemény kapszula
Celecoxib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg celecoxib kapszulánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/259/001, 002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Onsenal 200 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső faltkarton - 200 mg kemény kapszula (átlátszó vagy átlátszatlan buborékfólia)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Onsenal 200 mg kemény kapszula
Celecoxib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg celecoxib kapszulánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLTOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható {hónap/év}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/259/003, 004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Onsenal 200 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Onsenal 200 mg kapszula
Celecoxib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső faltkarton - 400 mg kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Onsenal 400 mg kemény kapszula
Celecoxib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg celecoxib kapszulánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: {hónap/év}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 -9NJ
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/259/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszer.

15. ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Onsenal 400 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső faltkarton - 400 mg kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Onsenal 400 mg kemény kapszula
Celecoxib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg celecoxib kapszulánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: {hónap/év}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 -9NJ
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/259/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER BEROLOLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Onsenal 400 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Onsenal 400 mg kapszula
Celecoxib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Onsenal 200 mg kemény kapszula celecoxib

Mielőtt elkezdene szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Onsenal és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Onsenal szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Onsenal-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Onsenal-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ ONSENAL ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Az Onsenal az úgynevezett ciklo-oxigenáz-2 (COX-2) gátló gyógyszerek csoportjába tartozik.

A ciklo-oxigenáz-2 egy olyan enzim, amelynek koncentrációja megnövekedik a gyulladás helyén és a kórosan növekedő sejtekben. Az Onsenal hatását a COX-2 gátlásán keresztül az osztódó sejtekre fejt ki. Ennek következtében a sejtek elhalnak.

Az Onsenal csökkenti az emésztőrendszeri polipok számát familiáris adenomatózus polipózisban (FAP) szenvedő betegekben. A FAP örökletes betegség, melyben a végbél és a vastagbél sok polippal fedett, melyek a vastagbél és a végbél (ún. kolorektális) rosszindulatú daganatos betegséggé alakulhatnak át. Az Onsenal-kezelés mellett szükség van a FAP-betegek szokásos kezelésére, mint a műtét és az endoszkópos szűrés.

2. TUDNIVALÓK AZ ONSENAL SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje az Onsenal-t

- ha allergiás (túlérzékeny) a celecoxibra vagy az Onsenal egyéb összetevőjére.
- ha allergiás reakciója volt az úgynevezett „szulfonamid” gyógyszerekre. Ide tartoznak bizonyos antibiotikumok (Bactrim és Septra, a szulfametoxazol és a trimetoprim kombinációban alkalmazva), melyeket fertőzések kezelésére használnak,
- ha gyomor- vagy nyombélfekélye vagy gyomor- ill. emésztőrendszeri vérzése van,
- ha acetilszalicilsav vagy egyéb gyulladáscsökkentő gyógyszer bevitelét követően Önnek orrpolipja, súlyos orrnyálkahártya duzzanata vagy allergiás reakciói, mint pl. viszkető bőrkkiütések, vizenyő vagy zihálás voltak,
- fogamzóképes nők, hacsak nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátló módszert,
- ha szoptat,
- ha vastabélgyulladása (kolitisz ulceróza) vagy gyulladásos bélbetegsége (Crohn-betegség) van,
- ha súlyos májbetegsége van,
- ha súlyos vesebetegségben szenved,

- ha szívelégtelenségben, igazolt szív- és/vagy agyi érrendszeri betegségben szenved, pl. szívroham, szélütés, átmeneti agyi vérkeringési zavara (TIA, „enyhe fokú szélütés”), szív- vagy agyi érelzáródása volt,
- ha műtéten esett át az érelzáródás megszüntetése vagy áthidalása céljából,
- ha vérkeringésével problémája volt vagy van (perifériás artériás érbetegség) vagy ha lába verőerén műtétet hajtottak végre.

Az Onsenal fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Néhány beteg esetén fokozott elővigyázatosság szükséges az orvos részéről az Onsenal szedésekor. Tájékoztassa orvosát az Onsenal szedése előtt:

- ha olyan betegségei vannak, amelyek növelik a szívbetegségekre való hajlamát, mint például magas vérnyomás, cukorbetegség, magas koleszterinszint vagy dohányzás, beszélje meg orvosával, hogy az Onsenal megfelelő kezelés-e Önnek,
- ha gyomor- vagy nyombélfekélye, vagy gyomor- illetve bélvérzése van,
- ha az Ön szíve, mája vagy a veséje nem működik megfelelően, lehet, hogy kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni kívánja Önt,
- ha Önnek folyadék-visszatartása van (mint duzzadt bokák és lábak),
- ha Ön folyadékhiányban szenved, például betegség vagy hasmenés esetén, vagy vizelethajtó gyógyszert szed (vízhajtó tabletta),
- ha Önnek súlyos allergiás reakciója vagy súlyos bőrreakciója volt bármilyen gyógyszerrel szemben,
- ha Ön acetilszalicilsavat szed,
- ha Ön véralvadásgátlót szed,
- ha Ön érzékeny bizonyos cukrokra,
- ha fertőzés miatt kezelik, ugyanis az Onsenal elfedheti a lázat, amely a fertőzés egyik jele,
- ha Ön 65 évnél idősebb, lehet, hogy kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni kívánja Önt.

Mint egyéb nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAID-ok, pl. ibuprofen vagy diklofenák), ez a gyógyszer is okozhat vérnyomás emelkedést, ezért kezelőorvosa kérheti, hogy rendszeres időközönként ellenőrizze vérnyomását.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Az Onsenal szedésének megkezdése előtt feltétlenül tájékoztassa orvosát, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- ACE-gátlók vagy angiotenzin II receptor antagonisták (magas vérnyomás és szívelégtelenségben használt gyógyszerek),
- acetilszalicilsav vagy más gyulladásgátló gyógyszerek,
- ciklosporin és takrolimus (az immunrendszer elnyomására használják, pl. szervátültetés után),
- dextrometorfán (köhögéscsillapító szer),
- vízhajtók (folyadék-visszatartás kezelésére használják),
- flukonazol (gombaellenes szer),
- lítium (depresszió kezelésére),
- rifampicin (bakteriális fertőzés kezelésére),
- warfarin (vérrög képződés megelőzésére használják) vagy egyéb véralvadásgátlók,
- egyéb gyógyszerek a depresszió, az alvászavar, a magas vérnyomás vagy a szívritmuszavarok kezelésére,
- neuroleptikumok (egyes mentális betegségek kezelésére),
- metotrexát (reumás ízületi gyulladás [reumatoid arthritis], pikkelysömör [pszoriasis] és fehérvérűség [leukémia] kezelésére),
- karbamazepin (epilepszia/görcsrohamok és a fájdalom vagy a depresszió egyes formáinak kezelésére alkalmazott gyógyszer),

- barbiturátok (epilepszia/görcsrohamok és egyes alvászavarok kezelésére alkalmazott gyógyszerek).

Az Onsenal alacsony dózisú acetilszalicilsavval szedhető egyidejűleg. Kérdezze meg orvosát, mielőtt együtt kezdené szedni ezt a két gyógyszert.

Az Onsenal egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

Az Onsenal étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

Terhesség és szoptatás

Tilos Onsenal-t szednie, ha Ön terhes vagy teherbe eshet.

Tilos Onsenal-t szednie, ha szoptat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha szédül, vagy fáradtnak érzi magát az Onsenal bevétele után, ne vezessen, vagy ne kezeljen gépet addig, amíg ismét nem érzi jól magát.

Fontos információk az Onsenal egyes összetevőiről

Az Onsenal laktózt tartalmaz (egy cukortípus). Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. HOGYAN KELL SZEDNI AZ ONSENAL-T?

Az Onsenal-t kizárólag az orvos által előírt adagban és ideig alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A szokásos dózis kétszer 400 mg naponta. Általában naponta kétszer két 200 mg-os kapszulát kell bevennie.

A naponta javasolt legnagyobb adag 800 mg.

Ha az előírtnál több Onsenal-t vett be:

Ha véletlenül túl sok kapszulát vett be, a lehető leghamarabb tájékoztassa orvosát vagy gyógyszerészét.

Ha elfelejtette bevenni az Onsenal-t:

A soron következő előírt adagolási időpontban ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott kapszula pótlására.

4. LEHETŐSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így az Onsenal is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

Az alább felsorolt mellékhatásokat ízületi gyulladásos (arthritiszes) betegeknél figyelték meg, akik az Onsenal-lal azonos hatóanyagú gyógyszereket szedtek:

Hagyja abba a kapszula szedését, és azonnal tájékoztassa orvosát

- ha allergiás reakciót észlel, mint például bőrkiütést, az arc duzzanatát, sípoló vagy nehézlégzést,
- ha szívvel kapcsolatos tünetei, mint például mellkasi fájdalom van,

- ha májelégtelenségben szenved (tünetei közé a hányinger, hasmenés, sárgaság [bőre vagy a szeme fehérsége sárga színűnek látszik] tartozhatnak),
- ha hólyagok vannak a bőrén vagy bőre lehámlik
- ha erős gyomorfájdalmat érez vagy a gyomor- vagy bélvérzés bármilyen jele tapasztalható, pl. széklete fekete vagy vérrel festett, vagy vért hány.

Az alábbiakban kerültek felsorolásra azok a gyakori mellékhatások, melyek 100 betegből több, mint 1 esetben jelentkeznek

- folyadék felhalmozódása, a bokák, lábak és/vagy kezek duzzanatával,
- húgyúti fertőzések,
- orrmelléküreg-gyulladás (ormelléküreg gyulladása, orrmelléküreg fertőzés, eldugult vagy fájdalmas orrmelléküreg), orrdugulás vagy orrfolyás, torokfájás, köhögés, megfázás, influenza-szerű tünetek,
- szédülés, alvászavar,
- hasi fájdalom, hasmenés, emésztési zavar, puffadás,
- bőrkíütés, viszketés,
- izommerevség,
- a meglévő allergiás betegségek rosszabbodása.

Az alábbiakban kerültek felsorolásra azok a nem gyakori mellékhatások, melyek 1000 betegből több, mint 1 esetben jelentkeznek:

- szívelégtelenség, szívdobogás-érzés, szapora szívverés,
- a meglévő magasvérnyomás betegség súlyosbodása,
- a májjal kapcsolatos kóros vérvizsgálati eredmények,
- a vesével kapcsolatos kóros vérvizsgálati eredmények,
- vérszegénység (a vörösvértestek számának megváltozása, ami fáradtságot és légszomjat okozhat),
- szorongás, depresszió, fáradtság, aluszékonyság, bizsergő érzés (túszúrászerű érzés)
- a vérvizsgálati eredményekben magas káliumszint (ami hányingert, fáradtságot, izomgyengeséget vagy szívdobogás-érzést okozhat),
- károsodott vagy homályos látás, fülszengés, szájnálkahártya fájdalom vagy a szájnálkahártya kifeléelyesedése,
- székrekedés, bőfögés, gyomornálkahártya-gyulladás (emésztési zavar, gyomorfájdalom vagy hányás), a gyomor- vagy bélgyulladás rosszabbodása,
- lábikragörcsök,
- viszkető, kiemelkedő kiütések (csalánkiütés).

Az alábbiakban kerültek felsorolásra azok a ritka mellékhatások, melyek 10.000 betegből több, mint 1 esetben jelentkeznek:

- fekélyek (vérzés) a gyomorban, nyelőcsőben vagy a belekben; vagy bélátfúródás (hasi fájdalmat, lázat, hányingert, hányást, bélelzáródást okozhat), sötét vagy fekete széklet, nyelőcsőgyulladás (ami nyelési nehézséget okozhat), hasnyálmirigy-gyulladás (hasi fájdalmat eredményezhet),
- csökkent fehérvérsejt- (melyek segítenek a fertőzések kivédésében) és vérlemezkesszám (vérzések vagy vérálfutások esélyének megnövekedése),
- az izommozgás koordinációjának zavara,
- zavartság, az érzékelés megváltozása,
- fényérzékenység,
- hajhullás.

További mellékhatásokat jelentettek az Onsenal hatóanyagának jelenlegi alkalmazása (a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok) során. Ezeknek a mellékhatásoknak a gyakoriságát nehéz meghatározni, de általában nagyon ritkának tartják (10.000 betegből kevesebb, mint 1-et érintenek):

- agyvérzés, mely halált okozhat,

- súlyos allergiás reakciók (ideértve az esetlegesen halálos kimenetelű allergiás keringési elégtelenséget [sokk]), melyek bőrkíütést, az arc, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok duzzanatát, sípóló vagy nehézlégzést okozhatnak; nyelési nehézség,
- gyomor- vagy bélvérzés (véres székletet vagy hányást eredményezhet), a vékonybél vagy a vastagbél gyulladása, hányinger,
- súlyos bőrelváltozások, mint a Stevens-Johnson-szindróma, exfoliatív dermatitisz és toxikus epidermális nekrolízis (melyek kiütést, a bőr felhólyagosodását és hámlását eredményezhetik),
- májelégtelenség, májkárosodás és súlyos májgyulladás (olykor halálos kimenetelű vagy májátültetést igénylő). A tünetek közé tartozhat a hányinger, hasmenés, sárgaság, a bőr vagy a szemek sárgás elszíneződése, sötét színű vizelet, világos színű széklet, gyakori vérzések, viszketés vagy hidegrázás.
- veseproblémák (esetleges veseelégtelenség, vesegyulladás),
- vérrögképződés a tüdő ereiben. A tünetek között szerepelhet hirtelen jelentkező légszomj, és fájdalom levegővételkor vagy ájulás.
- szabálytalan szívverés,
- agyhártyagyulladás (meningitisz),
- hallucinációk,
- az epilepszia rosszabbodása (esetlegesen gyakoribb és/vagy súlyosabb gúrcsokhamok),
- érgyulladás (lázat, fájdalmat, lila, foltos bőrelváltozást eredményezhet),
- verőér vagy gyűjtőér (véna) elzáródása a szemben, mely részleges vagy teljes látásvesztést eredményezhet, kötőhártyagyulladás, szemfertőzés (piros szem), szembevérzés,
- a vörösvértestek, fehérvérsejtek és vérlemezkék számának csökkenése (melyek fáradtságot, vérékenységet, gyakori orrvérzést és a fertőzések veszélyének megnövekedését eredményezhetik),
- mellkasi fájdalom,
- a szaglás károsodása,
- a bőr elszíneződése (véraláfutás), izomfájdalom és gyengeség, fájdalmas ízületek,
- menstruációs zavarok,
- fejfájás, kipirulás,
- a vérvizsgálati eredményekben alacsony nátrium-szint (ami étvágytalanságot, felfájást, hányingert, izomgörcsöket és gyengeséget okozhat).

Klinikai vizsgálatokban, ahol az Onsenal-t a spontán vastagbél polipok kialakulásának megelőzése céljából 3 évig szedték, a következő mellékhatásokat figyelték meg (a csillaggal jelölt mellékhatások gyakrabban fordultak elő ezekben a vizsgálatokban, mint az ízületi gyulladásos betegségek vizsgálatában):

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több, mint 1-et érintő):

- magasvérnyomás*, hasmenés*.

Gyakori mellékhatások:

- szívbetegségek: szívroham*, mellkasi fájdalom (angina),
- emésztőrendszeri betegségek: hányinger, gyomorégés, divertikulum (gyomor vagy bélbetegség, mely fájdalmassá válhat vagy felülfertőződhet), hányás*, irritábilis bél szindróma (ide tartozhat a hasi fájdalom, hasmenés, emésztési zavar, puffadás),
- vesekövesség (hasi vagy deréktáji fájdalmat, véres vizeletet eredményezhet), vizeelési nehézség, emelkedett kreatinin (vesefunkcióval kapcsolatos vérvizsgálati eredmény),
- légzési nehézség,
- izomgörcsök,
- vizenyő (folyadék visszatartás, mely duzzanatot okozhat),
- prosztatata (dűlmirigy) megnagyobbodás vagy gyulladás, prosztata specifikus antigén (PSA) emelkedés (laboratóriumi vizsgálat),
- különböző típusú fertőzések,
- súlygyarapodás.

Nem gyakori mellékhatások:

- szélütés („sztrók”),
- mellkasi fájdalom (ún. instabil angina), szívbillentyű-betegség, szívritmuszavar vagy koszorúér-betegség, vagy megnagyobbodott szív,
- mélyvénás trombózis (vérrög rendszerint a lábban, ami a lábszár fájdalmát, duzzanatát vagy pirosságát illetve légzési nehézséget okozhat), véraláfutás,
- gyomorfertőzés (ami gyomor- és bélirritációt illetve -fekélyeket eredményezhet), aranyeres vérzés, gyakori székletürítés, gyulladt vagy vérző íny/a szájnyálkahártya kifeléelyesedése,
- alsóvégtagi törés, inszakadás vagy gyulladás,
- övsömör, bőrfertőzés, allergiás bőrgyulladás (száraz, viszkető bőr),
- úszó homályok vagy vérzés a szemben, melyek homályos látást vagy látáskárosodást okozhatnak, belsőfül betegség következtében fellépő forgó jellegű szédülés, beszédzavar,
- alvászavar, nagy mennyiségű éjszakai vizelet,
- zsírcsomók a bőrben vagy máshol, ganglion ciszta (ártalmatlan duzzanat a kéz vagy a láb ízületeinél és inain illetve körülöttük),
- rendszertelen vagy erős hüvelyi vérzés, fájdalmas menstruáció, mellfájdalom, petefészkek ciszta, változókori (menopauza) tünetek,
- magas nátrium- vagy hemoglobinszint és alacsony hematokrit- vagy tesztoszteronszint a vérvizsgálati eredményekben,
- halláscsökkenés,
- a véresejszámok megváltozása.

5. HOGYAN KELL AZ ONSENAL-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A buboréksomagoláson és falkartonon feltüntetett lejárati idő után ne szedje az Onsenal-t. Ha a kapszula lejárati ideje elmúlt, vigye el a gyógyszert gyógyszerészéhez, aki gondoskodik biztonságos megsemmisítéséről.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz az Onsenal

- A készítmény hatóanyaga a celecoxib. 1 kapszula 200 mg celecoxibot tartalmaz.
 - Egyéb összetevők: zselatin, laktóz-monohidrát, nátrium-lauril-szulfát, povidon K30, kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát és a színezőanyag titán-dioxid E171.
- A jelölőfesték tartalma: sellak, propilénglikol és vas-oxid E172.

Milyen az Onsenal készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Fehér kapszula „7767” és „200” felirattal az aranszínű sávban.

Az Onsenal buborékfóliába van csomagolva, és 10 vagy 60 kapszulás dobozokban kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Nagy-Britannia

Gyártó

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35
89257 Illertissen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

Belgique / België /Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Pfizer HCP Corporation
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Тел.: +36-1-488-37-00

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Тел.: +420-283-004-111

Malta

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

Danmark

Pfizer ApS
Тlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer BV
Тел: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Тlf: +47 67 52 61 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

Pfizer S.A.
Тел: +34 91 490 99 00

Portugal

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

France

Pfizer
Тел: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer România S.R.L.
Тел: +40 (0)21 207 28 00

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

PharmaNor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κόπος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

Ez a gyógyszer ún. „ideiglenes forgalomba hozatali engedéllyel” rendelkezik.
Ez azt jelenti, hogy a gyógyszerről még további bizonyítékokat/adatokat kell benyújtani.
Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

A gyógyszerrel részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Onsenal 400 mg kemény kapszula celecoxib

Mielőtt elkezdene szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Onsenal és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Onsenal szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Onsenal-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Onsenal-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ ONSENAL ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Az Onsenal az úgynevezett ciklo-oxigenáz-2 (COX-2) gátló gyógyszerek csoportjába tartozik.

A ciklo-oxigenáz-2 egy olyan enzim, amelynek koncentrációja megnövekedik a gyulladás helyén és a kórosan növekedő sejtekben. Az Onsenal hatását a COX-2 gátlásán keresztül az osztódó sejtekre fejt ki. Ennek következtében a sejtek elhalnak.

Az Onsenal csökkenti az emésztőrendszeri polipok számát familiáris adenomatózus polipózisban (FAP) szenvedő betegekben. A FAP örökletes betegség, melyben a végbél és a vastagbél sok polippal fedett, melyek a vastagbél és a végbél (ún. kolorektális) rosszindulatú daganatos betegséggé alakulhatnak át. Az Onsenal-kezelés mellett szükség van a FAP-betegek szokásos kezelésére, mint a műtét és az endoszkópos szűrés.

2. TUDNIVALÓK AZ ONSENAL SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje az Onsenal-t

- ha allergiás (túlérzékeny) a celecoxibra, vagy az Onsenal egyéb összetevőjére.
- ha allergiás reakciója volt az úgynevezett „szulfonamid” gyógyszerekre. Ide tartoznak bizonyos antibiotikumok (Bactrim és Septra, a szulfametoxazol és a trimetoprim kombinációban alkalmazva), melyeket fertőzések kezelésére használnak,
- ha gyomor- vagy nyombélfekélye vagy gyomor- ill. emésztőrendszeri vérzése van,
- ha acetilszalicilsav vagy egyéb gyulladáscsökkentő gyógyszer bevitelét követően Önnek orrpolipja, súlyos orrnyálkahártya duzzanata, vagy allergiás reakciói, mint pl. viszkető bőrkkiütések, vizenyő vagy zihálás voltak,
- fogamzóképes nők, hacsak nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátló módszert,
- ha szoptat,
- ha vastagbélgyulladása (kolitisz ulceróza) vagy gyulladásos bélbetegsége (Crohn-betegség) van,
- ha súlyos májbetegsége van,
- ha súlyos vesebetegségben szenved,

- ha szívelégtelenségben, igazolt szív- és/vagy agyi érrendszeri betegségben szenved, pl. szívroham, szélütés, átmeneti agyi vérkeringési zavara (TIA, „enyhe fokú szélütés”), szív- vagy agyi érelzáródása volt,
- ha műtéten esett át az érelzáródás megszüntetése vagy áthidalása céljából,
- ha vérkeringésével problémája volt vagy van (perifériás artériás érbetegség) vagy ha lába verőerén műtetet hajtottak végre.

Az Onsenal fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Néhány beteg esetén fokozott elővigyázatosság szükséges az orvos részéről az Onsenal szedésekor. Tájékoztassa orvosát az Onsenal szedése előtt:

- ha olyan betegségei vannak, amelyek növelik a szívbetegségekre való hajlamát, mint például magas vérnyomás, cukorbetegség, magas koleszterinszint vagy dohányzás, beszélje meg orvosával, hogy az Onsenal megfelelő kezelés-e Önnek,
- ha gyomor- vagy nyombélfekélye vagy gyomor- illetve bélvérzése van,
- ha az Ön szíve, mája vagy a veséje nem működik megfelelően, lehet, hogy kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni kívánja Önt,
- ha Önnek folyadék-visszatartása van (mint duzzadt bokák és lábak),
- ha Ön folyadékhiányban szenved, például betegség vagy hasmenés esetén, vagy vizelethajtó gyógyszert szed (vízhajtó tabletta),
- ha Önnek súlyos allergiás reakciója vagy súlyos bőrreakciója volt bármilyen gyógyszerrel szemben,
- ha Ön acetilszalicilsavat szed,
- ha Ön véralvadásgátlót szed,
- ha Ön érzékeny bizonyos cukrokra,
- ha fertőzés miatt kezelik, ugyanis az Onsenal elfedheti a lázat, amely a fertőzés egyik jele,
- ha Ön 65 évnél idősebb, lehet, hogy kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni kívánja Önt.

Mint egyéb nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAID-ok, pl. ibuprofen vagy diklofenák), ez a gyógyszer is okozhat vérnyomás emelkedést, ezért kezelőorvosa kérheti, hogy rendszeres időközönként ellenőrizze vérnyomását.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Az Onsenal szedésének megkezdése előtt feltétlenül tájékoztassa orvosát, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- ACE-gátlók vagy angiotenzin II receptor antagonisták (magas vérnyomás és szívelégtelenségben használt gyógyszerek),
- acetilszalicilsav vagy más gyulladásgátló gyógyszerek,
- ciklosporin és takrolimus (az immunrendszer elnyomására használják, pl. szervátültetés után),
- dextrometorfán (köhögéscsillapító szer),
- vízhajtók (folyadék-visszatartás kezelésére használják),
- flukonazol (gombaellenes szer),
- lítium (depresszió kezelésére),
- rifampicin (bakteriális fertőzés kezelésére),
- warfarin (vérrög képződés megelőzésére használják) vagy egyéb véralvadásgátlók,
- egyéb gyógyszerek a depresszió, az alvászavar, a magas vérnyomás vagy a szívritmuszavarok kezelésére,
- neuroleptikumok (egyes mentális betegségek kezelésére),
- metotrexát (reumás ízületi gyulladás [reumatoid arthritis], pikkelysömör [pszoriasis] és fehérvérűség [leukémia] kezelésére),
- karbamazepin (epilepszia/görcsrohamok és a fájdalom vagy a depresszió egyes formáinak kezelésére alkalmazott gyógyszer),

- barbiturátok (epilepszia/görcsrohamok és egyes alvászavarok kezelésére alkalmazott gyógyszerek).

Az Onsenal alacsony dózisú acetilszalicilsavval szedhető egyidejűleg. Kérdezze meg orvosát, mielőtt együtt kezdené szedni ezt a két gyógyszert.

Az Onsenal egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

Az Onsenal étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

Terhesség és szoptatás

Tilos Onsenal-t szednie, ha Ön terhes vagy teherbe eshet.

Tilos Onsenal-t szednie, ha szoptat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha szédül, vagy fáradtnak érzi magát az Onsenal bevétele után, ne vezessen, vagy ne kezeljen gépet addig, amíg ismét nem érzi jól magát.

Fontos információk az Onsenal egyes összetevőiről

Az Onsenal laktózt tartalmaz (egy cukortípus). Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. HOGYAN KELL SZEDNI AZ ONSENAL-T?

Az Onsenal-t kizárólag az orvos által előírt adagban és ideig alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A szokásos dózis kétszer 400 mg naponta. Általában naponta kétszer egy 400 mg-os kapszulát kell bevennie.

A naponta javasolt legnagyobb adag 800 mg.

Ha az előírtnál több Onsenal-t vett be:

Ha véletlenül túl sok kapszulát vett be, a lehető leghamarabb tájékoztassa orvosát vagy gyógyszerészét.

Ha elfelejtette bevenni az Onsenal-t:

A soron következő előírt adagolási időpontban ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott kapszula pótlására.

4. LEHETŐSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így az Onsenal is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

Az alább felsorolt mellékhatásokat ízületi gyulladásos (arthritiszes) betegeknél figyelték meg, akik az Onsenal-lal azonos hatóanyagú gyógyszereket szedtek:

Hagyja abba a kapszula szedését, és azonnal tájékoztassa orvosát

- ha allergiás reakciót észlel, mint például bőrkíütést, az arc duzzanatát, sípoló vagy nehézlégzést,
- ha szívvel kapcsolatos tünetei, mint például mellkasi fájdalma van,

- ha májelégtelenségben szenved (tünetei közé a hányinger, hasmenés, sárgaság [bőre vagy a szeme fehérjeje sárga színűnek látszik] tartozhatnak),
- ha hólyagok vannak a bőrén vagy bőre lehámlik
- ha erős gyomorfájdalmat érez, vagy a gyomor- vagy bélvérzés bármilyen jele tapasztalható, pl. széklete fekete vagy vérrel festett, vagy vért hány.

Az alábbiakban kerültek felsorolásra azok a gyakori mellékhatások, melyek 100 betegből több, mint 1 esetben jelentkeznek

- folyadék felhalmozódása, a bokák, lábak és/vagy kezek duzzanatával,
- húgyúti fertőzések,
- orrmelléküreg-gyulladás (ormelléküreg gyulladása, orrmelléküreg fertőzés, eldugult vagy fájdalmas orrmelléküreg), orrdugulás vagy orrfolyás, torokfájás, köhögés, megfázás, influenza-szerű tünetek,
- szédülés, alvászavar,
- hasi fájdalom, hasmenés, emésztési zavar, puffadás,
- bőrkíütés, viszketés,
- izommerevség,
- a meglévő allergiás betegségek rosszabbodása.

Az alábbiakban kerültek felsorolásra azok a nem gyakori mellékhatások, melyek 1000 betegből több, mint 1 esetben jelentkeznek

- szívelégtelenség, szívdobogás-érzés, szapora szívverés,
- a meglévő magasvérnyomás betegség súlyosbodása,
- a májjal kapcsolatos kóros vérvizsgálati eredmények,
- a vesével kapcsolatos kóros vérvizsgálati eredmények,
- vérszegénység (a vörösvértestek számának megváltozása, ami fáradtságot és légszomjat okozhat),
- szorongás, depresszió, fáradtság, aluszékonyság, bizsergő érzés (túszúrászerű érzés)
- a vérvizsgálati eredményekben magas káliumszint (ami hányingert, fáradtságot, izomgyengeséget vagy szívdobogás-érzést okozhat),
- károsodott vagy homályos látás, fülcsengés, szájnyalkahártya fájdalom vagy a szájnyalkahártya kifeléelyesedése,
- székrekedés, böfögés, gyomornyalkahártya-gyulladás (emésztési zavar, gyomorfájdalom vagy hányás), a gyomor- vagy bélgyulladás rosszabbodása,
- lábikragörcsök,
- viszkető, kiemelkedő kiütések (csalánkiütés).

Az alábbiakban kerültek felsorolásra azok a ritka mellékhatások, melyek 10.000 betegből több, mint 1 esetben jelentkeznek

- fekélyek (vérzés) a gyomorban, nyelőcsőben vagy a belekben; vagy bélátfűródás (hasi fájdalmat, lázat, hányingert, hányást, bélelzáródást okozhat), sötét vagy fekete széklet, nyelőcsőgyulladás (ami nyelési nehézséget okozhat), hasnyálmirigy-gyulladás (hasi fájdalmat eredményezhet),
- csökkent fehérvérsejt- (melyek segítenek a fertőzések kivédésében) és vérlemezkesszám (vérzések vagy véraláfutások esélyének megnövekedése), az izommozgás koordinációjának zavara,
- zavartság, az ízérzékelés megváltozása,
- fényérzékenység,
- hajhullás.

További mellékhatásokat jelentettek az Onsenal hatóanyagának jelenlegi alkalmazása (a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok) során. Ezeknek a mellékhatásoknak a gyakoriságát nehéz meghatározni, de általában nagyon ritkának tartják (10.000 betegből kevesebb, mint 1-et érintenek):

- agyvérzés, mely halált okozhat,

- súlyos allergiás reakciók (ideértve az esetlegesen halálos kimenetelű allergiás keringési elégtelenséget [sokk]), melyek bőrkütiést, az arc, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok duzzanatát, szipoló vagy nehézlégzést okozhatnak; nyelési nehézség,
- gyomor- vagy bélvérzés (véres székletet vagy hányást eredményezhet), a vékonybél vagy a vastagbél gyulladása, hányinger,
- súlyos bőrelváltozások, mint a Stevens-Johnson-szindróma, exfoliatív dermatitisz és toxikus epidermális nekrolízis (melyek kiütést, a bőr felhólyagosodását és hámlását eredményezhetik),
- májelégtelenség, májkárosodás és súlyos májgyulladás (olykor halálos kimenetelű vagy májátültetést igénylő). A tünetek közé tartozhat a hányinger, hasmenés, sárgaság, a bőr vagy a szemek sárgás elszíneződése, sötét színű vizelet, világos színű széklet, gyakori vérzések, viszketés vagy hidegrázás.
- veseproblémák (esetleges veseelégtelenség, vesegyulladás),
- vérrögképződés a tüdő ereiben. A tünetek között szerepelhet hirtelen jelentkező légszomj, és fájdalom levegővételkor vagy ájulás.
- szabálytalan szívverés,
- agyhártyagyulladás (meningitisz),
- hallucinációk,
- az epilepszia rosszabbodása (esetlegesen gyakoribb és/vagy súlyosabb gúrcsokhamok),
- érgyulladás (lázat, fájdalmat, lila, foltos bőrelváltozást eredményezhet),
- verőér vagy gyűjtőér (véna) elzáródása a szemben, mely részleges vagy teljes látásvesztést eredményezhet, kötőhártyagyulladás, szemfertőzés (piros szem), szembevérzés,
- a vörösvértestek, fehérvérsejtek és vérlemezkék számának csökkenése (melyek fáradtságot, vérékenységet, gyakori orrvérzést és a fertőzések veszélyének megnövekedését eredményezhetik),
- mellkasi fájdalom,
- a szaglász károsodása,
- a bőr elszíneződése (véraláfutás), izomfájdalom és gyengeség, fájdalmas ízületek,
- menstruációs zavarok,
- fejfájás, kipirulás,
- a vérvizsgálati eredményekben alacsony nátrium-szint (ami étvágytalanságot, felfájást, hányingert, izomgörcsöket és gyengeséget okozhat).

Klinikai vizsgálatokban, ahol az Onsenal-t a spontán vastagbél polipok kialakulásának megelőzése céljából 3 évig szedték, a következő mellékhatásokat figyelték meg (a csillaggal jelölt mellékhatások gyakrabban fordultak elő ezekben a vizsgálatokban, mint az ízületi gyulladáshoz kapcsolódó betegségek vizsgálatában):

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több, mint 1-et érintő):

- magasvérnyomás*, hasmenés*.

Gyakori mellékhatások:

- szívbetegségek: szívroham*, mellkasi fájdalom (angina),
- emésztőrendszeri betegségek: hányinger, gyomorégés, divertikulum (gyomor vagy bélbetegség, mely fájdalmassá válhat vagy felülfertőződhet), hányás*, irritábilis bél szindróma (ide tartozhat a hasi fájdalom, hasmenés, emésztési zavar, puffadás),
- vesekövesség (hasi vagy deréktáji fájdalmat, véres vizeletet eredményezhet), vizeelési nehézség, emelkedett kreatinin (vesefunkcióval kapcsolatos vérvizsgálati eredmény),
- légzési nehézség,
- izomgörcsök,
- vizenyő (folyadék visszatartás, mely duzzanatot okozhat),
- prosztatata (dűlmirigy) megnagyobbodás vagy gyulladás, prosztata specifikus antigén (PSA) emelkedés (laboratóriumi vizsgálat),
- különböző típusú fertőzések,
- súlygyarapodás.

Nem gyakori mellékhatások:

- szélütés („sztrók”),
- mellkasi fájdalom (ún. instabil angina), szívbillentyű-betegség, szívritmuszavar vagy koszorúér-betegség, vagy megnagyobbodott szív,
- mélyvénás trombózis (vérrög rendszerint a lábban, ami a lábszár fájdalmát, duzzanatát vagy pirosságát illetve légzési nehézséget okozhat), véraláfutás,
- gyomorfertőzés (ami gyomor- és bélirritációt illetve -fekélyeket eredményezhet), aranyeres vérzés, gyakori székletürítés, gyulladt vagy vérző íny/a szájnyálkahártya kifeléelyesedése,
- alsóvégtagi törés, inszakadás vagy gyulladás,
- övsömör, bőrfertőzés, allergiás bőrgyulladás (száraz, viszkető bőr),
- úszó homályok vagy vérzés a szemben, melyek homályos látást vagy látáskárosodást okozhatnak, belsőfül betegség következtében fellépő forgó jellegű szédülés, beszédzavar,
- alvászavar, nagy mennyiségű éjszakai vizelet,
- zsírcsomók a bőrben vagy máshol, ganglion ciszta (ártalmatlan duzzanat a kéz vagy a láb ízületeinél és inain illetve körülöttük),
- rendszertelen vagy erős hüvelyi vérzés, fájdalmas menstruáció, mellfájdalom, petefészek ciszta, változókori (menopauza) tünetek,
- magas nátrium- vagy hemoglobinszint és alacsony hematokrit- vagy tesztoszteronszint a vérvizsgálati eredményekben,
- halláscsökkenés,
- a vérszámok megváltozása.

5. HOGYAN KELL AZ ONSENAL-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A buborécsomagoláson és falkartonon feltüntetett lejárati idő után ne szedje az Onsenal-t. Ha a kapszula lejárati ideje elmúlt, vigye el a gyógyszert gyógyszerészéhez, aki gondoskodik biztonságos megsemmisítéséről.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Onsenal

- A készítmény hatóanyaga a celecoxib. 1 kapszula 400 mg celecoxibot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: zselatin, laktóz-monohidrát, nátrium-lauril-szulfát, povidon K30, kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát és a színezőanyag titán-dioxid E171.
- A jelölőfesték tartalma: sellak, propilénlikol, vas-oxid E172, brillant kék FCF E133.

Milyen az Onsenal készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Fehér kapszula „7767” és „400” felirattal a zöldszínű sávban.

Az Onsenal buborékfóliába van csomagolva, és 10 vagy 60 kapszulás dobozokban kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Nagy-Britannia

Gyártó

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35
89257 Illertissen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

Belgique / België / Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Pfizer HCP Corporation
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Тел.: +36-1-488-37-00

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Тел.: +420-283-004-111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Тел. +356 21220174

Danmark

Pfizer ApS
Тlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer BV
Тел: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Тlf: +47 67 52 61 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

Pfizer S.A.
Тел: +34 91 490 99 00

Portugal

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

France

Pfizer
Тел: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer România S.R.L.
Тел: +40 (0)21 207 28 00

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

PharmaNor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma:

Ez a gyógyszer ún. „ideiglenes forgalomba hozatali engedéllyel” rendelkezik.
Ez azt jelenti, hogy a gyógyszerről még további bizonyítékokat/adatokat kell benyújtani.
Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

A gyógyszerrel részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.