

ANNEX I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Onsenal 200 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 200 mg di celecoxib.

Eccipienti: Lattosio monoidrato 49,8 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

Capsule opache di colore bianco con due bande oro contrassegnate 7767 e 200.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Onsenal è indicato per la riduzione del numero di polipi intestinali adenomatosi nella poliposi adenomatosa familiare (FAP), quale trattamento aggiuntivo alla chirurgia e all'ulteriore monitoraggio endoscopico (vedere paragrafo 4.4).

L'effetto della riduzione del numero dei polipi indotta da Onsenal relativamente al rischio di cancro dell'intestino, non è stato dimostrato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose raccomandata è di due capsule da 200 mg due volte al giorno da assumere per via orale con il cibo (vedere paragrafo 5.2).

Durante il trattamento con celecoxib i pazienti affetti da FAP dovranno proseguire le normali cure mediche. La dose massima giornaliera raccomandata è 800 mg.

Alterata funzionalità epatica: In pazienti con moderata alterazione della funzionalità epatica (albumina sierica compresa tra 25-35 g/l) la dose giornaliera raccomandata deve essere ridotta del 50% (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Si deve usare cautela poiché in questa categoria di pazienti non esiste esperienza clinica con dosi superiori a 200 mg.

Alterata funzionalità renale: L'esperienza clinica in pazienti con alterazione lieve o moderata della funzionalità renale trattati con celecoxib è limitata; pertanto si consiglia di trattare con cautela questa categoria di pazienti (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Pazienti pediatrici: L'esperienza con celecoxib in pazienti affetti da FAP di età inferiore ai 18 anni è limitata ad un singolo studio pilota condotto in una popolazione di pazienti molto limitata, nel quale i pazienti sono stati trattati con celecoxib a dosi fino a 16 mg/kg al giorno; tale dose corrisponde alla dose raccomandata negli adulti affetti da FAP trattati con dosi giornaliere fino a 800 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1).

Riduzione dell'attività metabolica del CYP2C9: ai pazienti che presentano una riduzione accertata o sospetta dell'attività metabolica per il CYP2C9 sulla base del genotipo o di storia/esperienze precedenti con altri substrati del CYP2C9, bisogna somministrare celecoxib con cautela perché il rischio di effetti indesiderati dose dipendenti aumenta in questi pazienti.

I pazienti che presentano l'allele *3 del CYP2C9, ed in particolare i pazienti con genotipo omozigote CYP2C9*3*3, possono essere esposti a livelli di celecoxib più alti rispetto a quelli valutati negli studi clinici sulla sicurezza. Pertanto il rischio di una maggiore esposizione al celecoxib in pazienti con ridotta attività metabolica deve essere attentamente valutato quando si trattano pazienti affetti da FAP. In questi casi si deve considerare di iniziare il trattamento con una dose ridotta (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani: Non è ancora stata stabilita la dose per i pazienti anziani affetti da FAP. Pertanto particolare cautela deve essere impiegata in tale categoria di pazienti (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).
- Ipersensibilità nota alle sulfonamidi.
- Ulcera peptica attiva o sanguinamento gastrointestinale.
- Soggetti nei quali si sono verificati accessi asmatici, rinite acuta, polipi nasali, edema angioneurotico, orticaria o reazioni di tipo allergico dopo l'assunzione di acido acetilsalicilico o di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) inclusi gli inibitori selettivi della COX-2 (ciclo-ossigenasi-2).
- Gravidanza e donne in età fertile a meno che facciano uso di adeguate misure contraccettive (vedere paragrafi 4.5, 4.6 e 5.3).
- Allattamento (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).
- Grave insufficienza epatica (albumina sierica < 25 g/l o punteggio Child-Pugh ≥ 10) (Classe C).
- Clearance stimata della creatinina renale < 30 ml/min.
- Infiammazione cronica dell'intestino (IBD).
- Insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II-IV).
- Cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale accertate.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento con celecoxib nella FAP è stato studiato per un periodo sino a 6 mesi e non è stato dimostrato che diminuisca il rischio di cancro gastrointestinale o di altre forme di cancro oppure la necessità di ricorrere ad un intervento chirurgico. Per tale motivo il normale trattamento della FAP non deve essere modificato in caso di concomitante somministrazione di celecoxib. In particolare, la frequenza dei controlli endoscopici di routine non deve essere ridotta e non si devono verificare ritardi nell'esecuzione di interventi chirurgici conseguenti alla FAP.

Disturbi gastrointestinali

Complicazioni a carico del tratto gastrointestinale superiore (perforazioni, ulcere o sanguinamenti), alcuni dei quali fatali, sono stati riscontrati in pazienti trattati con celecoxib. Si consiglia cautela nel trattamento di pazienti che presentano un rischio maggiore di complicanze gastrointestinali associate all'impiego di FANS: gli anziani, i pazienti che assumono contemporaneamente qualsiasi altro FANS o acido acetilsalicilico o i pazienti con anamnesi positiva per malattie gastrointestinali, quali ulcere e sanguinamento gastrointestinale.

Quando celecoxib viene assunto insieme all'acido acetilsalicilico (anche a basse dosi) si osserva un ulteriore aumento del rischio di eventi avversi gastrointestinali (ulcerazione gastrointestinale o altre complicazioni gastrointestinali). Negli studi clinici a lungo termine non è stata dimostrata una differenza significativa nella sicurezza gastrointestinale tra gli inibitori selettivi della COX-2 + acido acetilsalicilico rispetto ai FANS + acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 5.1).

L'uso concomitante di celecoxib e FANS diversi dall'aspirina deve essere evitato.

Pazienti affetti da FAP portatori di anastomosi ileo-rettale o di anastomosi ileo-anale possono sviluppare ulcerazioni sull'anastomosi. In presenza di un'ulcera anastomotica, i pazienti non devono ricevere un trattamento concomitante con farmaci anticoagulanti o acido acetilsalicilico.

Disturbi a carico del sangue e del sistema linfatico/Disturbi cardiovascolari

In uno studio clinico a lungo termine controllato verso placebo in pazienti con poliposi adenomatosa sporadica trattati con celecoxib ai dosaggi di 200 mg BID e 400 mg BID rispetto al placebo è stato osservato un aumento del numero degli eventi cardiovascolari gravi, principalmente infarto del miocardio (vedere paragrafo 5.1).

Poiché nello studio APC i rischi cardiovascolari di celecoxib sono aumentati con la dose da 400 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 5.1), la risposta al celecoxib del paziente affetto da FAP deve essere riesaminata periodicamente per evitare un'esposizione inutile per i pazienti con FAP nei quali celecoxib non è efficace (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.1).

I pazienti con fattori di rischio significativi per eventi cardiovascolari (p.es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo di sigaretta) devono essere trattati con celecoxib solo dopo attenta valutazione (vedere paragrafo 5.1).

Gli inibitori selettivi della COX-2 non sono un sostituto dell'acido acetilsalicilico per la profilassi delle malattie tromboemboliche di origine cardiovascolare perché non hanno effetti antiplastrinici. Pertanto, la terapia antiplastrinica non deve essere interrotta (vedere paragrafo 5.1).

Analogamente a quanto riscontrato con altri farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine, in pazienti trattati con celecoxib sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edemi. Pertanto, celecoxib deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi positiva per insufficienza cardiaca, disfunzione ventricolare sinistra o ipertensione e nei pazienti con edema preesistente di altra natura, poiché l'inibizione delle prostaglandine può causare un peggioramento della funzionalità renale e ritenzione di liquidi. E' inoltre richiesta cautela nei pazienti che assumono diuretici o che sono a rischio di ipovolemia.

Analogamente agli altri FANS, celecoxib può portare alla comparsa di ipertensione o al peggioramento dell'ipertensione pre-esistente, che possono entrambe contribuire all'aumento dell'incidenza degli eventi cardiovascolari. La pressione arteriosa deve quindi essere monitorata attentamente all'inizio della terapia con celecoxib e durante tutto il corso del trattamento.

Nel caso di pazienti anziani con disturbi cardiaci da lievi a moderati che necessitano di terapia, è richiesta particolare cautela e un controllo continuo. Una compromissione della funzionalità renale o epatica e specialmente un'alterata funzionalità cardiaca sono più facilmente riscontrabili nei pazienti anziani e pertanto questi pazienti devono essere tenuti sotto appropriato controllo medico.

Disturbi renali ed epatici

I FANS, incluso celecoxib, possono causare tossicità renale. Studi clinici condotti con celecoxib hanno dimostrato effetti a carico della funzionalità renale simili a quelli osservati con i FANS di confronto. I pazienti con rischio più elevato di tossicità renale sono quelli con funzionalità renale alterata, insufficienza cardiaca, compromissione della funzionalità epatica e gli anziani. Tali pazienti devono essere attentamente monitorati durante il trattamento con celecoxib.

L'esperienza con celecoxib in pazienti con insufficienza renale o epatica lieve-moderata è limitata. Pertanto, questa categoria di pazienti deve essere trattata con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Se nel corso del trattamento si verifica un deterioramento delle condizioni cliniche del paziente di uno qualsiasi dei sistemi d'organo descritti sopra, devono essere adottate misure appropriate e deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con celecoxib.

Reazioni cutanee

Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, tra cui dermatiti esfoliative, sindrome di Stevens-Johnson e epidermolisi necrotica sono state segnalate molto raramente in associazione all'uso di celecoxib (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sembrano essere maggiormente a rischio per queste

reazioni avverse nella fasi iniziali del trattamento: nella maggior parte dei casi l'insorgenza dei sintomi si verifica entro il primo mese di trattamento. -In pazienti in trattamento con celecoxib sono state segnalate gravi reazioni di ipersensibilità (anafilassi e angioedema) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con anamnesi di allergia alle sulfonamidi o altre allergie da farmaci possono presentare un rischio maggiore di reazioni cutanee gravi o reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con celecoxib deve essere interrotto alla comparsa dei primi segni di eruzione cutanea, lesioni a livello delle mucose o di qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Altri

I pazienti per i quali è nota una scarsa capacità di metabolizzazione tramite il citocromo CYP2C9 devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Celecoxib può mascherare gli stati febbrili e altri segni di infiammazione.

In pazienti in concomitante trattamento con warfarin sono stati segnalati gravi episodi di sanguinamento. Si raccomanda cautela in caso di somministrazione contemporanea di celecoxib e warfarin ed altri anticoagulanti orali (vedere paragrafo 4.5).

Le capsule di Onsenal 200 mg contengono lattosio (49,8 mg). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da un malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

La maggior parte degli studi di interazione è stata condotta con celecoxib a dosi di 200 mg due volte al giorno (cioè le dosi impiegate per il trattamento di osteoartrosi/artrite reumatoide). Pertanto non si può escludere un effetto più pronunciato con la dose di 400 mg due volte al giorno.

L'attività anticoagulante deve essere monitorata in pazienti che assumono warfarin o altri anticoagulanti, particolarmente nei primi giorni successivi all'inizio del trattamento o alla modifica del dosaggio di celecoxib perché questi pazienti presentano un rischio maggiore di complicanze da sanguinamento. Pertanto, i pazienti in trattamento con anticoagulanti orali devono essere attentamente monitorati per il tempo di protrombina (INR). Sono stati segnalati episodi di sanguinamento, alcuni con esito fatale, associati ad incrementi del tempo di protrombina, in pazienti (soprattutto anziani) affetti da artrite trattati con celecoxib e warfarin (vedere paragrafo 4.4).

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e degli antipertensivi. Come per i FANS, il rischio di insufficienza renale acuta, che generalmente è reversibile, può aumentare in alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (p.es. pazienti disidratati o anziani) quando gli ACE-inibitori o gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II vengono associati insieme ai FANS, incluso celecoxib. Pertanto, la somministrazione di questi farmaci in associazione deve essere effettuata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere idratati in modo adeguato e si dovrà prendere in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento e successivamente su base periodica.

In uno studio clinico di 28 giorni effettuato su pazienti con ipertensione di stadio I e II controllata con lisinopril, la somministrazione di 200 mg due volte al giorno di celecoxib non ha portato, rispetto al placebo, ad aumenti clinicamente significativi dei valori medi giornalieri della pressione arteriosa sistolica o diastolica, come risulta dal controllo pressorio ambulatoriale delle 24 ore. Il 48% dei pazienti trattati con celecoxib 200 mg due volte al giorno è stato considerato non rispondente al lisinopril alla visita clinica finale (pazienti che presentavano una pressione arteriosa diastolica >90 mmHg oppure un aumento della pressione arteriosa diastolica >10% rispetto al basale), rispetto al 27% dei pazienti trattati con placebo; questa differenza è risultata statisticamente significativa.

E' stato ipotizzato che la co-somministrazione di FANS e derivati della ciclosporina D o tacrolimus possa aumentare l'effetto nefrotossico di ciclosporina e tacrolimus. La funzionalità renale deve essere monitorata quando celecoxib viene somministrato insieme ad uno di questi farmaci.

Celecoxib può essere utilizzato in associazione a bassi dosaggi di acido acetilsalicilico ma non può essere considerato un sostituto dell'acido acetilsalicilico per la profilassi cardiovascolare. Così come per altri FANS, la somministrazione concomitante di bassi dosaggi di acido acetilsalicilico ha evidenziato un aumento del rischio di ulcere gastrointestinali o di altre complicanze gastrointestinali se confrontato all'uso di celecoxib da solo (vedere paragrafo 5.1)

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di celecoxib su altri farmaci

Celecoxib è un debole inibitore del citocromo CYP2D6. Durante il trattamento con celecoxib, le concentrazioni plasmatiche medie del destrometorfano, che costituisce un substrato di questo enzima, sono aumentate del 136 %. Le concentrazioni plasmatiche dei farmaci che interagiscono con questo enzima possono aumentare in caso di somministrazione contemporanea di celecoxib. Esempi di farmaci che vengono metabolizzati dal citocromo CYP2D6 sono gli antidepressivi (triciclici e inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina), i neurolettici, gli antiaritmici, ecc. La dose determinata individualmente di farmaci substrati del citocromo CYP2D6 può richiedere una riduzione quando il trattamento con celecoxib viene avviato, o un aumento quando viene interrotto.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che celecoxib possiede un certo potenziale di inibizione nei confronti del metabolismo catalizzato dal citocromo CYP2C19. La rilevanza clinica di tale fenomeno studiato *in vitro* non è nota. Diazepam, citalopram ed imipramina sono esempi di farmaci metabolizzati dal citocromo CYP2C19.

Nel corso di uno studio di interazione, celecoxib non ha evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica dei contraccettivi orali (1 mg noretisterone/35 µg etinilestradiolo).

Celecoxib non altera in misura clinicamente rilevante la farmacocinetica di tolbutamide (substrato del CYP2C9) o glibenclamide.

In pazienti con artrite reumatoide celecoxib non ha alterato in misura statisticamente significativa la farmacocinetica (clearance plasmatica o renale) del metotressato (alle dosi utilizzate in reumatologia). Tuttavia, quando questi due farmaci vengono utilizzati in associazione deve essere preso in considerazione un adeguato monitoraggio della tossicità del metotressato.

Nel volontario sano la co-somministrazione di celecoxib 200 mg due volte al giorno e di litio 450 mg due volte al giorno ha comportato un incremento medio dei valori della C_{max} e della AUC del litio rispettivamente del 16 % e del 18 %. Pertanto i pazienti in terapia con litio devono essere strettamente monitorati quando il trattamento con celecoxib viene iniziato o sospeso.

Effetti di altri farmaci su celecoxib

Nei pazienti che sono scarsi metabolizzatori del CYP2C9 e che mostrano un aumento dell'esposizione sistemica al celecoxib, il trattamento concomitante con gli inibitori del CYP2C9 (es. fluconazolo, amiodarone) può aumentare ulteriormente l'esposizione al celecoxib. Nei pazienti identificati come scarsi metabolizzatori del CYP2C9 bisogna evitare queste associazioni (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Poichè celecoxib viene metabolizzato principalmente dal citocromo CYP2C9, i pazienti in trattamento con fluconazolo devono essere trattati con un dosaggio di celecoxib pari alla metà di quello raccomandato. L'uso concomitante di una dose singola di celecoxib 200 mg e di 200 mg/die di fluconazolo, un potente inibitore del citocromo CYP2C9, ha causato un aumento medio della C_{max} e della AUC di celecoxib rispettivamente del 60 % e del 130 % (non sono stati condotti studi analoghi con amiodarone o altri noti inibitori del CYP2C9). L'uso concomitante degli induttori del citocromo

CYP2C9 quali rifampicina, carbamazepina e barbiturici può ridurre le concentrazioni plasmatiche di celecoxib.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per celecoxib non sono disponibili dati relativi a gravidanze esposte. Studi nell'animale (ratto e coniglio) hanno evidenziato una tossicità sulla funzione riproduttiva (vedere paragrafi 4.3 e 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo è sconosciuto. Analogamente ad altri farmaci inibitori della sintesi delle prostaglandine, celecoxib può causare inerzia uterina e chiusura prematura del dotto arterioso durante il terzo trimestre di gravidanza. Celecoxib è controindicato in caso di gravidanza e in donne in età fertile a meno che venga fatto uso di adeguate misure contraccettive (vedere paragrafo 4.3). In caso di gravidanza nel corso del trattamento, celecoxib deve essere sospeso.

Celecoxib viene escreto nel latte di ratto in fase di allattamento in concentrazioni simili a quelle riscontrabili nel plasma. La somministrazione di celecoxib a un numero ristretto di donne in allattamento ha dimostrato un'escrezione molto bassa di celecoxib nel latte materno. Le donne in trattamento con celecoxib non devono allattare.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia i pazienti che avvertono capogiri, vertigini o sonnolenza durante il trattamento con celecoxib dovrebbero evitare di guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione sistemica organica e suddivise per frequenza nella **Tabella 1**, in base ai dati emersi dalle fonti seguenti:

- Reazioni avverse segnalate in pazienti affetti da osteoartrosi e artrite reumatoide, con incidenze maggiori di 0,01% e maggiori di quelle riportate per il placebo nel corso di 12 studi clinici condotti in confronto a placebo e/o altro controllo attivo della durata massima di 12 settimane, con dosaggi giornalieri di celecoxib che variavano da 100 mg a 800 mg. In altri studi condotti con FANS di confronto non selettivi, circa 7.400 pazienti affetti da osteoartrosi e artrite reumatoide sono stati trattati con dosi giornaliere di celecoxib fino a un massimo di 800 mg, compresi i circa 2.300 pazienti in trattamento per un anno o più. Le reazioni avverse riscontrate con celecoxib in questi ulteriori studi sono risultate in linea con quelle segnalate nei pazienti affetti da osteoartrosi e artrite reumatoide elencate nella **Tabella 1**.
- Reazioni avverse risultanti dalla farmacovigilanza post-marketing segnalate spontaneamente in un arco di tempo in cui si stima siano stati trattati con celecoxib (con diverse dosi, durate e indicazioni) oltre 70 milioni di pazienti. Poiché non tutte le reazioni avverse da farmaco vengono segnalate al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e incluse nel database di farmacovigilanza, non è possibile determinare con attendibilità le frequenze di queste reazioni.

TABELLA 1	Comune ($\geq 1/100$ a <1/10)	Non comune ($\geq 1/1000$ to <1/100)	Raro ($\geq 1/10,000$ to <1/1000)	Frequenza non nota (Esperienza post- marketing) ¹
Infezioni ed infestazioni	Sinusite, infezioni delle alte vie respiratorie, infezioni delle vie urinarie			

Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia	Leucopenia, trombocitopenia	Pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Peggioramento delle allergie			Reazioni allergiche gravi, shock anafilattico, anafilassi
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Ansia, depressione, stanchezza	Confusione	Allucinazioni
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperkaliemia		
Patologie del sistema nervoso	Capogiri, ipertonia	Parestesia, sonnolenza	Atassia, alterazione del gusto	Cefalea, epilessia aggravata, meningite asettica, ageusia, anosmia, emorragia intracranica fatale
Patologie dell'occhio		Offuscamento della vista		Congiuntivite, emorragia oculare, occlusione dell'arteria o della vena retinica
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Tinnito		Riduzione dell'udito
Patologie cardiache		Insufficienza cardiaca, palpitazioni, tachicardia	Infarto del miocardio ²	Aritmia
Patologie vascolari		Iperensione, ipertensione aggravata		Vampate di calore, vasculite, embolia polmonare
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Faringite, rinite, tosse	Dispnea		Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, diarrea, dispepsia, flatulenza	Stipi, eruttazione, gastrite, stomatite, vomito, peggioramento dell'infezione e gastrointestinale	Ulcerazioni duodenali, gastriche, esofagee, intestinali e del colon; disfagia, perforazione intestinale; esofagite, melena; pancreatite	Nausea, pancreatite acuta, emorragia gastrointestinale, colite/colite aggravata
Patologie epatobiliari		Alterata funzionalità epatica, aumento di SGOT e SGPT	Aumento degli enzimi epatici	Epatite, ittero, insufficienza epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash, prurito	Orticaria	Alopecia, fotosensibilità	Ecchimosi, eruzioni bollose, dermatite esfoliativa, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, epidermolisi necrotica, angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Crampi agli arti inferiori		Artralgia, miosite
Patologie renali e urinaria		Aumento della creatinina, aumento dell'azotemia		Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, iponatriemia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Disturbi mestruali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sintomi influenzali, edema periferico/ ritenzione di liquidi			Dolore al petto

¹ Reazioni avverse segnalate spontaneamente al database di farmacovigilanza in un arco di tempo in cui si stima che siano stati trattati con celecoxib (con diverse dosi, durate e indicazioni) oltre 70 milioni di pazienti. Di conseguenza, le frequenze di queste reazioni avverse da farmaco non possono essere determinate in modo affidabile. Le reazioni avverse elencate per la popolazione post-marketing sono solo quelle che non sono già elencate per gli studi su osteoartrite e artrite reumatoide (Tabella 1) o negli studi sulla prevenzione della poliposi (Tabella 2).

² Nell'ambito di un'analisi aggregata di 20 studi controllati verso placebo di durata compresa tra 2 settimane e 1 anno in pazienti con OA e AR, la maggiore percentuale di casi infarto del miocardio in pazienti trattati con celecoxib 200 o 400 mg al giorno rispetto al placebo è stata di 0,7 eventi per 1000 pazienti (Rara) e non è stato osservato un maggior numero di casi di ictus.

Le ulteriori reazioni avverse elencate in base alla classificazione sistemica organica e per frequenza nella **Tabella 2** sono state osservate con tassi di incidenza superiori al placebo per i soggetti trattati con celecoxib da 400 mg a 800 mg al giorno negli studi clinici a lungo termini sulla prevenzione della poliposi della durata fino a 3 anni (studi clinici APC e PreSAP; vedere paragrafo 5.1), Proprietà farmacodinamiche; Sicurezza Cardiovascolare - Studi Clinici a Lungo Termine in Pazienti con Poliposi Adenomatosa Sporadica).

TABELLA 2	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)
Infezioni ed infestazioni		Infezioni dell'orecchio, infezioni micotiche (le infezioni micotiche sono state principalmente di tipo non sistemico)	Infezione da Helicobacter, herpes zoster, erisipela, infezioni da ferita, infezioni gengivali, labirintite, infezioni batteriche.
Tumori benigni			Lipoma
Disturbi psichiatrici			Disturbi del sonno
Patologie del sistema nervoso			Infarto cerebrale
Paologie dell'occhio			Mosche volanti, emorragia congiuntivale
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Ipoacusia
Patologie cardiache		Angina pectoris; infarto del miocardio	Angina instabile; insufficienza della valvola aortica, aterosclerosi dell'arteria coronarica, bradicardia sinusale, ipertrofia ventricolare
Patologie vascolari	Ipertensione*		Trombosi venosa profonda, ematoma
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea	Disfonia
Patologie gastrointestinali	Diarrea*	Nausea, malattia da reflusso gastroesofageo, diverticolite, vomito*, disfagia, sindrome del colon irritabile	Emorragia emorroidale, movimenti intestinali frequenti, ulcerazione della bocca, stomatite
Paologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Dermatite allergica
Patologie del sistema muscoloscheletrico		Spasmi muscolari	Gangli
Patologie renali e urinarie		Nefrolitiasi, aumento della creatinemia	Nicturia
Paologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Iperplasia prostatica benigna, prostatite, aumento dell'antigene specifico per la prostata	Emorragia vaginale, sensibilità al seno, dismenorrea, cisti ovarica, sintomi menopausali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema	
Esami diagnostici		Aumento di peso	Aumento dei livelli ematici di: potassio, sodio, emoglobina. Riduzione dei livelli ematici di: ematocrito, testosterone

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Fratture del piede, fratture degli arti inferiori, epicondiliti, rottura dei tendini, fratture
* Ipertensione, vomito e diarrea sono incluse nella Tabella 2 perché sono state riportate con maggiore frequenza in questi studi, che hanno avuto una durata di 3 anni, rispetto alla Tabella 1, che include le reazioni avverse riportate negli studi della durata di 12 settimane.			

Nei dati finali (aggiudicati) dello studio APC condotto in pazienti trattati con celecoxib 800 mg al giorno per un periodo fino a 3 anni, il maggior numero di casi rispetto al placebo è stato di 11 eventi per 1000 pazienti per l'infarto del miocardio (comune) e di 5 eventi per 1000 pazienti per l'ictus (non comune; tipologia di ictus non differenziata)

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati evidenziati casi di sovradosaggio nell'ambito degli studi clinici. Dosi singole fino a 1200 mg e dosi multiple fino a 1200 mg due volte al giorno sono state somministrate in volontari sani per nove giorni senza che si siano verificati eventi avversi clinicamente significativi. In caso di sospetto sovradosaggio occorre fornire assistenza medica appropriata, ad esempio lavanda gastrica, supervisione medica e, se necessario, l'istituzione di un trattamento sintomatico. Non si ritiene che la dialisi possa essere un metodo efficace per l'eliminazione del farmaco dato il suo elevato legame con le proteine plasmatiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antineoplastico, codice ATC: L01XX33.

Celecoxib è un pirazolo diaril-sostituito, chimicamente simile ad altre sulfonamidi non-arilaminiche (es. tiazidici, furosemide) ma che differisce dalle sulfonamidi arilaminiche (es. sulfametossazolo e altri antibiotici sulfonamidici).

Celecoxib è un inibitore selettivo della cicloossigenasi-2 (COX-2), somministrato per via orale. Alla dose terapeutica di 400 mg BID raccomandata per la FAP non è stato osservato nel volontario sano un effetto inibitorio statisticamente significativo sulla COX-1 (misurato come inibizione *ex-vivo* del trombossano B₂ [TxB₂]).

La ciclo-ossigenasi è responsabile della formazione di prostaglandine. Sono state identificate due isoforme della ciclo-ossigenasi, la COX-1 e la COX-2. E' stato dimostrato che la COX-2 è l'isoforma dell'enzima indotta in risposta a stimoli pro-infiammatori e si ritiene che sia primariamente responsabile della sintesi dei prostanoidei che causano dolore, infiammazione e febbre. Livelli elevati di COX-2 sono stati rilevati in molte lesioni precancerose (come i polipi adenomatosi coloretali) e in molte forme di cancro epiteliale. La Poliposi Adenomatosa Familiare (FAP) è una patologia genetica provocata da un'alterazione genetica autosomica dominante di un gene soppressore del tumore, denominato *adenomatous polyposis coli* (APC). I polipi con la mutazione APC sovraesprimono la COX-2 e qualora non vengano trattati, continuano a formarsi e ad ingrossarsi nel colon o nel retto con una probabilità di trasformarsi in cancro coloretale pari praticamente al 100 %. La COX-2 è coinvolta anche nei processi di ovulazione, impianto dell'ovulo e chiusura del dotto arterioso, nella regolazione della funzionalità renale e nell'attività del sistema nervoso centrale (induzione della febbre, percezione del dolore e funzione cognitiva). Potrebbe avere un ruolo anche nella cicatrizzazione delle ulcere: è stata infatti isolata nei tessuti circostanti ulcere gastriche nell'uomo, ma la sua importanza nel processo di cicatrizzazione delle ulcere non è stata stabilita.

La differenza nell'attività antiplastrinica tra alcuni FANS inibitori della COX-1 e gli inibitori selettivi della COX-2 può essere clinicamente significativa in pazienti a rischio di reazioni tromboemboliche. Gli inibitori della COX-2 riducono la formazione della prostaciclina sistemica (e quindi forse anche di quella endoteliale) senza agire sul trombossano piastrinico.

Un effetto dose-dipendente sul TxB_2 è stato osservato in seguito alla somministrazione di alte dosi di celecoxib. Tuttavia, in studi di dimensioni ridotte, condotti su volontari sani con dosi multiple da 600 mg BID celecoxib non ha evidenziato alcun effetto sull'aggregazione piastrinica e sul tempo di sanguinamento rispetto al placebo.

Evidenze sperimentali dimostrano che il meccanismo d'azione con cui celecoxib porta alla morte del tumore, può essere correlato all'induzione dell'apoptosi e all'inibizione dell'angiogenesi. L'inibizione della COX-2 può avere conseguenze sulla vitalità del tumore che non sono correlate al processo infiammatorio.

Celecoxib inibisce la formazione di tumori in modelli preclinici di cancro al colon, che sovraesprimono la COX-2, sia che vengano indotti da una mutazione chimica (modello di ratto AOM) sia che vengano indotti da una mutazione genetica (modello di topo MIN).

È stato dimostrato che celecoxib riduce il numero e le dimensioni dei polipi adenomatosi coloretali. È stato effettuato uno studio randomizzato in doppio cieco controllato verso placebo in 83 pazienti affetti da FAP. La popolazione dello studio comprendeva 58 pazienti che avevano subito una colectomia parziale o totale e 25 pazienti con colon intatto. Tredici pazienti erano affetti dalla forma fenotipica di FAP attenuata. Dopo sei mesi di trattamento la riduzione media del numero di polipi coloretali è stata del 28 % (DS + 24%) nel gruppo trattato con celecoxib alla dose di 400 mg BID che è risultata statisticamente superiore al placebo (media 5%, DS + 16%). È stata osservata anche una significativa riduzione, rispetto al placebo, dell'area adenomatosa duodenale (14,5% per celecoxib 400 mg BID verso 1,4% per il placebo), che tuttavia non era statisticamente significativa.

Studio Pilota in Pazienti affetti da FAP in età giovanile: Un totale di 18 bambini dai 10 ai 14 anni che presentavano genotipo o fenotipo positivo per la FAP sono stati trattati con celecoxib 4 mg/kg/die (4 pazienti, rispetto a 2 pazienti trattati con placebo), celecoxib 8 mg/kg/die (4 pazienti, rispetto a 2 pazienti trattati con placebo), o celecoxib 16 mg/kg/die (4 pazienti, rispetto a 2 pazienti trattati con placebo). I risultati hanno dimostrato una riduzione statisticamente significativa nel carico di polipi in tutti i gruppi trattati con celecoxib rispetto ai corrispondenti gruppi di trattamento con placebo. La riduzione maggiore si è osservata nei pazienti trattati con celecoxib 16 mg/kg/die, dose corrispondente alla dose raccomandata per la FAP in soggetti adulti pari a 800 mg/kg/die. I dati di sicurezza sono stati rivisti in dettaglio da un *Data Safety Monitoring Committee*, che ha concluso che celecoxib 16 mg/kg/die era una dose sicura da raccomandare per studi futuri in pazienti affetti da FAP in età giovanile.

La tossicità cardiovascolare a lungo termine nei bambini esposti al celecoxib non è stata valutata e non è noto se il rischio a lungo termine sia simile a quello osservato negli adulti esposti a celecoxib o ad altri FANS COX-selettivi e non selettivi (vedere paragrafo 4.4.; effetti cardiovascolari).

Sicurezza cardiovascolare – Studi a lungo termine su pazienti con polipi adenomatosi sporadici

Con celecoxib sono stati condotti due studi su pazienti con polipi adenomatosi sporadici: lo studio APC (*Adenoma Prevention with Celecoxib*) e lo studio PreSAP (*Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps*). Nello studio APC, con celecoxib è stato riportato un aumento dose-correlato dell'endpoint combinato (aggiudicato) di morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus rispetto al placebo, nel corso dei 3 anni di trattamento. Per lo stesso endpoint combinato, lo studio PreSAP non ha mostrato un aumento statisticamente significativo del rischio.

Nello studio APC i rischi relativi rispetto al placebo per l'endpoint combinato (aggiudicato) di morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus sono stati di 3,4 (95% IC 1,4-8,5) con la dose di celecoxib da 400 mg due volte al giorno e di 2,8 (95% IC 1,1-7,2) con la dose di celecoxib da 200 mg due volte

al giorno. Le percentuali cumulate nell'arco di 3 anni per questo endpoint combinato sono risultate pari a 3,0% (20/671 pazienti) e a 2,5% (17/685 pazienti) rispettivamente, rispetto allo 0,9 % (6/679 pazienti) per il placebo. Gli aumenti per entrambi i gruppi in trattamento con celecoxib rispetto al placebo sono stati dovuti principalmente a una maggiore incidenza dell'infarto miocardico. Nello studio PreSAP, il rischio relativo rispetto al placebo per questo stesso endpoint combinato (aggiudicato) è stato di 1,2% (95% IC 0,6 - 2,4) con dose singola giornaliera di celecoxib da 400 mg, rispetto al placebo. Le percentuali cumulate nei 3 anni per questo endpoint combinato sono state 2,3% (21/933 pazienti) e 1,9% (12/628 pazienti), rispettivamente. L'incidenza di infarto miocardico (aggiudicato) è stata pari a 1,0% (9/933 pazienti) con dose singola giornaliera di celecoxib da 400 mg e a 0,6% (4/628 pazienti) per il placebo.

I dati provenienti da un terzo studio a lungo termine, ADAPT (*The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial*), non hanno mostrato un aumento significativo del rischio cardiovascolare con celecoxib 200 mg due volte al giorno rispetto al placebo. Il rischio relativo rispetto al placebo per un endpoint combinato simile (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus) è stato pari a 1,14 (95% IC 0,61 - 2,12) con 200 mg di celecoxib due volte al giorno. L'incidenza di infarto miocardico è risultata pari a 1,1% (8/717 pazienti) con celecoxib 200 mg due volte al giorno e a 1,2% (13/1070) con placebo.

Anche i dati relativi ad un'analisi aggregata degli studi controllati randomizzati suggerisce inoltre che il rischio cardiovascolare può essere associato all'uso di celecoxib rispetto al placebo, con evidenza di differenze nel rischio in base alla dose di celecoxib.

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) revisionerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile sul medicinale e questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Celecoxib è ben assorbito e raggiunge il picco plasmatico dopo circa 2-3 ore. L'assunzione a stomaco pieno (pasto ricco di grassi) ritarda l'assorbimento di circa 1 ora con un aumento dell'assorbimento totale (AUC) pari al 10-20 %.

Celecoxib viene principalmente eliminato dopo metabolizzazione. Meno dell'1 % della dose è escreta in forma immodificata nelle urine. La variabilità soggettiva nell'esposizione al celecoxib è di circa 10 volte. Celecoxib presenta un profilo farmacocinetico dose e tempo-indipendente nell'ambito dell'intervallo posologico terapeutico. Alle concentrazioni plasmatiche terapeutiche il legame con le proteine plasmatiche è pari a circa il 97 % e il celecoxib non si lega in modo preferenziale agli eritrociti. L'emivita di eliminazione è di 8-12 ore. Le concentrazioni plasmatiche allo *steady state* sono raggiunte entro 5 giorni dall'inizio del trattamento. L'attività farmacologica viene esercitata dal principio attivo immodificato. I principali metaboliti trovati in circolo non hanno un'attività rilevabile sulla COX-1 o sulla COX-2.

Il metabolismo del celecoxib è mediato principalmente dal citocromo P450 CYP2C9. Nel plasma umano sono stati identificati tre metaboliti inattivi come inibitori della COX-1 o della COX-2, cioè un alcol primario, il corrispondente acido carbossilico e il suo glicuroconiugato. L'attività del citocromo P450 CYP2C9 è ridotta nei soggetti con polimorfismi genetici che portano a una riduzione dell'attività enzimatica, come quelli omozigoti per il polimorfismo del CYP2C9*3.

In uno studio di farmacocinetica con monosomministrazione giornaliera di 200 mg di celecoxib a volontari sani, con diversi genotipi come CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 o CYP2C9*3/*3, la C_{max} e l'AUC 0-24 mediane di celecoxib al settimo giorno sono risultate rispettivamente circa 4 e 7 volte più elevate nei soggetti con genotipo CYP2C9*3/*3, rispetto agli altri genotipi. In tre studi distinti con dosi singole, su un totale di 5 soggetti con genotipo CYP2C9*3/*3, l'AUC 0-24 per singola dose è

quasi triplicata rispetto ai metabolizzatori normali. Si calcola che la frequenza del genotipo *3/*3 omozigote sia pari a 0,3-1,0% tra i diversi gruppi etnici.

Ai pazienti con accertata o sospetta riduzione dell'attività metabolica per il CYP2C9 sulla base della storia/esperienze precedenti con altri substrati del CYP2C9 bisogna somministrare celecoxib con cautela (vedere paragrafo 4.2).

Non sono state rilevate delle differenze clinicamente significative fra Afroamericani e Caucasici in relazione ai parametri farmacocinetici di celecoxib. La concentrazione plasmatica di celecoxib aumenta di circa il 100% nelle donne anziane (età >65 anni).

Rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale, i pazienti con lieve alterazione della funzionalità epatica hanno evidenziato un incremento medio della C_{max} e della AUC di celecoxib, rispettivamente del 53 % e del 26 %. Quando trattati alla dose di 200 mg/die, i corrispondenti valori in pazienti con alterazione moderata della funzionalità epatica sono stati pari a 41 % e 146 % rispettivamente. La capacità metabolica in pazienti con alterazione da lieve a moderata è stata direttamente correlata ai valori dell'albumina sierica. Nei pazienti affetti da FAP con moderata alterazione della funzionalità epatica (albumina sierica compresa tra 25-35 g/l) il dosaggio giornaliero raccomandato di celecoxib deve essere ridotto del 50 %.

I pazienti con grave alterazione della funzionalità epatica (albumina sierica < 25 g/l) non sono stati studiati e pertanto celecoxib è controindicato in questa popolazione di pazienti.

La farmacocinetica di celecoxib non è stata studiata in pazienti con alterazione della funzionalità renale ma è improbabile che possa subire variazioni significative in questa popolazione, dato che celecoxib viene eliminato principalmente mediante metabolismo epatico. L'esperienza sull'uso di celecoxib in pazienti con compromissione della funzionalità renale è limitata e si raccomanda pertanto cautela nel trattare pazienti con alterazione della funzionalità renale. Una grave alterazione della funzionalità renale è una controindicazione all'uso di celecoxib.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi convenzionali di tossicità embrio-fetale è stata osservata la comparsa dose-correlata di episodi di ernia diaframmatica in feti di ratto e di malformazioni cardiovascolari in feti di coniglio in seguito a esposizione sistemica al celecoxib in forma libera circa 3 volte (ratto) e 2 volte (coniglio) più elevata rispetto ai livelli raggiunti alla massima dose giornaliera raccomandata nell'uomo (800 mg). E' stata osservata inoltre la comparsa di ernia diaframmatica nel ratto in uno studio di tossicità peri-post natale, che prevedeva l'esposizione durante il periodo dell'organogenesi. In questo studio, la più bassa esposizione sistemica a cui si è verificata quest'anomalia in un singolo animale è stata stimata pari a 2 volte la dose giornaliera raccomandata nell'uomo (800 mg).

Nell'animale, l'esposizione a celecoxib durante le prime fasi dello sviluppo embrionale ha avuto come effetto perdite pre- e post-impianto. Questi effetti sono attesi in quanto conseguenti all'inibizione della sintesi delle prostaglandine.

Celecoxib viene escreto nel latte di ratto. In uno studio peri-post natale effettuato sul ratto è stata osservata tossicità fetale.

In uno studio di tossicità a due anni in ratti maschi a dosi elevate è stato osservato un aumento di trombosi in tessuti diversi dalla ghiandola surrenale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Le capsule contengono:

lattosio monoidrato
sodio laurilsolfato
povidone K30
croscarmellosa sodica
magnesio stearato.

Gli involucri della capsula contengono:

gelatina
titanio diossido (E171).

L'inchiostro contiene:

Shellac
glicole propilenico
ossido di ferro giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters in PVC/Aclar/alluminio trasparente o opaco.
Confezioni da 10 o 60 capsule.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/259/001-004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

17 ottobre 2003/17 ottobre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Onsenal 400 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 400 mg di celecoxib.

Eccipienti: Lattosio monoidrato 99,6 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

Capsule opache di colore bianco con due bande verdi contrassegnate 7767 e 400.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Onsenal è indicato per la riduzione del numero di polipi intestinali adenomatosi nella poliposi adenomatosa familiare (FAP), quale trattamento aggiuntivo alla chirurgia e all'ulteriore monitoraggio endoscopico (vedere paragrafo 4.4).

L'effetto della riduzione del numero dei polipi indotta da Onsenal relativamente al rischio di cancro dell'intestino, non è stato dimostrato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose raccomandata è di due capsule da 200 mg due volte al giorno da assumere per via orale con il cibo (vedere paragrafo 5.2).

Durante il trattamento con celecoxib i pazienti affetti da FAP dovranno proseguire le normali cure mediche.

La dose massima giornaliera raccomandata è 800 mg.

Alterata funzionalità epatica: In pazienti con moderata alterazione della funzionalità epatica (albumina sierica compresa tra 25-35 g/l) la dose giornaliera raccomandata deve essere ridotta del 50% (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Si deve usare cautela poiché in questa categoria di pazienti non esiste esperienza clinica con dosi superiori a 200 mg.

Alterata funzionalità renale: L'esperienza clinica in pazienti con alterazione lieve o moderata della funzionalità renale trattati con celecoxib è limitata; pertanto si consiglia di trattare con cautela questa categoria di pazienti (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Pazienti pediatrici: L'esperienza con celecoxib in pazienti affetti da FAP di età inferiore ai 18 anni è limitata ad un singolo studio pilota condotto in una popolazione di pazienti molto limitata, nel quale i pazienti sono stati trattati con celecoxib a dosi fino a 16 mg al giorno; tale dose corrisponde alla dose raccomandata negli adulti affetti da FAP trattati con dosi giornaliere fino a 800 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1).

Riduzione dell'attività metabolica del CYP2C9: ai pazienti che presentano una riduzione accertata o sospetta dell'attività metabolica per il CYP2C9 sulla base del genotipo o di storia/esperienze precedenti con altri substrati del CYP2C9, bisogna somministrare celecoxib con cautela perché il rischio di effetti indesiderati dose dipendenti aumenta in questi pazienti.

I pazienti che presentano l'allele *3 del CYP2C9, ed in particolare i pazienti con genotipo omozigote CYP2C9*3*3, possono essere esposti a livelli di celecoxib più alti rispetto a quelli valutati negli studi clinici sulla sicurezza. Pertanto, il rischio di una maggiore esposizione al celecoxib in pazienti con ridotta attività metabolica deve essere attentamente valutato quando si trattano pazienti affetti da FAP. In questi casi si deve considerare di iniziare il trattamento con una dose ridotta (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani: Non è ancora stata stabilita la dose per i pazienti anziani affetti da FAP. Pertanto particolare cautela deve essere impiegata in tale categoria di pazienti (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).
- Ipersensibilità nota alle sulfonamidi.
- Ulcera peptica attiva o sanguinamento gastrointestinale.
- Soggetti nei quali si sono verificati accessi asmatici, rinite acuta, polipi nasali, edema angioneurotico,
- Orticaria o reazioni di tipo allergico dopo l'assunzione di acido acetilsalicilico o di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) inclusi gli inibitori selettivi della COX-2 (ciclo-ossigenasi-2).
- Gravidanza e donne in età fertile a meno che facciano uso di adeguate misure contraccettive (vedere paragrafi 4.5, 4.6 e 5.3).
- Allattamento (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).
- Grave insufficienza epatica (albumina sierica < 25 g/l o punteggio Child-Pugh ≥ 10) (Classe C).
- Clearance stimata della creatinina renale < 30ml/min.
- Infiammazione cronica dell'intestino (IBD).
- Insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II-IV).
- Cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale accertate.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento con celecoxib nella FAP è stato studiato per un periodo sino a 6 mesi e non è stato dimostrato che diminuisca il rischio di cancro gastrointestinale o di altre forme di cancro oppure la necessità di ricorrere ad un intervento chirurgico. Per tale motivo il normale trattamento della FAP non deve essere modificato in caso di concomitante somministrazione di celecoxib. In particolare, la frequenza dei controlli endoscopici di routine non deve essere ridotta e non si devono verificare ritardi nell'esecuzione di interventi chirurgici conseguenti alla FAP.

Disturbi gastrointestinali

Complicazioni a carico del tratto gastrointestinale superiore (perforazioni, ulcere o sanguinamenti), alcuni dei quali fatali, sono stati riscontrati in pazienti trattati con celecoxib.

Si consiglia cautela nel trattamento di pazienti che presentano un rischio maggiore di complicanze gastrointestinali associate all'impiego di FANS: gli anziani, i pazienti che assumono contemporaneamente qualsiasi altro FANS o acido acetilsalicilico o i pazienti con anamnesi positiva per malattie gastrointestinali, quali ulcere e sanguinamento gastrointestinale.

Quando celecoxib viene assunto insieme all'acido acetilsalicilico (anche a basse dosi) si osserva un ulteriore aumento del rischio di eventi avversi gastrointestinali (ulcerazione gastrointestinale o altre complicazioni gastrointestinali). Negli studi clinici a lungo termine non è stata dimostrata una differenza significativa nella sicurezza gastrointestinale tra gli inibitori selettivi della COX-2 + acido acetilsalicilico rispetto ai FANS + acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 5.1).

L'uso concomitante di celecoxib e FANS diversi dall'aspirina deve essere evitato.

Pazienti affetti da FAP portatori di anastomosi ileo-rettale o di anastomosi ileo-anoale possono sviluppare ulcerazioni sull'anastomosi. In presenza di un'ulcera anastomotica, i pazienti non devono ricevere un trattamento concomitante con farmaci anticoagulanti o acido acetilsalicilico.

Disturbi a carico del sangue e del sistema linfatico/Disturbi cardiovascolari

In uno studio clinico a lungo termine controllato verso placebo in pazienti con poliposi adenomatosa sporadica trattati con celecoxib ai dosaggi di 200 mg BID e 400 mg BID rispetto al placebo è stato osservato un aumento del numero degli eventi cardiovascolari gravi, principalmente infarto del miocardio (vedere paragrafo 5.1).

Poiché nello studio APC i rischi cardiovascolari di celecoxib sono aumentati con la dose da 400 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 5.1), la risposta al celecoxib del paziente affetto da FAP deve essere riesaminata periodicamente per evitare un'esposizione inutile per i pazienti con FAP nei quali celecoxib non è efficace (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.1).

I pazienti con fattori di rischio significativi per eventi cardiovascolari (p.es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo di sigaretta) devono essere trattati con celecoxib solo dopo attenta valutazione (vedere paragrafo 5.1).

Gli inibitori selettivi della COX-2 non sono un sostituto dell'acido acetilsalicilico per la profilassi delle malattie tromboemboliche di origine cardiovascolare perché non hanno effetti antiplastrinici. Pertanto, la terapia antiplastrinica non deve essere interrotta (vedere paragrafo 5.1).

Analogamente a quanto riscontrato con altri farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine, in pazienti trattati con celecoxib sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edemi. Pertanto, celecoxib deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi positiva per insufficienza cardiaca, disfunzione ventricolare sinistra o ipertensione e nei pazienti con edema preesistente di altra natura, poiché l'inibizione delle prostaglandine può causare un peggioramento della funzionalità renale e ritenzione di liquidi. E' inoltre richiesta cautela nei pazienti che assumono diuretici o che sono a rischio di ipovolemia.

Analogamente agli altri FANS, celecoxib può portare alla comparsa di ipertensione o al peggioramento dell'ipertensione pre-esistente, che possono entrambe contribuire all'aumento dell'incidenza degli eventi cardiovascolari. La pressione arteriosa deve quindi essere monitorata attentamente all'inizio della terapia con celecoxib e durante tutto il corso del trattamento.

Nel caso di pazienti anziani con disturbi cardiaci da lievi a moderati che necessitano di terapia, è richiesta particolare cautela e un controllo continuo. Una compromissione della funzionalità renale o epatica e specialmente un'alterata funzionalità cardiaca sono più facilmente riscontrabili nei pazienti anziani e pertanto questi pazienti devono essere tenuti sotto appropriato controllo medico.

Disturbi renali ed epatici

I FANS, incluso celecoxib, possono causare tossicità renale. Studi clinici condotti con celecoxib hanno dimostrato effetti a carico della funzionalità renale simili a quelli osservati con i FANS di confronto. I pazienti con rischio più elevato di tossicità renale sono quelli con funzionalità renale alterata, insufficienza cardiaca, compromissione della funzionalità epatica e gli anziani. Tali pazienti devono essere attentamente monitorati durante il trattamento con celecoxib.

L'esperienza con celecoxib in pazienti con insufficienza renale o epatica lieve-moderata è limitata. Pertanto, questa categoria di pazienti deve essere trattata con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Se nel corso del trattamento si verifica un deterioramento delle condizioni cliniche del paziente di uno qualsiasi dei sistemi d'organo descritti sopra, devono essere adottate misure appropriate e deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con celecoxib.

Reazioni cutanee

Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, tra cui dermatiti esfoliative, sindrome di Stevens-

Johnson e epidermolisi necrotica sono state segnalate molto raramente in associazione all'uso di celecoxib (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sembrano essere maggiormente a rischio per queste reazioni avverse nella fasi iniziali del trattamento: nella maggior parte dei casi l'insorgenza dei sintomi si verifica entro il primo mese di trattamento. In pazienti in trattamento con celecoxib sono state segnalate gravi reazioni di ipersensibilità (anafilassi e angioedema) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con anamnesi di allergia alle sulfonamidi o altre allergie da farmaci possono presentare un rischio maggiore di reazioni cutanee gravi o reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con celecoxib deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni delle mucose o qualsiasi altro segno di di ipersensibilità.

Altri

I pazienti per i quali è nota una scarsa capacità di metabolizzazione tramite il citocromo CYP2C9 devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Celecoxib può mascherare gli stati febbrili e altri segni di infiammazione.

In pazienti in concomitante trattamento con warfarin sono stati segnalati gravi episodi di sanguinamento. Si raccomanda cautela in caso di somministrazione contemporanea di celecoxib e warfarin ed altri anticoagulanti orali (vedere paragrafo 4.5).

Le capsule di Onsenal 400 mg contengono lattosio (99,6 mg). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da un malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

La maggior parte degli studi di interazione è stata condotta con celecoxib a dosi di 200 mg due volte al giorno (cioè le dosi impiegate per il trattamento di osteoartrite/artrite reumatoide). Pertanto non si può escludere un effetto più pronunciato con la dose di 400 mg due volte al giorno.

L'attività anticoagulante deve essere monitorata in pazienti che assumono warfarin o altri anticoagulanti, particolarmente nei primi giorni successivi all'inizio del trattamento o alla modifica del dosaggio di celecoxib perché questi pazienti presentano un rischio maggiore di complicanze da sanguinamento. Pertanto, i pazienti in trattamento con anticoagulanti orali devono essere attentamente monitorati per il tempo di protrombina (INR). Sono stati segnalati episodi di sanguinamento, alcuni con esito fatale, associati ad incrementi del tempo di protrombina, in pazienti (soprattutto anziani) affetti da artrite trattati con celecoxib e warfarin (vedere paragrafo 4.4).

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e degli antipertensivi. Come per i FANS, il rischio di insufficienza renale acuta, che generalmente è reversibile, può aumentare in alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (p.es. pazienti disidratati o anziani) quando gli ACE-inibitori o gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II vengono associati insieme ai FANS, incluso celecoxib. Pertanto, la somministrazione di questi farmaci in associazione deve essere effettuata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere idratati in modo adeguato e si dovrà prendere in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento e successivamente su base periodica.

In uno studio clinico di 28 giorni effettuato su pazienti con ipertensione di stadio I e II controllata con lisinopril, la somministrazione di 200 mg due volte al giorno di celecoxib non ha portato, rispetto al placebo, ad aumenti clinicamente significativi dei valori medi giornalieri della pressione arteriosa sistolica o diastolica, come risulta dal controllo pressorio ambulatoriale delle 24 ore. Il 48% dei pazienti trattati con celecoxib 200 mg due volte al giorno è stato considerato non rispondente al lisinopril alla visita clinica finale (pazienti che presentavano una pressione arteriosa diastolica >90 mmHg oppure un aumento della pressione arteriosa diastolica >10% rispetto al basale), rispetto al 27% dei pazienti trattati con placebo; questa differenza è risultata statisticamente significativa.

E' stato ipotizzato che la co-somministrazione di FANS e derivati della ciclosporina D o tacrolimus possa aumentare l'effetto nefrotossico di ciclosporina e tacrolimus. La funzionalità renale deve essere monitorata quando celecoxib viene somministrato insieme ad uno di questi farmaci.

Celecoxib può essere utilizzato in associazione a bassi dosaggi di acido acetilsalicilico ma non può essere considerato un sostituto dell'acido acetilsalicilico per la profilassi cardiovascolare. Così come per altri FANS, la somministrazione concomitante di bassi dosaggi di acido acetilsalicilico ha evidenziato un aumento del rischio di ulcere gastrointestinali o di altre complicanze gastrointestinali se confrontato all'uso di celecoxib da solo (vedere paragrafo 5.1).

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di celecoxib su altri farmaci

Celecoxib è un debole inibitore del citocromo CYP2D6. Durante il trattamento con celecoxib, le concentrazioni plasmatiche medie del destrometorfano, che costituisce un substrato di questo enzima, sono aumentate di circa il 136 %. Le concentrazioni plasmatiche dei farmaci che interagiscono con questo enzima possono aumentare in caso di somministrazione contemporanea di celecoxib. Esempi di farmaci che vengono metabolizzati dal citocromo CYP2D6 sono gli antidepressivi (triciclici e inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina), i neurolettici, gli antiaritmici, ecc. La dose determinata individualmente di farmaci substrati del citocromo CYP2D6 può richiedere una riduzione quando il trattamento con celecoxib viene avviato, o un aumento quando viene interrotto.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che celecoxib possiede un certo potenziale di inibizione nei confronti del metabolismo catalizzato dal citocromo CYP2C19. La rilevanza clinica di tale fenomeno studiato *in vitro* non è nota. Diazepam, citalopram ed imipramina sono esempi di farmaci metabolizzati dal citocromo CYP2C19.

Nel corso di uno studio di interazione, celecoxib non ha evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica dei contraccettivi orali (1 mg noretisterone/35 µg etinilestradiolo).

Celecoxib non altera in misura clinicamente rilevante la farmacocinetica di tolbutamide (substrato del CYP2C9) o glibenclamide.

In pazienti con artrite reumatoide celecoxib non ha alterato in misura statisticamente significativa la farmacocinetica (clearance plasmatica o renale) del metotressato (alle dosi utilizzate in reumatologia). Tuttavia, quando questi due farmaci vengono utilizzati in associazione deve essere preso in considerazione un adeguato monitoraggio della tossicità del metotressato.

Nel volontario sano la co-somministrazione di celecoxib 200 mg due volte al giorno e di litio 450 mg due volte al giorno ha comportato un incremento medio dei valori della C_{max} e della AUC del litio rispettivamente del 16 % e del 18 %. Pertanto i pazienti in terapia con litio devono essere strettamente monitorati quando il trattamento con celecoxib viene iniziato o sospeso.

Effetti di altri farmaci su celecoxib

Nei pazienti che sono scarsi metabolizzatori del CYP2C9 e che mostrano un aumento dell'esposizione sistemica al celecoxib, il trattamento concomitante con gli inibitori del CYP2C9 (es. fluconazolo, amiodarone) può aumentare ulteriormente l'esposizione al celecoxib. Nei pazienti identificati come scarsi metabolizzatori del CYP2C9 bisogna evitare queste associazioni (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Poichè celecoxib viene metabolizzato principalmente dal citocromo CYP2C9, i pazienti in trattamento con fluconazolo devono essere trattati con un dosaggio di celecoxib pari alla metà di quello raccomandato. L'uso concomitante di una dose singola di celecoxib 200 mg e di 200 mg/die di fluconazolo, un potente inibitore del citocromo CYP2C9, ha causato un aumento medio della C_{max} e della AUC di celecoxib rispettivamente del 60 % e del 130 % (non sono stati condotti studi analoghi

con amiodarone o altri noti inibitori del CYP2C9). L'uso concomitante degli induttori del citocromo CYP2C9 quali rifampicina, carbamazepina e barbiturici può ridurre le concentrazioni plasmatiche di celecoxib.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per celecoxib non sono disponibili dati relativi a gravidanze esposte. Studi nell'animale (ratto e coniglio) hanno evidenziato una tossicità sulla funzione riproduttiva (vedere paragrafi 4.3 e 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo è sconosciuto. Analogamente ad altri farmaci inibitori della sintesi delle prostaglandine, celecoxib può causare inerzia uterina e chiusura prematura del dotto arterioso durante il terzo trimestre di gravidanza.

Celecoxib è controindicato in caso di gravidanza e in donne in età fertile a meno che venga fatto uso di adeguate misure contraccettive (vedere paragrafo 4.3).

In caso di gravidanza nel corso del trattamento, celecoxib deve essere sospeso.

Celecoxib viene escreto nel latte di ratto in fase di allattamento in concentrazioni simili a quelle riscontrabili nel plasma. La somministrazione di celecoxib a un numero ristretto di donne in allattamento ha dimostrato un'escrezione molto bassa di celecoxib nel latte materno. Le donne in trattamento con celecoxib non devono allattare.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia i pazienti che avvertono capogiri, vertigini o sonnolenza durante il trattamento con celecoxib dovrebbero evitare di guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti Indesiderati

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione sistemica organica e suddivise per frequenza nella **Tabella 1**, in base ai dati emersi dalle fonti seguenti:

- Reazioni avverse segnalate in pazienti affetti da osteoartrosi e artrite reumatoide, con incidenze maggiori di 0,01% e maggiori di quelle riportate per il placebo nel corso di 12 studi clinici condotti in confronto a placebo e/o altro controllo attivo della durata massima di 12 settimane, con dosaggi giornalieri di celecoxib che variavano da 100 mg a 800 mg. In altri studi condotti con FANS di confronto non selettivi, circa 7.400 pazienti affetti da osteoartrosi e artrite reumatoide sono stati trattati con dosi giornaliere di celecoxib fino a un massimo di 800 mg, compresi i circa 2.300 pazienti in trattamento per un anno o più. Le reazioni avverse riscontrate con celecoxib in questi ulteriori studi sono risultate in linea con quelle segnalate nei pazienti affetti da osteoartrosi e artrite reumatoide elencate nella **Tabella 1**.
- Reazioni avverse risultanti dalla farmacovigilanza post-marketing segnalate spontaneamente in un arco di tempo in cui si stima siano stati trattati con celecoxib (con diverse dosi, durate e indicazioni) oltre 70 milioni di pazienti. Poiché non tutte le reazioni avverse da farmaco vengono segnalate al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e incluse nel database di farmacovigilanza, non è possibile determinare con attendibilità le frequenze di queste reazioni.

TABELLA 1	Comune ($\geq 1/100$ a <1/10)	Non comune ($\geq 1/1000$ to <1/100)	Raro ($\geq 1/10,000$ to <1/1000)	Frequenza non nota (Esperienza post- marketing) ¹
Infezioni ed infestazioni	Sinusite, infezioni delle alte vie respiratorie, infezioni delle vie urinarie			

Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia	Leucopenia, trombocitopenia	Pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Peggioramento delle allergie			Reazioni allergiche gravi, shock anafilattico, anafilassi
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Ansia, depressione, stanchezza	Confusione	Allucinazioni
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperkaliemia		
Patologie del sistema nervoso	Capogiri, ipertonia	Parestesia, sonnolenza	Atassia, alterazione del gusto	Cefalea, epilessia aggravata, meningite asettica, ageusia, anosmia, emorragia intracranica fatale
Patologie dell'occhio		Offuscamento della vista		Congiuntivite, emorragia oculare, occlusione dell'arteria o della vena retinica
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Tinnito		Riduzione dell'udito
Patologie cardiache		Insufficienza cardiaca, palpitazioni, tachicardia	Infarto del miocardio ²	Aritmia
Patologie vascolari		Iperensione, ipertensione aggravata		Vampate di calore, vasculite, embolia polmonare
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Faringite, rinite, tosse	Dispnea		Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, diarrea, dispepsia, flatulenza	Stipi, eruttazione, gastrite, stomatite, vomito, peggioramento dell'inflammazion e gastrointestinale	Ulcerazioni duodenali, gastriche, esofagee, intestinali e del colon; disfagia, perforazione intestinale; esofagite, melena; pancreatite	Nausea, pancreatite acuta, emorragia gastrointestinale, colite/colite aggravata
Patologie epatobiliari		Alterata funzionalità epatica, aumento di SGOT e SGPT	Aumento degli enzimi epatici	Epatite, ittero, insufficienza epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash, prurito	Orticaria	Alopecia, fotosensibilità	Ecchimosi, eruzioni bollose, dermatite esfoliativa, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, epidermolisi necrotica, angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Crampi agli arti inferiori		Artralgia, miosite
Patologie renali e urinaria		Aumento della creatinina, aumento dell'azotemia		Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, iponatriemia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Disturbi mestruali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sintomi influenzali, edema periferico/ritenzione di liquidi			Dolore al petto

¹ Reazioni avverse segnalate spontaneamente al database di farmacovigilanza in un arco di tempo in cui si stima che siano stati trattati con celecoxib (con diverse dosi, durate e indicazioni) oltre 70 milioni di pazienti. Di conseguenza, le frequenze di queste reazioni avverse da farmaco non possono essere determinate in modo affidabile. Le reazioni avverse elencate per la popolazione post-marketing sono solo quelle che non sono già elencate per gli studi su osteoartrite e artrite reumatoide (Tabella 1) o negli studi sulla prevenzione della poliposi (Tabella 2).

² Nell'ambito di un'analisi aggregata di 20 studi controllati verso placebo di durata compresa tra 2 settimane e 1 anno in pazienti con OA e AR, la maggiore percentuale di casi infarto del miocardio in pazienti trattati con celecoxib 200 o 400 mg al giorno rispetto al placebo è stata di 0,7 eventi per 1000 pazienti (Rara) e non è stato osservato un maggior numero di casi di ictus.

Le ulteriori reazioni avverse elencate in base alla classificazione sistemica organica e per frequenza nella **Tabella 2** sono state osservate con tassi di incidenza superiori al placebo per i soggetti trattati con celecoxib da 400 mg a 800 mg al giorno negli studi clinici a lungo termini sulla prevenzione della poliposi della durata fino a 3 anni (studi clinici APC e PreSAP; vedere paragrafo 5.1), Proprietà farmacodinamiche; Sicurezza Cardiovascolare - Studi Clinici a Lungo Termine in Pazienti con Poliposi Adenomatosa Sporadica).

TABELLA 2	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)
Infezioni ed infestazioni		Infezioni dell'orecchio, infezioni micotiche (le infezioni micotiche sono state principalmente di tipo non sistemico)	Infezione da Helicobacter, herpes zoster, erisipela, infezioni da ferita, infezioni gengivali, labirintite, infezioni batteriche.
Tumori benigni			Lipoma
Disturbi psichiatrici			Disturbi del sonno
Patologie del sistema nervoso			Infarto cerebrale
Paologie dell'occhio			Mosche volanti, emorragia congiuntivale
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Ipoacusia
Patologie cardiache		Angina pectoris; infarto del miocardio	Angina instabile; insufficienza della valvola aortica, aterosclerosi dell'arteria coronarica, bradicardia sinusale, ipertrofia ventricolare
Patologie vascolari	Ipertensione*		Trombosi venosa profonda, ematoma
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea	Disfonia
Patologie gastrointestinali	Diarrea*	Nausea, malattia da reflusso gastroesofageo, diverticolite, vomito*, disfagia, sindrome del colon irritabile	Emorragia emorroidale, movimenti intestinali frequenti, ulcerazione della bocca, stomatite
Paologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Dermatite allergica
Patologie del sistema muscoloscheletrico		Spasmi muscolari	Gangli
Patologie renali e urinarie		Nefrolitiasi, aumento della creatinemia	Nicturia
Paologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Iperplasia prostatica benigna, prostatite, aumento dell'antigene specifico per la prostata	Emorragia vaginale, sensibilità al seno, dismenorrea, cisti ovarica, sintomi menopausali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema	
Esami diagnostici		Aumento di peso	Aumento dei livelli ematici di: potassio, sodio, emoglobina. Riduzione dei livelli ematici di: ematocrito, testosterone

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Fratture del piede, fratture degli arti inferiori, epicondiliti, rottura dei tendini, fratture
* Ipertensione, vomito e diarrea sono incluse nella Tabella 2 perché sono state riportate con maggiore frequenza in questi studi, che hanno avuto una durata di 3 anni, rispetto alla Tabella 1, che include le reazioni avverse riportate negli studi della durata di 12 settimane.			

Nei dati finali (aggiudicati) dello studio APC condotto in pazienti trattati con celecoxib 800 mg al giorno per un periodo fino a 3 anni, il maggior numero di casi rispetto al placebo è stato di 11 eventi per 1000 pazienti per l'infarto del miocardio (comune) e di 5 eventi per 1000 pazienti per l'ictus (non comune; tipologia di ictus non differenziata)

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati evidenziati casi di sovradosaggio nell'ambito degli studi clinici. Dosi singole fino a 1200 mg e dosi multiple fino a 1200 mg due volte al giorno sono state somministrate in volontari sani per nove giorni senza che si siano verificati eventi avversi clinicamente significativi. In caso di sospetto sovradosaggio occorre fornire assistenza medica appropriata, ad esempio lavanda gastrica, supervisione medica e, se necessario, l'istituzione di un trattamento sintomatico. Non si ritiene che la dialisi possa essere un metodo efficace per l'eliminazione del farmaco dato il suo elevato legame con le proteine plasmatiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antineoplastico, codice ATC: L01XX33.

Celecoxib è un pirazolo diaril-sostituito, chimicamente simile ad altre sulfonamidi non-arilaminiche (es. tiazidici, furosemide) ma che differisce dalle sulfonamidi arilaminiche (es. sulfametossazolo e altri antibiotici sulfonamidici).

Celecoxib è un inibitore selettivo della cicloossigenasi-2 (COX-2), somministrato per via orale. Alla dose terapeutica di 400 mg BID raccomandata per la FAP non è stato osservato nel volontario sano un effetto inibitorio statisticamente significativo sulla COX-1 (misurato come inibizione *ex-vivo* del trombossano B₂ [TxB₂]).

La ciclo-ossigenasi è responsabile della formazione di prostaglandine. Sono state identificate due isoforme della ciclo-ossigenasi, la COX-1 e la COX-2. E' stato dimostrato che la COX-2 è l'isoforma dell'enzima indotta in risposta a stimoli pro-infiammatori e si ritiene che sia primariamente responsabile della sintesi dei prostanoidi che causano dolore, infiammazione e febbre. Livelli elevati di COX-2 sono stati rilevati in molte lesioni precancerose (come i polipi adenomatosi coloretali) e in molte forme di cancro epiteliale. La Poliposi Adenomatosa Familiare (FAP) è una patologia genetica provocata da un'alterazione genetica autosomica dominante di un gene soppressore del tumore, denominato *adenomatous polyposis coli* (APC). I polipi con la mutazione APC sovraesprimono la COX-2 e qualora non vengano trattati, continuano a formarsi e ad ingrossarsi nel colon o nel retto con una probabilità di trasformarsi in cancro coloretale pari praticamente al 100 %. La COX-2 è coinvolta anche nei processi di ovulazione, impianto dell'ovulo e chiusura del dotto arterioso, nella regolazione della funzionalità renale e nell'attività del sistema nervoso centrale (induzione della febbre, percezione del dolore e funzione cognitiva). Potrebbe avere un ruolo anche nella cicatrizzazione delle ulcere: è stata infatti isolata nei tessuti circostanti ulcere gastriche nell'uomo, ma la sua importanza nel processo di cicatrizzazione delle ulcere non è stata stabilita.

La differenza nell'attività antiplastrinica tra alcuni FANS inibitori della COX-1 e gli inibitori selettivi della COX-2 può essere clinicamente significativa in pazienti a rischio di reazioni tromboemboliche. Gli inibitori della COX-2 riducono la formazione della prostaciclina sistemica (e quindi forse anche di quella endoteliale) senza agire sul trombossano piastrinico.

Un effetto dose-dipendente sul TxB_2 è stato osservato in seguito alla somministrazione di alte dosi di celecoxib. Tuttavia, in studi di dimensioni ridotte, condotti su volontari sani con dosi multiple da 600 mg BID celecoxib non ha evidenziato alcun effetto sull'aggregazione piastrinica e sul tempo di sanguinamento rispetto al placebo.

Evidenze sperimentali dimostrano che il meccanismo d'azione con cui celecoxib porta alla morte del tumore, può essere correlato all'induzione dell'apoptosi e all'inibizione dell'angiogenesi. L'inibizione della COX-2 può avere conseguenze sulla vitalità del tumore che non sono correlate al processo infiammatorio.

Celecoxib inibisce la formazione di tumori in modelli preclinici di cancro al colon, che sovraesprimono la COX-2, sia che vengano indotti da una mutazione chimica (modello di ratto AOM) sia che vengano indotti da una mutazione genetica (modello di topo MIN).

È stato dimostrato che celecoxib riduce il numero e le dimensioni dei polipi adenomatosi coloretali. È stato effettuato uno studio randomizzato in doppio cieco controllato verso placebo in 83 pazienti affetti da FAP. La popolazione dello studio comprendeva 58 pazienti che avevano subito una colectomia parziale o totale e 25 pazienti con colon intatto. Tredici pazienti erano affetti dalla forma fenotipica di FAP attenuata. Dopo sei mesi di trattamento la riduzione media del numero di polipi coloretali è stata del 28 % (DS + 24%) nel gruppo trattato con celecoxib alla dose di 400 mg BID che è risultata statisticamente superiore al placebo (media 5%, DS + 16%). È stata osservata anche una significativa riduzione, rispetto al placebo, dell'area adenomatosa duodenale (14,5% per celecoxib 400 mg BID verso 1,4% per il placebo), che tuttavia non era statisticamente significativa.

Studio Pilota in Pazienti affetti da FAP in età giovanile: Un totale di 18 bambini dai 10 ai 14 anni che presentavano genotipo o fenotipo positivo per la FAP sono stati trattati con celecoxib 4 mg/kg/die (4 pazienti, rispetto a 2 pazienti trattati con placebo), celecoxib 8 mg/kg/die (4 pazienti, rispetto a 2 pazienti trattati con placebo), o celecoxib 16 mg/kg/die (4 pazienti, rispetto a 2 pazienti trattati con placebo). I risultati hanno dimostrato una riduzione statisticamente significativa nel carico di polipi in tutti i gruppi trattati con celecoxib rispetto ai corrispondenti gruppi di trattamento con placebo. La riduzione maggiore si è osservata nei pazienti trattati con celecoxib 16 mg/kg/die, dose corrispondente alla dose raccomandata per la FAP in soggetti adulti pari a 800 mg/kg/die. I dati di sicurezza sono stati rivisti in dettaglio da un *Data Safety Monitoring Committee*, che ha concluso che celecoxib 16 mg/kg/die era una dose sicura da raccomandare per studi futuri in pazienti affetti da FAP in età giovanile.

La tossicità cardiovascolare a lungo termine nei bambini esposti al celecoxib non è stata valutata e non è noto se il rischio a lungo termine sia simile a quello osservato negli adulti esposti a celecoxib o ad altri FANS COX-selettivi e non selettivi (vedere paragrafo 4.4.; effetti cardiovascolari).

Sicurezza cardiovascolare – Studi a lungo termine su pazienti con polipi adenomatosi sporadici

Con celecoxib sono stati condotti due studi su pazienti con polipi adenomatosi sporadici: lo studio APC (*Adenoma Prevention with Celecoxib*) e lo studio PreSAP (*Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps*). Nello studio APC, con celecoxib è stato riportato un aumento dose-correlato dell'endpoint combinato (aggiudicato) di morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus rispetto al placebo, nel corso dei 3 anni di trattamento. Per lo stesso endpoint combinato, lo studio PreSAP non ha mostrato un aumento statisticamente significativo del rischio.

Nello studio APC i rischi relativi rispetto al placebo per l'endpoint combinato (aggiudicato) di morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus sono stati di 3,4 (95% IC 1,4-8,5) con la dose di celecoxib da 400 mg due volte al giorno e di 2,8 (95% IC 1,1-7,2) con la dose di celecoxib da 200 mg due volte

al giorno. Le percentuali cumulate nell'arco di 3 anni per questo endpoint combinato sono risultate pari a 3,0% (20/671 pazienti) e a 2,5% (17/685 pazienti) rispettivamente, rispetto allo 0,9 % (6/679 pazienti) per il placebo. Gli aumenti per entrambi i gruppi in trattamento con celecoxib rispetto al placebo sono stati dovuti principalmente a una maggiore incidenza dell'infarto miocardico. Nello studio PreSAP, il rischio relativo rispetto al placebo per questo stesso endpoint combinato (aggiudicato) è stato di 1,2% (95% IC 0,6 - 2,4) con dose singola giornaliera di celecoxib da 400 mg, rispetto al placebo. Le percentuali cumulate nei 3 anni per questo endpoint combinato sono state 2,3% (21/933 pazienti) e 1,9% (12/628 pazienti), rispettivamente. L'incidenza di infarto miocardico (aggiudicato) è stata pari a 1,0% (9/933 pazienti) con dose singola giornaliera di celecoxib da 400 mg e a 0,6% (4/628 pazienti) per il placebo.

I dati provenienti da un terzo studio a lungo termine, ADAPT (The Alzheimer's Disease Antiinflammatory Prevention Trial), non hanno mostrato un aumento significativo del rischio cardiovascolare con celecoxib 200 mg due volte al giorno rispetto al placebo. Il rischio relativo rispetto al placebo per un endpoint combinato simile (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus) è stato pari a 1,14 (95% IC 0,61 - 2,12) con 200 mg di celecoxib due volte al giorno. L'incidenza di infarto miocardico è risultata pari a 1,1% (8/717 pazienti) con celecoxib 200 mg due volte al giorno e a 1,2% (13/1070) con placebo.

Anche i dati relativi ad un'analisi aggregata degli studi controllati randomizzati suggerisce inoltre che il rischio cardiovascolare può essere associato all'uso di celecoxib rispetto al placebo, con evidenza di differenze nel rischio in base alla dose di celecoxib.

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) revisionerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile sul medicinale e questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Celecoxib è ben assorbito e raggiunge il picco plasmatico dopo circa 2-3 ore. L'assunzione a stomaco pieno (pasto ricco di grassi) ritarda l'assorbimento di circa 1 ora con un aumento dell'assorbimento totale (AUC) pari al 10-20 %.

Celecoxib viene principalmente eliminato dopo metabolizzazione. Meno dell'1 % della dose è escreta in forma immodificata nelle urine. La variabilità soggettiva nell'esposizione al celecoxib è di circa 10 volte. Celecoxib presenta un profilo farmacocinetico dose e tempo-indipendente nell'ambito dell'intervallo posologico terapeutico. Alle concentrazioni plasmatiche terapeutiche il legame con le proteine plasmatiche è pari a circa il 97 % e il celecoxib non si lega in modo preferenziale agli eritrociti. L'emivita di eliminazione è di 8-12 ore. Le concentrazioni plasmatiche allo *steady state* sono raggiunte entro 5 giorni dall'inizio del trattamento. L'attività farmacologica viene esercitata dal principio attivo immodificato. I principali metaboliti trovati in circolo non hanno un'attività rilevabile sulla COX-1 o sulla COX-2.

Il metabolismo del celecoxib è mediato principalmente dal citocromo P450 2C9. Nel plasma umano sono stati identificati tre metaboliti inattivi come inibitori della COX-1 o della COX-2, cioè un alcol primario, il corrispondente acido carbossilico e il suo glicuroconiugato. L'attività del citocromo P450 2C9 è ridotta nei soggetti con polimorfismi genetici che portano a una riduzione dell'attività enzimatica, come quelli omozigoti per il polimorfismo del CYP2C9*3.

In uno studio di farmacocinetica con monosomministrazione giornaliera di 200 mg di celecoxib a volontari sani, con diversi genotipi come CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 o CYP2C9*3/*3, la C_{max} e l'AUC 0-24 mediane di celecoxib al settimo giorno sono risultate rispettivamente circa 4 e 7 volte più elevate nei soggetti con genotipo CYP2C9*3/*3, rispetto agli altri genotipi. In tre studi distinti con dosi singole, su un totale di 5 soggetti con genotipo CYP2C9*3/*3, l'AUC 0-24 per singola dose è

quasi triplicata rispetto ai metabolizzatori normali. Si calcola che la frequenza del genotipo *3/*3 omozigote sia pari a 0,3-1,0% tra i diversi gruppi etnici.

Ai pazienti con accertata o sospetta riduzione dell'attività metabolica per il CYP2C9 sulla base della storia/esperienze precedenti con altri substrati del CYP2C9 bisogna somministrare celecoxib con cautela (vedere paragrafo 4.2).

Non sono state rilevate delle differenze clinicamente significative fra Afroamericani e Caucasici in relazione ai parametri farmacocinetici di celecoxib. La concentrazione plasmatica di celecoxib aumenta di circa il 100% nelle donne anziane (età >65 anni).

Rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale, i pazienti con lieve alterazione della funzionalità epatica hanno evidenziato un incremento medio della C_{max} e della AUC di celecoxib rispettivamente del 53 % e del 26 %. Quando trattati alla dose di 200 mg/die, i corrispondenti valori in pazienti con alterazione moderata della funzionalità epatica sono stati pari a 41 % e 146 % rispettivamente. La capacità metabolica in pazienti con alterazione da lieve a moderata è stata direttamente correlata ai valori dell'albumina sierica. Nei pazienti affetti da FAP con moderata alterazione della funzionalità epatica (albumina sierica compresa tra 25-35 g/l) il dosaggio giornaliero raccomandato di celecoxib deve essere ridotto del 50 %.

I pazienti con grave alterazione della funzionalità epatica (albumina sierica < 25 g/l) non sono stati studiati e pertanto celecoxib è controindicato in questa popolazione di pazienti.

La farmacocinetica di celecoxib non è stata studiata in pazienti con alterazione della funzionalità renale ma è improbabile che possa subire variazioni significative in questa popolazione, dato che celecoxib viene eliminato principalmente mediante metabolismo epatico. L'esperienza sull'uso di celecoxib in pazienti con compromissione della funzionalità renale è limitata e si raccomanda pertanto cautela nel trattare pazienti con alterazione della funzionalità renale. Una grave alterazione della funzionalità renale è una controindicazione all'uso di celecoxib.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi convenzionali di tossicità embrio-fetale è stata osservata la comparsa dose-correlata di episodi di ernia diaframmatica in feti di ratto e di malformazioni cardiovascolari in feti di coniglio in seguito a esposizione sistemica al celecoxib in forma libera circa 3 volte (ratto) e 2 volte (coniglio) più elevata rispetto ai livelli raggiunti alla massima dose giornaliera raccomandata nell'uomo (800 mg). E' stata osservata inoltre la comparsa di ernia diaframmatica nel ratto in uno studio di tossicità peri-post natale, che prevedeva l'esposizione durante il periodo dell'organogenesi. In questo studio, la più bassa esposizione sistemica a cui si è verificata quest'anomalia in un singolo animale è stata stimata pari a 2 volte la dose giornaliera raccomandata nell'uomo (800 mg).

Nell'animale, l'esposizione a celecoxib durante le prime fasi dello sviluppo embrionale ha avuto come effetto perdite pre- e post-impianto. Questi effetti sono attesi in quanto conseguenti all'inibizione della sintesi delle prostaglandine.

Celecoxib viene escreto nel latte di ratto. In uno studio peri-post natale effettuato sul ratto è stata osservata tossicità fetale.

In uno studio di tossicità a due anni in ratti maschi a dosi elevate è stato osservato un aumento di trombosi in tessuti diversi dalla ghiandola surrenale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Le capsule contengono:

lattosio monoidrato
sodio laurilsolfato
povidone K30
croscarmellosa sodica
magnesio stearato.

Gli involucri delle capsule contengono:

gelatina
titanio diossido (E171)

L'inchiostro contiene:

Shellac
glicole propilenico
ossido di ferro giallo (E172)
Blu Brillante FCF E133.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/alluminio opaco.
Confezioni da 10 o 60 capsule.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/259/005-006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

17 ottobre 2003/17 ottobre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**
- C. OBBLIGHI SPECIFICI PER IL TITOLARE
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 2.0 presentata nel Modulo 1.8.1 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di Gestione del Rischio (*Risk Management Plan*, RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritti nel piano di farmacovigilanza, come concordato nella versione del 28 febbraio 2005 del RMP incluso nel Modulo 1.8.2 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP).

In accordo con la linea guida del CHMP sui sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano, ogni aggiornamento del RMP deve essere presentato insieme al successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta dell'EMA.

PSUR

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio continuerà a presentare i Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) su base annuale.

C. OBBLIGHI SPECIFICI PER IL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro i tempi stabiliti il seguente programma di studi, i cui risultati formeranno la base del riesame annuale del rapporto rischio/beneficio.

Aspetti clinici

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si era precedentemente impegnato a condurre uno "Studio di fase III controllato verso placebo con celecoxib in soggetti con genotipo positivo affetti da Poliposi Adenomatosa Familiare (A3191193 – studio CHIP)" al fine di ottenere ulteriori dati di efficacia e sicurezza.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà un rapporto sull'andamento dello studio CHIP, incluso un aggiornamento dei dati di sicurezza, nell'8° riesame annuale e presenterà una relazione completa di fine studio quando disponibile.

La relazione sull'andamento dello studio includerà una documentazione completa degli sforzi effettuati per raggiungere il target di arruolamento annuale: si prevede incremento di 30 pazienti/anno.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

Astuccio – 200 mg capsule rigide (blister chiaro, opaco)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Onsenal 200 mg capsule rigide
Celecoxib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene celecoxib 200 mg

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio
Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/259/001, 002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Onsenal 200 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO E SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio – 200 mg capsule rigide (blister opaco, chiaro)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Onsenal 200 mg capsule rigide
Celecoxib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene celecoxib 200 mg

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio.
Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/259/003, 004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Onsenal 200 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Onsenal 200 mg capsule
Celecoxib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO E SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio – 400 mg capsule rigide

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Onsenal 400 mg capsule rigide
Celecoxib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene celecoxib 400 mg

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio.
Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/259/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Onsenal 400 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

Astuccio – 400 mg capsule rigide

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Onsenal 400 mg capsule rigide
Celecoxib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene celecoxib 400 mg

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio
Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/259/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Onsenal 400 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Onsenal 400 mg capsule
Celecoxib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Onsenal 200 mg capsule rigidecelecoxib

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a prendere il medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: Infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Onsenal e a che cosa serve
2. Prima di prendere Onsenal
3. Come prendere Onsenal
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Onsenal
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È ONSENAL E A CHE COSA SERVE

Onsenal appartiene ad un gruppo di medicinali denominati inibitori della ciclo-ossigenasi-2 (COX-2). La ciclo-ossigenasi-2 è un enzima che aumenta nei siti di infiammazione e nelle cellule che crescono in maniera anomala. Onsenal esplica la sua attività attraverso l'inibizione della COX-2 e di conseguenza le cellule che si moltiplicano, essendo sensibili a tale inibizione, muoiono.

Onsenal viene utilizzato per ridurre il numero di polipi gastrointestinali in pazienti affetti da Poliposi Adenomatosa Familiare (FAP). La Poliposi Adenomatosa Familiare è una malattia ereditaria in cui il retto e il colon sono ricoperti da numerosi polipi che possono sviluppare il cancro del colon-retto. Onsenal deve essere utilizzato insieme alle cure comunemente previste per i pazienti affetti da Poliposi Adenomatosa Familiare, come la chirurgia ed il monitoraggio endoscopico.

2. PRIMA DI PRENDERE ONSENAL

Non prenda Onsenal

- se ha avuto una reazione allergica ad uno qualsiasi degli eccipienti di Onsenal
- se ha avuto una reazione allergica ad una classe di medicinali denominati "sulfonamidi". Questi includono alcuni antibiotici (Bactrim e Septra, utilizzati in combinazione con sulfametossazolo e trimetoprim), utilizzati per trattare le infezioni
- se ha un'ulcera allo stomaco o un'ulcera duodenale, oppure un sanguinamento nello stomaco o nell'intestino
- se dopo avere assunto aspirina o un altro medicinale antinfiammatorio ha avuto polipi nasali o una grave congestione nasale, oppure una reazione allergica come un'eruzione cutanea associata a prurito, gonfiore, difficoltà nella respirazione o sibilo respiratorio
- donne in età fertile, a meno che non facciano uso di un metodo di contraccezione adeguato
- se sta allattando
- se ha un'infiammazione del colon (colite ulcerosa) o del tratto intestinale (malattia di Crohn)
- se ha una malattia grave al fegato
- se ha una malattia grave ai reni
- se ha un'insufficienza cardiaca, una malattia cardiaca e/o una malattia cerebrovascolare conclamata, ad.es. se ha avuto un attacco di cuore, un ictus, un ictus lieve (Attacco Ischemico

Transitorio) o delle ostruzioni dei vasi sanguigni del cuore o del cervello oppure se è stato sottoposto ad un intervento per eliminare queste ostruzioni o ovviare ad esse; oppure se ha avuto problemi alla circolazione (malattia delle arterie periferiche) o se è stato sottoposto ad interventi delle arterie delle gambe

Faccia particolare attenzione con ONSENAL

- Alcune persone dovranno essere seguite con particolare attenzione da parte del medico curante quando assumono Onsenal. Si accerti che il medico sia a conoscenza di quanto segue prima di iniziare a prendere Onsenal
- se presenta condizioni che aumentano il rischio di malattie del cuore come pressione alta, diabete, colesterolo alto o se fuma deve discutere con il suo medico se Onsenal sia adatto per lei
- se ha avuto un'ulcera allo stomaco o un'ulcera duodenale (intestino) oppure un sanguinamento nello stomaco o nell'intestino
- se il cuore, il fegato o i reni non funzionano in modo adeguato, il medico può decidere di sottoporla a controlli regolari
- se ha una ritenzione di liquidi (come caviglie o piedi gonfi)
- se è disidratato, per esempio perché è malato o ha la diarrea o se è in trattamento con diuretici (compresse per l'eliminazione dei liquidi)
- se ha avuto una reazione allergica grave o una grave reazione della pelle ad un medicinale qualsiasi
- se sta assumendo acido acetilsalicilico
- se sta assumendo medicinali anticoagulanti
- se è intollerante ad alcuni zuccheri
- se è in trattamento per un'infezione, perché Onsenal può mascherare la febbre che è un segno di infezione
- se ha più di 65 anni il medico può decidere di sottoporla a controlli regolari

Come con altri medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS; ad es. ibuprofene o diclofenac), questo medicinale può causare un aumento della pressione e pertanto il medico può chiederle di controllare la pressione ad intervalli regolari.

Assunzione di altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto altri medicinali, anche quelli senza prescrizione medica.

Prima di iniziare il trattamento con Onsenal informi il medico se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- ACE inibitori o antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (utilizzati per la pressione alta e per l'insufficienza cardiaca)
- Acido acetilsalicilico o altri medicinali antinfiammatori
- Ciclosporina e tacrolimus (utilizzati per la soppressione del sistema immunitario, per esempio dopo un trapianto)
- Destrometorfano (utilizzato per il trattamento della tosse negli sciroppi per la tosse)
- Diuretici (utilizzati per la ritenzione dei liquidi)
- Fluconazolo (utilizzato per il trattamento delle infezioni fungine)
- Litio (utilizzato per il trattamento della depressione)
- Rifampicina (utilizzata per trattare le infezioni batteriche)
- Warfarin (utilizzato per prevenire la formazioni di coaguli nel sangue) o altri anticoagulanti
- Altri medicinali per il trattamento della depressione, dei disturbi del sonno, della pressione alta o di un battito del cuore irregolare
- Neurolettici (utilizzati per trattare alcuni disturbi mentali)
- Metotressato (utilizzato per trattare l'artrite reumatoide, la psoriasi e la leucemia)
- Carbamazepina (utilizzata per trattare l'epilessia/convulsioni ed alcune forme di dolore o depressione)
- Barbiturici (utilizzati per trattare l'epilessia/convulsioni ed alcuni disturbi del sonno)

Onsenal può essere assunto con basse dosi di acido acetilsalicilico (aspirina). Chieda consiglio al medico prima di assumere questi medicinali insieme.

Assunzione di ONSENAL con cibi e bevande

Onsenal può essere assunto con o senza cibo.

Gravidanza e allattamento

Non deve assumere Onsenal se è in gravidanza o se può avere una gravidanza.

Non deve assumere Onsenal se sta allattando.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:

Se dopo avere assunto Onsenal le gira la testa o si sente stanco non guidi e non azioni macchinari fino a quando non si sente di nuovo bene.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Onsenal:

Onsenal contiene lattosio (un tipo di zucchero). Se il suo medico le ha detto che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di assumere questo medicinale.

3. COME PRENDERE ONSENAL

Prenda sempre Onsenal seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se non è sicuro deve consultare il medico o il farmacista. La dose abituale è 400 mg due volte al giorno. Si dovranno abitualmente assumere due capsule da 200 mg due volte al giorno.

La dose massima giornaliera raccomandata è 800 mg.

Se prende più ONSENAL di quanto deve:

Se incidentalmente prende più capsule del dovuto, appena possibile informi il medico o il farmacista.

Se dimentica di prendere Onsenal:

Se si dimentica di prendere una dose, non prenda una dose doppia per compensare eventuali dimenticanze.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, ONSENAL può avere effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

Gli effetti indesiderati di seguito elencati sono stati osservati in pazienti affetti da osteoartrosi e artrite reumatoide che assumevano medicinali contenenti lo stesso principio attivo di Onsenal:

Sospenda l'assunzione delle capsule ed informi immediatamente il suo medico

- Se ha una reazione allergica come una reazione cutanea, gonfiore al viso, sibilo respiratorio o difficoltà nella respirazione
- Se ha problemi al cuore come dolore al torace
- Se ha un'insufficienza epatica (i sintomi possono includere nausea, diarrea, ittero (la pelle o il bianco degli occhi hanno colore giallo))
- Se compaiono bolle della pelle o fenomeni di desquamazione cutanea

- Se ha un dolore grave allo stomaco o se presenta segni di sanguinamento allo stomaco o nell'intestino, come ad esempio l'eliminazione di feci di colore nero o macchiate di sangue oppure se vomita del sangue

Effetti indesiderati comuni che interessano più di 1 persona su 100:

- Accumulo di liquidi con gonfiore alle caviglie, gambe e/o mani
- Infezioni urinarie
- Sinusite (infiammazione dei seni nasali, infezione dei seni nasali, seni nasali chiusi o doloranti), naso chiuso o gocciolante, mal di gola, tosse, raffreddori, sintomi influenzali
- Capogiri, difficoltà a prendere sonno
- Mal di stomaco, diarrea, indigestione, aria nello stomaco
- Eruzione della pelle, prurito
- Rigidità muscolare
- Peggioramento di allergie preesistenti

Effetti indesiderati non comuni che interessano più di 1 persona su 1000:

- Insufficienza cardiaca, palpitazioni (percezione del battito del cuore), battito del cuore accelerato
- Peggioramento di una preesistente pressione del sangue elevata
- Alterazioni dei test di funzionalità del fegato
- Alterazioni dei test di funzionalità renale
- Anemia (alterazioni dei globuli rossi che possono causare affaticamento e mancanza di respiro)
- Ansia, depressione, stanchezza, sonnolenza, sensazione di formicolio
- Livelli elevati di potassio rilevati agli esami del sangue (possono causare nausea, affaticamento, debolezza muscolare o palpitazioni)
- Compromissione o offuscamento della vista, ronzio alle orecchie, dolore alla bocca
- Stipsi, eruttazione, infiammazione dello stomaco (indigestione, mal di stomaco o vomito), peggioramento dell'infiammazione dello stomaco o dell'intestino
- Crampi alle gambe
- Orticaria

Effetti indesiderati rari che interessano più di 1 persona su 10.000:

- Ulcere (sanguinamento) allo stomaco, esofago o intestino o rottura dell'intestino (può causare mal di stomaco, febbre, nausea, vomito, blocco intestinale), feci scure, infiammazione dell'esofago (può causare difficoltà nella deglutizione), infiammazione del pancreas (può causare mal di stomaco)
- Riduzione del numero di globuli bianchi (che aiutano a proteggere l'organismo dalle infezioni) e delle piastrine (aumento di possibile sanguinamento o formazione di lividi)
- Difficoltà a coordinare i movimenti muscolari
- Sensazione di confusione, alterazione nella percezione dei sapori
- Aumento della sensibilità alla luce
- Perdita di capelli

Nella fase di commercializzazione del principio attivo di Onsenal sono state riportate altre reazioni. La frequenza di queste reazioni è difficile da determinare ma è generalmente considerata molto rara (interessa meno di una persona su 10.000)

- Sanguinamento nel cervello con conseguente decesso
- Reazioni allergiche gravi (incluso lo shock anafilattico potenzialmente fatale) che possono causare eruzioni della pelle, gonfiore di viso, labbra, bocca, lingua o gola, sibilo respiratorio o difficoltà della respirazione, difficoltà nella deglutizione
- Sanguinamento dello stomaco o dell'intestino (può causare feci macchiate di sangue o vomito), infiammazione dell'intestino o del colon, nausea
- Gravi condizioni della pelle come sindrome di Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa e epidermolisi necrotica (può causare eruzione della pelle, formazione di vescicole o desquamazione cutanea)

- Insufficienza epatica, danno al fegato, grave infiammazione del fegato (talvolta fatale o che richiede il trapianto di fegato). I sintomi possono includere nausea, diarrea, ittero, ingiallimento della pelle o degli occhi, urine scure, feci chiare, facilità al sanguinamento, prurito o brividi
- Problemi ai reni (possibile insufficienza renale, infiammazione dei reni)
- Formazione di coaguli nei vasi sanguigni polmonari. I sintomi possono includere affanno improvviso, fitte dolorose quando respira o collasso;
- Battito del cuore irregolare
- Meningite (infiammazione della membrana intorno al cervello e al midollo spinale)
- Allucinazioni
- Peggioramento dell'epilessia (possibilità di convulsioni più frequenti e/o più gravi)
- Infiammazione dei vasi sanguigni (può causare febbre, dolori, formazione di chiazze rosse sulla pelle)
- Ostruzione di un'arteria o vena nell'occhio con conseguente perdita della vista parziale o completa, congiuntivite, infezione dell'occhio (occhio rosso), sanguinamento dell'occhio
- Riduzione del numero di globuli rossi e bianchi e delle piastrine (può causare stanchezza, facilità alla formazione di lividi, frequenti sanguinamenti dal naso ed aumento del rischio di infezioni)
- Dolore al petto
- Alterazioni nella percezione degli odori
- Alterazione del colore della pelle (formazione di lividi), dolore e debolezza muscolare, dolore alle articolazioni
- Disturbi mestruali
- Mal di testa, rossore al viso
- Bassi livelli di sodio rilevati agli esami del sangue (può causare perdita dell'appetito, mal di testa, nausea, crampi e debolezza muscolare)

Negli studi clinici in cui Onsenal è stato utilizzato fino a 3 anni per prevenire la formazioni di polipi spontanei del colon, sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati (gli effetti indesiderati indicati da un asterisco sono stati più comuni in questi studi rispetto agli studi sull'osteoartrite e artrite reumatoide)

Effetti indesiderati molto comuni (interessano più di 1 person su 10):

Pressione del sangue alta*, diarrea*

Comuni

Problemi del cuore: attacco di cuore*, angina (dolore al torace)

Problemi allo stomaco: nausea, bruciore, diverticolite (un problema allo stomaco o all'intestino che può diventare dolorante o infetto), vomito*, sindrome del colon irritabile (può causare mal di stomaco, diarrea, indigestione, area nello stomaco)

Calcoli ai reni (che possono causare mal di stomaco o mal di schiena, sangue nelle urine), difficoltà al passaggio delle urine, aumento della creatinemia (risultati degli esami del sangue correlati alla funzionalità renale)

Difficoltà della respirazione

Spasmi muscolari

Edema (ritenzione di liquidi che può causare gonfiore)

Aumento del volume della prostata o infiammazione della prostata, aumento dell'antigene specifico per la prostata (esame di laboratorio)

Infezioni di vario tipo

Aumento di peso

Non comuni

Ictus

Angina instabile (dolore al torace), problemi con le valvole cardiache, con il ritmo cardiaco o con le arterie coronariche, o ingrossamento del cuore

- Trombosi venosa profonda (formazione di coaguli di sangue nelle gambe, che possono causare dolore, gonfiore o arrossamento del polpaccio o problemi alla respirazione), formazione di lividi
- Infezione allo stomaco (che può causare irritazione e ulcere dello stomaco e dell'intestino), sanguinamento dalle emorroidi, movimenti frequenti dell'intestino, infiammazione o sanguinamento delle gengive/dolore alla bocca
- Fratture degli arti inferiori, rottura o infiammazione dei tendini
- Fuoco di Sant'Antonio, infezione della pelle, dermatite allergica (eruzione della pelle associata a prurito)
- Mosche volanti o emorragia dell'occhio con offuscamento o compromissione della vista, vertigini dovute a problemi dell'orecchio interno, difficoltà nel parlare
- Difficoltà a prendere sonno, eccessiva urinazione durante la notte
- Formazione di accumuli di grasso nella pelle o in altre parti del corpo, cisti gangliari (gonfiore non associato a dolore sulle articolazioni o intorno alle articolazioni e tendini della mano o del piede)
- Sanguinamento anomalo o intenso dalla vagina, mestruazioni dolorose, dolore al seno, cisti ovarica, sintomi della menopausa
- Livelli elevati di sodio o emoglobina e livelli bassi di ematocrito o testosterone agli esami del sangue
- Riduzione dell'udito
- Alterazione della conta ematica

5. COME CONSERVARE ONSENAL

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare le capsule a temperatura non superiore ai 30°C.

Non assumere le capsule dopo la data di scadenza riportata sul blister e sulla confezione. Se le capsule sono scadute, le restituisca al farmacista che le eliminerà in modo sicuro.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene ONSENAL

- Il principio attivo è il celecoxib.
- Gli eccipienti sono: gelatina, lattosio monoidrato, sodio laurilsolfato, povidone K30, croscarmellosa sodica, magnesio stearato e il colorante titanio diossido E171.
- L'inchiostro contiene anche: shellac, glicole propilenico e ossido di ferro giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di ONSENAL e contenuto della confezione

Le capsule sono bianche e sono marcate "7767" e "200" con inchiostro oro.

Onsenal è confezionato in blister ed è disponibile in confezioni da 10 o 60 capsule.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Pfizer Limited
 Ramsgate Road
 Sandwich
 Kent CT13 9NJ
 Regno Unito

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su Onsenal, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique / België / Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Pfizer HCP Corporation
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

Pfizer S.A.
Tél: +34 91 490 99 00

Portugal

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Romania

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

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

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

A questo medicinale è stata concessa una “autorizzazione condizionata”. Ciò significa che sono attesi ulteriori dati su questo medicinale.

L’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) revisionerà annualmente le nuove informazioni sul medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Onsenal 400 mg capsule rigidecelecoxib

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a prendere il medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: Infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Onsenal e a che cosa serve
2. Prima di prendere Onsenal
3. Come prendere Onsenal
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Onsenal
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È ONSENAL E A CHE COSA SERVE

Onsenal appartiene ad un gruppo di medicinali denominati inibitori della ciclo-ossigenasi-2 (COX-2). La ciclo-ossigenasi-2 è un enzima che aumenta nei siti di infiammazione e nelle cellule che crescono in maniera anomala. Onsenal esplica la sua attività attraverso l'inibizione della COX-2 e di conseguenza le cellule che si moltiplicano, essendo sensibili a tale inibizione, muoiono.

Onsenal viene utilizzato per ridurre il numero di polipi gastrointestinali in pazienti affetti da Poliposi Adenomatosa Familiare (FAP). La Poliposi Adenomatosa Familiare è una malattia ereditaria in cui il retto e il colon sono ricoperti da numerosi polipi che possono sviluppare il cancro del colon-retto. Onsenal deve essere utilizzato insieme alle cure comunemente previste per i pazienti affetti da Poliposi Adenomatosa Familiare, come la chirurgia ed il monitoraggio endoscopico.

2. PRIMA DI PRENDERE ONSENAL

Non prenda Onsenal

- se ha avuto una reazione allergica ad uno qualsiasi degli eccipienti di Onsenal
- se ha avuto una reazione allergica ad una classe di medicinali denominati "sulfonamidi". Questi includono alcuni antibiotici (Bactrim e Septra, utilizzati in combinazione con sulfametossazolo e trimetoprim), utilizzati per trattare le infezioni
- se ha un'ulcera allo stomaco o un'ulcera duodenale, oppure un sanguinamento nello stomaco o nell'intestino
- se dopo avere assunto aspirina o un altro medicinale antinfiammatorio ha avuto polipi nasali o una grave congestione nasale, oppure una reazione allergica come un'eruzione cutanea associata a prurito, gonfiore, difficoltà nella respirazione o sibilo respiratorio
- donne in età fertile, a meno che non facciano uso di un metodo di contraccezione adeguato
- se sta allattando
- se ha un'infiammazione del colon (colite ulcerosa) o del tratto intestinale (malattia di Crohn)
- se ha o una malattia grave al fegato
- se ha una malattia grave ai reni

- se ha un'insufficienza cardiaca, una malattia cardiaca e/o una malattia cerebrovascolare conclamata, ad.es. se ha avuto un attacco di cuore, un ictus, un ictus lieve (Attacco Ischemico Transitorio) o delle ostruzioni dei vasi sanguigni del cuore o del cervello oppure se è stato sottoposto ad un intervento per eliminare queste ostruzioni o ovviare ad esse; oppure se ha avuto problemi alla circolazione (malattia delle arterie periferiche) o se è stato sottoposto ad interventi delle arterie delle gambe

Faccia particolare attenzione con ONSENAL

Alcune persone dovranno essere seguite con particolare attenzione da parte del medico curante quando assumono Onsenal. Si accerti che il medico sia a conoscenza di quanto segue prima di iniziare a prendere Onsenal:

- se presenta condizioni che aumentano il rischio di malattie del cuore come pressione alta, diabete, colesterolo alto o se fuma deve discutere con il suo medico se Onsenal sia adatto per lei
- se ha avuto un'ulcera allo stomaco o un'ulcera duodenale (intestino) oppure un sanguinamento nello stomaco o nell'intestino
- se il cuore, il fegato o i reni non funzionano in modo adeguato, il medico può decidere di sottoporla a controlli regolari
- se ha una ritenzione di liquidi (come caviglie e piedi gonfi)
- se è disidratato, per esempio perché è malato o ha la diarrea o se è in trattamento con diuretici (compresse per l'eliminazione dei liquidi)
- se ha avuto una reazione allergica grave o una grave reazione della pelle ad un medicinale qualsiasi
- se sta assumendo acido acetilsalicilico
- se sta assumendo medicinali anticoagulanti
- se è intollerante ad alcuni zuccheri
- se è in trattamento per un'infezione, perché Onsenal può mascherare la febbre che è un segno di infezione
- se ha più di 65 anni il medico può decidere di sottoporla a controlli regolari

Come con altri medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS; ad es. ibuprofene o diclofenac), questo medicinale può causare un aumento della pressione e pertanto il medico può chiederle di controllare la pressione ad intervalli regolari.

Assunzione di altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto altri medicinali, anche quelli senza prescrizione medica.

Prima di iniziare il trattamento con Onsenal informi il medico se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- ACE inibitori o antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (utilizzati per la pressione alta e per l'insufficienza cardiaca)
- Acido acetilsalicilico o altri medicinali antinfiammatori
- Ciclosporina e tacrolimus (utilizzati per la soppressione del sistema immunitario, per esempio dopo un trapianto)
- Destrometorfano (utilizzato per il trattamento della tosse negli sciroppi per la tosse)
- Diuretici (utilizzati per la ritenzione dei liquidi)
- Fluconazolo (utilizzato per il trattamento delle infezioni fungine)
- Litio (utilizzato per il trattamento della depressione)
- Rifampicina (utilizzata per trattare le infezioni batteriche)
- Warfarin (utilizzato per prevenire la formazioni di coaguli nel sangue) o altri anticoagulanti
- Altri medicinali per il trattamento della depressione, dei disturbi del sonno, della pressione alta o di un battito del cuore irregolare
- Neurolettici (utilizzati per trattare alcuni disturbi mentali)
- Metotressato (utilizzato per trattare l'artrite reumatoide, la psoriasi e la leucemia)

- Carbamazepina (utilizzata per trattare l'epilessia/convulsioni ed alcune forme di dolore o depressione)
- Barbiturici (utilizzati per trattare l'epilessia/convulsioni ed alcuni disturbi del sonno)

Onsenal può essere assunto con basse dosi di acido acetilsalicilico (aspirina). Chieda consiglio al medico prima di assumere questi medicinali insieme.

Assunzione di ONSENAL con cibi e bevande

Onsenal può essere assunto con o senza cibo.

Gravidanza e allattamento

Non deve assumere Onsenal se è in gravidanza o se può avere una gravidanza. Non deve assumere Onsenal se sta allattando.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:

Se dopo avere assunto Onsenal le gira la testa o si sente stanco non guidi e non azioni macchinari fino a quando non si sente di nuovo bene.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Onsenal:

Onsenal contiene lattosio (un tipo di zucchero). Se il suo medico le ha detto che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di assumere questo medicinale.

3. COME PRENDERE ONSENAL

Prenda sempre Onsenal seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se non è sicuro deve consultare il medico o il farmacista. La dose abituale è 400 mg due volte al giorno. Si dovranno abitualmente assumere due capsule da 200 mg due volte al giorno.

La dose massima giornaliera raccomandata è 800 mg.

Se prende più ONSENAL di quanto deve:

Se incidentalmente prende più capsule del dovuto, appena possibile informi il medico o il farmacista.

Se dimentica di prendere Onsenal:

Se si dimentica di prendere una dose, non prenda una dose doppia per compensare eventuali dimenticanze.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, ONSENAL può avere effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

Gli effetti indesiderati di seguito elencati sono stati osservati in pazienti affetti da osteoartrosi e artrite reumatoide che assumevano medicinali contenenti lo stesso principio attivo di Onsenal:

Sospenda l'assunzione delle capsule ed informi immediatamente il suo medico

- Se ha una reazione allergica come una reazione cutanea, gonfiore al viso, sibilo respiratorio o difficoltà nella respirazione
- Se ha problemi al cuore come dolore al torace
- Se ha un'insufficienza epatica (i sintomi possono includere nausea, diarrea, ittero (la pelle o il bianco degli occhi hanno colore giallo))

- Se compaiono bolle della pelle o fenomeni di desquamazione cutanea
- Se ha un dolore grave allo stomaco o se presenta segni di sanguinamento allo stomaco o nell'intestino, come ad esempio l'eliminazione di feci di colore nero o macchiate di sangue oppure se vomita del sangue

Effetti indesiderati comuni che interessano più di 1 persona su 100:

- Accumulo di liquidi con gonfiore alle caviglie, gambe e/o mani
- Infezioni urinarie
- Sinusite (infiammazione dei seni nasali, infezione dei seni nasali, seni nasali chiusi o doloranti), naso chiuso o gocciolante, mal di gola, tosse, raffreddori, sintomi influenzali
- Capogiri, difficoltà a prendere sonno
- Mal di stomaco, diarrea, indigestione, aria nello stomaco
- Eruzione della pelle, prurito
- Rigidità muscolare
- Peggioramento di allergie preesistenti

Effetti indesiderati non comuni che interessano più di 1 persona su 1000:

- Insufficienza cardiaca, palpitazioni (percezione del battito del cuore), battito del cuore accelerato
- Peggioramento di una preesistente pressione del sangue elevata
- Alterazioni dei test di funzionalità del fegato
- Alterazioni dei test di funzionalità renale
- Anemia (alterazioni dei globuli rossi che possono causare affaticamento e mancanza di respiro)
- Ansia, depressione, stanchezza, sonnolenza, sensazione di formicolio
- Livelli elevati di potassio rilevati agli esami del sangue (possono causare nausea, affaticamento, debolezza muscolare o palpitazioni)
- Compromissione o offuscamento della vista, ronzio alle orecchie, dolore alla bocca
- Stipsi, eruttazione, infiammazione dello stomaco (indigestione, mal di stomaco o vomito), peggioramento dell'infiammazione dello stomaco o dell'intestino
- Crampi alle gambe
- Orticaria

Effetti indesiderati rari che interessano più di 1 persona su 10.000:

- Ulcere (sanguinamento) allo stomaco, esofago o intestino o rottura dell'intestino (può causare mal di stomaco, febbre, nausea, vomito, blocco intestinale), feci scure, infiammazione dell'esofago (può causare difficoltà nella deglutizione), infiammazione del pancreas (può causare mal di stomaco)
- Riduzione del numero di globuli bianchi (che aiutano a proteggere l'organismo dalle infezioni) e delle piastrine (aumento di possibile sanguinamento o formazione di lividi)
- Difficoltà a coordinare i movimenti muscolari
- Sensazione di confusione, alterazione nella percezione dei sapori
- Aumento della sensibilità alla luce
- Perdita di capelli

Nella fase di commercializzazione del principio attivo di Onsenal sono state riportate altre reazioni. La frequenza di queste reazioni è difficile da determinare ma è generalmente considerata molto rara (interessa meno di una persona su 10.000)

- Sanguinamento nel cervello con conseguente decesso
- Reazioni allergiche gravi (incluso lo shock anafilattico potenzialmente fatale) che possono causare eruzioni della pelle, gonfiore di viso, labbra, bocca, lingua o gola, sibilo respiratorio o difficoltà della respirazione, difficoltà nella deglutizione
- Sanguinamento dello stomaco o dell'intestino (può causare feci macchiate di sangue o vomito), infiammazione dell'intestino o del colon, nausea

- Gravi condizioni della pelle come sindrome di Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa e epidermolisi necrotica (può causare eruzione della pelle, formazione di vescicole o desquamazione cutanea)
- Insufficienza epatica, danno al fegato, grave infiammazione del fegato (talvolta fatale o che richiede il trapianto di fegato). I sintomi possono includere nausea, diarrea, ittero, ingiallimento della pelle o degli occhi, urine scure, feci chiare, facilità al sanguinamento, prurito o brividi
- Problemi ai reni (possibile insufficienza renale, infiammazione dei reni)
- Formazione di coaguli nei vasi sanguigni polmonari. I sintomi possono includere affanno improvviso, fitte dolorose quando respira o collasso;
- Battito del cuore irregolare
- Meningite (infiammazione della membrana intorno al cervello e al midollo spinale)
- Allucinazioni
- Peggioramento dell'epilessia (possibilità di convulsioni più frequenti e/o più gravi)
- Infiammazione dei vasi sanguigni (può causare febbre, dolori, formazione di chiazze rosse sulla pelle)
- Ostruzione di un'arteria o vena nell'occhio con conseguente perdita della vista parziale o completa, congiuntivite, infezione dell'occhio (occhio rosso), sanguinamento dell'occhio
- Riduzione del numero di globuli rossi e bianchi e delle piastrine (può causare stanchezza, facilità alla formazione di lividi, frequenti sanguinamenti dal naso ed aumento del rischio di infezioni)
- Dolore al petto
- Alterazioni nella percezione degli odori
- Alterazione del colore della pelle (formazione di lividi), dolore e debolezza muscolare, dolore alle articolazioni
- Disturbi mestruali
- Mal di testa, rossore al viso
- Bassi livelli di sodio rilevati agli esami del sangue (può causare perdita dell'appetito, mal di testa, nausea, crampi e debolezza muscolare)

Negli studi clinici in cui Onsenal è stato utilizzato fino a 3 anni per prevenire la formazioni di polipi spontanei del colon, sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati (gli effetti indesiderati indicati da un asterisco sono stati più comuni in questi studi rispetto agli studi sull'osteoartrite e artrite reumatoide)

Effetti indesiderati molto comuni (interessano più di 1 person su 10):

Pressione del sangue alta*, diarrea*

Comuni

Problemi del cuore: attacco di cuore*, angina (dolore al torace)

Problemi allo stomaco: nausea, bruciore, diverticolite (un problema allo stomaco o all'intestino che può diventare dolorante o infetto), vomito*, sindrome del colon irritabile (può causare mal di stomaco, diarrea, indigestione, area nello stomaco)

Calcoli ai reni (che possono causare mal di stomaco o mal di schiena, sangue nelle urine), difficoltà al passaggio delle urine, aumento della creatininemia (risultati degli esami del sangue correlati alla funzionalità renale)

Difficoltà della respirazione

Spasmi muscolari

Edema (ritenzione di liquidi che può causare gonfiore)

Aumento del volume della prostata o infiammazione della prostata, aumento dell'antigene specifico per la prostata (esame di laboratorio)

Infezioni di vario tipo

Aumento di peso

Non comuni

- Ictus
- Angina instabile (dolore al torace), problemi con le valvole cardiache, con il ritmo cardiaco o con le arterie coronariche, o ingrossamento del cuore
- Trombosi venosa profonda (formazione di coaguli di sangue nelle gambe, che possono causare dolore, gonfiore o arrossamento del polpaccio o problemi alla respirazione), formazione di lividi
- Infezione allo stomaco (che può causare irritazione e ulcere dello stomaco e dell'intestino), sanguinamento dalle emorroidi, movimenti frequenti dell'intestino, infiammazione o sanguinamento delle gengive/dolore alla bocca
- Fratture degli arti inferiori, rottura o infiammazione dei tendini
- Fuoco di Sant'Antonio, infezione della pelle, dermatite allergica (eruzione della pelle associata a prurito)
- Mosche volanti o emorragia dell'occhio con offuscamento o compromissione della vista, vertigini dovute a problemi dell'orecchio interno, difficoltà nel parlare
- Difficoltà a prendere sonno, eccessiva urinazione durante la notte
- Formazione di accumuli di grasso nella pelle o in altre parti del corpo, cisti gangliare (gonfiore non associato a dolore sulle articolazioni o intorno alle articolazioni e tendini della mano o del piede)
- Sanguinamento anomalo o intenso dalla vagina, mestruazioni dolorose, dolore al seno, cisti ovarica, sintomi della menopausa
- Livelli elevati di sodio o emoglobina e livelli bassi di ematocrito o testosterone agli esami del sangue
- Riduzione dell'udito
- Alterazione della conta ematica

5. COME CONSERVARE ONSENAL

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare le capsule a temperatura non superiore ai 30°C.

Non assumere le capsule dopo la data di scadenza riportata sul blister e sulla confezione. Se le capsule sono scadute, le restituisca al farmacista che le eliminerà in modo sicuro.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene ONSENAL

- Il principio attivo è il celecoxib.
- Gli eccipienti sono: gelatina, lattosio monoidrato, sodio laurilsolfato, povidone K30, croscarmellosa sodica, magnesio stearato e il colorante titanio diossido E171.
- L'inchiostro contiene anche: shellac, glicole propilenico e ossido di ferro giallo (E172) e Blu Brillante FCF E133.

Descrizione dell'aspetto di ONSENAL e contenuto della confezione

Le capsule sono bianche e sono marcate "7767" e "400" con inchiostro verde. Onsenal è confezionato in blister ed è disponibile in confezioni da 10 o 60 capsule.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Regno Unito

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su Onsenal, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique / België / Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Pfizer HCP Corporation
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

Pfizer S.A.
Tél: +34 91 490 99 00

Portugal

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Romania

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

A questo medicinale è stata concessa una "autorizzazione condizionata". Ciò significa che sono attesi ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) revisionerà annualmente le nuove informazioni sul medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.