

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Onsenal 200 mg kietos kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje kapsulėje yra 200 mg celekoksibo.

Pagalbinės medžiagos: 49,8 mg laktozės monohidrato. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kieta kapsulė.

Baltos, nepermatomos kapsulės su dviem aukso spalvos žymėmis „7767“ ir „200“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Onsenal vartojamas mažinti adenomatozinių žarnyno polipų kiekį sergant šeimine adenomatozine polipoze (ŠAP) kartu su chirurginiu gydymu ir tolesniu endoskopiniu tyrimu (žr. 4.4 skyrių).

Nėra nustatyta, kad Onsenal, mažindamas polipų kiekį, sumažina ir žarnyno vėžio riziką (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Rekomenduojama gerti po dvi 200 mg kapsules du kartus per parą valgio metu (žr. 5.2 skyrių).

ŠAP sergančius pacientus, kurie vartoja celekoksibą, turi stebėti gydytojas. Didžiausia rekomenduojama paros dozė yra 800 mg.

Kepenų funkcijos sutrikimas. Pacientams, kurie serga vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (albuminų koncentracija serume 25-35 g/l), rekomenduojamą celekoksibo paros dozę reikia mažinti 50% (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius). Šiems pacientams didesnę nei 200 mg dozę reikia skirti atsargiai, nes gydymo patirties nėra.

Inkstų funkcijos sutrikimas. Pacientų, sergančių lengvu ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu, gydymo patirtis yra ribota, todėl jie celekoksibą turėtų vartoti atsargiai (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikai ir paaugliai. Celekoksibo vartojimo ŠAP sergantiems jaunesniems kaip 18 metų pacientams patirtis yra ribota ir remiasi vieninteliu su labai maža populiacija atlikto bandomojo tyrimo, kurio metu pacientai buvo gydyti ne didesnėmis kaip 16 mg/kg kūno svorio paros dozėmis (atitinka rekomenduojamą 800 mg paros dozę ŠAP sergantiems suaugusiesiems), duomenimis (žr. 5.1 skyrių).

Asmenys, kurių organizme CYP2C9 veikiamas metabolizmas yra silpnas. Jeigu remiantis genotipavimo duomenimis ar ankstesne gydymo kitokiais CYP2C9 substratais istorija (patirtimi) žinoma arba įtariama, kad paciento organizme CYP2C9 veikiamas metabolizmas yra silpnas, celekoksibą reikia vartoti atsargiai, nes yra didesnė nuo dozės priklausomo nepageidaujamo poveikio rizika.

Pacientų, turinčių CYP2C9*3 alelį, ir ypač tų, kurie turi CYP2C9*3*3 homozigotinę genotipą, organizmuose gali susidaryti didesnės celekoksibo koncentracijos nei tų, kurie dalyvavo klinikiniuose saugumo tyrimuose. Todėl gydant ŠAP sergančius pacientus, reikia atidžiai įvertinti didesnės

celekoksibo ekspozicijos riziką tiems pacientams, kurių organizme metabolizmas silpnas. Reikėtų apsvarstyti, ar gydymą pradėti mažesne doze (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi žmonės. Dozė senyviems pacientams, sergantiems ŠAP, nenustatyta. Šiems pacientams celekoksibą reikia vartoti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai (žr. 6.1 skyrių).
- Padidėjęs jautrumas sulfonamidams.
- Aktyvi pepsinė opa arba kraujavimas iš virškinimo trakto (VT).
- Astma, ūminis rinitas, nosies polipai, angioneurozinė edema, dilgėlinė arba kitos alerginės reakcijos po acetilsalicilo rūgšties arba kitų nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU), įskaitant selektyvius COX-2 (ciklooksigenazės-2) inhibitorius, vartojimo anamnezėje.
- Nėštumas ir kai galinti pastoti moteris nenaudoja veiksmingos kontracepcijos priemonės (žr. 4.5, 4.6 ir 5.3 skyrius).
- Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (albuminų koncentracija serume < 25 g/l arba Child-Pugh rodmuo ≥ 10) (C klasės).
- Inkstų nepakankamumas, kai nustatytas kreatinino klirensas < 30 ml/min.
- Uždegiminė žarnų liga.
- Stazinis širdies nepakankamumas (II-IV klasės pagal NYHA).
- Nustatyta išeminė širdies liga, periferinių arterijų liga ir (arba) smegenų kraujotakos liga.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Iki 6 mėnesių trukmės tyrimais nustatyta, kad gydant ŠAP celekoksibu, nei rizika susirgti virškinimo trakto ar kitos vietos vėžiu, nei chirurginio gydymo reikiamybė nesumažėja. Todėl ŠAP sergantiems pacientams įprastinio gydymo dėl kartu vartojamo celekoksibo keisti nereikia. Ypač svarbu neretinti įprastinių endoskopinių tyrimų ir neatidėlioti ŠAP chirurginio gydymo.

Virškinimo trakto sutrikimai

Celekoksibą vartojantiems pacientams kilo viršutinės virškinimo trakto dalies komplikacijų [virškinimo trakto prakiurimas, opos ar kraujavimai (POK)], kartais mirtinų. Preparatą rekomenduojama atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra didelė rizika, kad NVNU gali sukelti virškinimo trakto komplikacijų. Senyviems, vartojantiems kartu kitų NVNU ar acetilsalicilo rūgštį arba kuriems anksčiau pasireiškė virškinimo trakto liga, pavyzdžiui, išopėjimas ir kraujavimas iš VT.

Vartojant celekoksibą kartu su acetilsalicilo rūgštimi (net ir mažomis dozėmis) dar labiau padidėja nepageidaujamo poveikio (virškinimo trakto opų ar kitokių komplikacijų) virškinimo trakte rizika. Ilgalaikiai klinikiniai tyrimai reikšmingų VT saugumo skirtumų, vartojant selektyvius COX-2 inhibitorius + acetilsalicilo rūgštį, palyginti su NVNU + acetilsalicilo rūgšties vartojimu, neparodė (žr. 5.1 skyrių). Reikia vengti celekoksibą vartoti kartu su NVNU, kurių sudėtyje nėra aspirino.

ŠAP sergantiems pacientams, kuriems buvo atlikta ileorektinė ar kapšelio ir išeinamosios angos anastomozė, galimas anastomozės išopėjimas. Jeigu atsirado anastomozės opa, pacientams negalima kartu vartoti antikoagulantų ar acetilsalicilo rūgšties.

Kraujo ir limfinės sistemos ir širdies bei kraujagyslių sistemos sutrikimai

Ilgalaikių placebo kontroliuojamųjų tyrimų duomenimis, 200 mg ir 400 mg celekoksibo dozė du kartus per parą vartojusiems asmenims, turėjusiems pavienių adenomatozinių polipų, palyginti su placebo, dažniau pasitaikė sunkių širdies ir kraujagyslių reiškinių, dažniausiai miokardo infarktas (žr. 5.1 skyrių).

APC tyrimo duomenimis, vartojant 400 mg celekoksibo dozė du kartus per parą, kardiovaskulinė rizika padidėjo (žr. 5.1 skyrių), taigi reikia reguliariai įvertinti ŠAP sergančių pacientų organizmo

atsaką į celekoksibą, kad būtų išvengta nebūtinės celekoksibo ekspozicijos ŠAP sergantiems pacientams, kuriems celekoksibas neveiksmingas (žr. 4.2, 4.3, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Pacientus, kuriems yra svarbių širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių (pvz., hipertenzija, hiperlipidemija, cukrinis diabetas, rūkymas), gydyti celekoksibu galima tik atidžiai apsvarsčius (žr. 5.1 skyrių).

Selektyvūs COX-2 inhibitoriai negali pakeisti acetilsalicilo rūgšties širdies ir kraujagyslių tromboembolinių ligų profilaktikai, nes nesukelia antitrombotinio poveikio. Taigi antitrombotinio gydymo nutraukti negalima (žr. 5.1 skyrių).

Kaip ir vartojant kitus prostaglandinų sintezės inhibitorius, celekoksibą geriantiems pacientams nustatytas skysčių kaupimasis ir edema. Todėl celekoksibą turi atsargiai vartoti asmenys, kuriems yra buvęs širdies nepakankamumas, kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas arba hipertenzija, ir tiems, kuriems jau yra edema dėl kitos priežasties, nes prostaglandinų slopinimas gali pabloginti inkstų funkciją ir paskatinti skysčių kaupimąsi. Atsargumo priemonių tai pat reikia laikytis diuretikais gydomiems ligoniams arba jei yra hipovolemijos pavojus dėl kitos priežasties.

Celekoksibas, kaip ir visi NVNU, gali skatinti hipertenzijos atsiradimą arba prieš pradedant gydymą buvusios hipertenzijos pasunkėjimą, abiem atvejais gali padažnėti kardiovaskuliniai reiškiniai. Dėl to pradėjus gydymą celekoksibu ir gydymo metu reikia atidžiai stebėti kraujospūdį.

Senyvus pacientus, sergančius lengvu ar vidutinio sunkumo širdies funkcijos sutrikimu, kurį reikia gydyti, būtina akylai stebėti ir tirti. Inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimų ir ypač širdies funkcijos sutrikimų tikimybė senyviems pacientams yra didesnė, dėl to jiems būtina tinkama mediko priežiūra.

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimai

NVNU, įskaitant celekoksibą, gali sukelti toksinį poveikį inkstams. Celekoksibo klinikiniai tyrimai parodė, kad lyginamojo NVNU panašų poveikį inkstams. Didesnė toksinio poveikio inkstams rizika kyla pacientams, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu, širdies nepakankamumu, kepenų funkcijos sutrikimu ir senyviems pacientams. Tokius pacientus gydymo celekoksibu metu reikia atidžiai stebėti.

Lengvomis bei vidutinio sunkumo inkstų ir kepenų ligomis sergančių pacientų gydymo celekoksibu patirties maža, todėl juos gydyti reikia atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Jeigu gydymo metu pablogėja kurios nors anksčiau minėtos paciento organų sistemos funkcija, reikia imtis atitinkamų priemonių ir apsvarstyti, ar reikia nutraukti celekoksibo vartojimą.

Odos reakcijos

Su celekoksibo vartojimu susijusios labai retos sunkios, kartais mirtinos odos reakcijos, įskaitant eksfoliacinį dermatitą, Stivenso ir Džonsono sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę (žr. 4.8 skyrių). Gydymo pradžioje tokių reakcijų tikimybė pacientui didesnė: daugeliu atvejų reakcijos prasideda per pirmąjį gydymo mėnesį. Pacientams, vartojusiems celekoksibą, pasireiškė sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų (anafilaksija ir angioedema) (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems praeityje pasireiškė alergija sulfonamidams arba kuriems nors kitiems vaistiniams preparatams, yra didesnė sunkių odos reakcijų ar padidėjusio jautrumo reakcijų rizika (žr. 4.3 skyrių). Reikia nutraukti celekoksibo vartojimą vos tik pasireiškus pirmiesiems odos išbėrimo, gleivinės pažeidimo ar kitiems padidėjusio jautrumo požymiams.

Kiti sutrikimai

Pacientus, kurių organizme metabolizmas, veikiant CYP2C9 fermentui, yra silpnas, preparatu reikia gydyti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Celekoksibas gali slėpti karščiavimą ir kitus uždegimo požymius.

Pacientams, kartu vartojantiems varfariną, nustatyti sunkūs kraujavimo atvejai. Derinti gydymą celekoksibu ir varfarinu bei kitais geriamaisiais antikoagulantais reikia atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Onsenal 200 mg kapsulių sudėtyje yra laktozės (49,8 mg). Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinaminė sąveika

Dauguma vaistų sąveikos tyrimų atlikta, vartojant 200 mg celekoksibo dozę du kartus per parą (t.y. kaip gydant osteoartritą ar reumatoidinį artritą). Tačiau negalima paneigti, kad vartojant 400 mg dozę du kartus per parą, poveikis bus dar stipresnis.

Pacientams, kurie kartu vartoja varfariną ar kitus antikoaguliantus, reikia nuolat tirti kraujo krešėjimą, ypač pirmosiomis gydymo celekoksibu dienomis ir keičiant celekoksibo dozę, nes šiems pacientams yra didesnis kraujavimo komplikacijų pavojus. Pacientams, vartojantiems geriamuosius antikoaguliantus, reikia atidžiai sekti protrombino laiką INR. Pranešta, kad artritu sergantiems pacientams, kurie celekoksibą vartojo kartu su varfarinu, pasireiškė kraujavimas, susijęs su protrombino laiko ilgėjimu (daugiausia senyviams). Kai kurie iš jų mirė (žr. 4.4 skyrių).

NVNU gali slopinti diuretikų ir antihipertenzinių vaistinių preparatų poveikį. Kaip ir vartojant kitokių NVNU, kai kuriems ligoniams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (pvz., daug skysčių netekusiems ar senyviams pacientams), NVNU, įskaitant celekoksibą, vartojant kartu su AKF inhibitoriais ar angiotenzino II receptorių antagonistais, gresia didesnis ūminio inkstų nepakankamumo, dažniausiai praeinančio savaime, pavojus. Todėl minėtus preparatus vartoti kartu reikia atsargiai, ypač senyviams asmenims. Pacientas turi vartoti pakankamai skysčių, būtina nuolat tikrinti jų inkstų funkciją pradėjus kartu vartoti minėtus preparatus ir reguliariai tikrinti tęsiant gydymą.

28 dienų klinikinio tyrimo su pacientais, sergančiais I ar II stadijos lizinoprilu kontroliuojama hipertenzija, duomenimis, vartojant 200 mg celekoksibo dozę du kartus per parą ir 24 valandas ambulatoriškai stebint kraujospūdį, kliniškai reikšmingo vidutinio paros sistolinio ar diastolinio kraujospūdžio padidėjimo, palyginti su placebo sukeliamu, nenustatyta. Nustatyta, kad 48% pacientų, kurie vartojo 200 mg celekoksibo dozę du kartus per parą, paskutinio apsilankymo metu nereagavo į lizinoprilį (atsižvelgiant į rankoje išmatuotą > 90 mm Hg diastolinį kraujospūdį arba rankoje išmatuotą diastolinio kraujospūdžio padidėjimą > 10%, palyginti su buvusiu prieš pradedant gydymą), palyginti su 27% placebo vartojusių pacientų. Šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas.

Manoma, kad kartu su NVNU vartojamų ciklosporino D darinių arba takrolimuzo nefrotoksinis poveikis sustiprėja. Jeigu celekoksibas vartojamas kartu su minėtais preparatais, reikia nuolat tirti inkstų veiklą.

Celekoksibą galima vartoti kartu su mažomis acetilsalicilo rūgšties dozėmis, tačiau celekoksibo negalima vartoti vietoj acetilsalicilo rūgšties širdies ir kraujagyslių ligų profilaktikai. Virškinimo trakto opų ir virškinimo trakto sutrikimų pasireiškė dažniau, vartojant celekoksibą, kaip ir kitus NVNU, kartu su mažomis acetilsalicilo rūgšties dozėmis nei vartojant jį atskirai (žr. 5.1 skyrių).

Farmakokinetinė sąveika

Celekoksibo poveikis kitiems preparatams

Celekoksibas silpnai slopina CYP2D6. Gydymo celekoksibu metu, vidutinė CYP2D6 substrato dekstrometorfano koncentracija plazmoje padidėjo 136%. Vartojant vaistinius preparatus, kurie yra šio fermento substratai, kartu su celekoksibu gali padidėti jų koncentracija. CYP2D6 metabolizuoja antidepresantus (triciklius ir SSRI), neuroleptikus, antiaritmines medžiagas ir kt. Individualiai dozuojamų CYP2D6 substratų dozę gali prireikti sumažinti, pradedant gydymą celekoksibu, arba jų dozę padidinti, kai gydymas celekoksibu nutraukiamas.

Tyrimuose *in vitro* nustatyta, kad celekoksibas gali daryti slopinamąjį poveikį metaboliniams procesams, kuriuos katalizuoja CYP2C19. Šio *in vitro* nustatyto reiškinio klinikinė reikšmė nežinoma. CYP2C19 dalyvauja metabolizuojant tokius preparatus kaip diazepamą, citalopramą ir imipraminą.

Sąveikos tyrimo duomenimis, celekoksibas nedaro kliniškai reikšmingo poveikio geriamųjų kontraceptikų farmakokinetikai (1 mg noretisterono/35 mikrogramų etinilestradiolio).

Celekoksibas kliniškai reikšmingai neveikia tolbutamido (CYP2C9 substratas) ar glibenklamido farmakokinetikos.

Celekoksibas nedaro statistiškai reikšmingo poveikio metotreksato (vartojant dozes reumatinėms ligoms gydyti) farmakokinetikai (klirensui iš plazmos ar pro inkstus) pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu, organizme. Vis dėlto reikia apgalvoti stebėti, ar nepasireiškia su metotreksato vartojimu susijęs toksinis poveikis, šiuos abu vaistinius preparatus vartojant kartu.

Sveikiems asmenims, skiriant celekoksibo 200 mg du kartus per parą kartu su 450 mg ličio du kartus per parą, ličio C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai vidutiniškai 16% ir 18%. Todėl ličiu gydomus pacientus, kurie pradeda vartoti celekoksibą arba nutraukia jo vartojimą, reikia atidžiai stebėti.

Kitų vaistinių preparatų poveikis celekoksibui

Asmenims, kurių organizme metabolizmas, veikiant CYP2C9, yra silpnas ir būna didesnė sisteminė celekoksibo ekspozicija, vartojant kartu CYP2C9 inhibitorių (pvz., flukonazolo, amiodarono), celekoksibo ekspozicija gali dar padidėti. Reikia vengti tokiu vaistinių preparatų derinių gydyti pacientus, kurių organizme metabolizmas, veikiant CYP2C9, yra silpnas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Celekoksibą daugiausia metabolizuoja CYP2C9, todėl pacientams, kurie gydomi flukanazolu, reikia vartoti pusę rekomenduojamos jo dozės. Išgėrus vienkartinę 200 mg celekoksibo dozę ir vieną kartą per parą 200 mg flukanazolo, stipraus CYP2C9 inhibitoriaus, celekoksibo C_{max} vidutiniškai padidėja 60%, o AUC – 130% (panašūs tyrimai su amiodaronu ar kitokiais CYP2C9 inhibitoriais neatlikti). Kartu su celekoksibu vartojant CYP2C9 induktorių, pvz., rifampiciną, karbamazepiną ir barbituratų, gali sumažėti celekoksibo koncentracija kraujo plazmoje.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Klinikinių duomenų apie celekoksibo vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimų su gyvūnais (žiurkėmis ir triušiais) duomenimis, preparatas daro toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 4.3 ir 5.3 skyrius). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Celekoksibas, kaip ir kiti prostaglandinų gamybą slopinantys vaistiniai preparatai, paskutinį nėštumo trimestrą gali sukelti gimdos inertiškumą ir priešlaikinį arterinio latakų užakimą. Celekoksibo negalima vartoti nei nėščioms, nei galinčioms pastoti moterims, kurios nesinaudoja veiksmingomis kontracepcijos priemonėmis (žr. 4.3 skyrių). Jeigu moteris pastoja, celekoksibo vartojimą reikia nutraukti.

Celekoksibo prasiskverbia į žiurkių pieną, kuriame atsiranda koncentracija, panaši į tą, kuri būna plazmoje. Nedideliu skaičiumi žindyvių vartojant celekoksibą, į motinos pieną prasiskverbė labai mažai vaistinio preparato. Celekoksibą vartojančioms moterims žindyti negalima.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau, jei vartojant celekoksibą, svaigsta galva, pasireiškia galvos sukimasis ar somnolencija, pacientai neturi vairuoti automobilio ar valdyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos 1-ojoje lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį atspindi toliau nurodytų šaltinių duomenis.

- Nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė dažniau kaip 0,01% osteoartritu ir reumatoidiniu artritu sergančių pacientų ir dažniau nei placebo vartojusiems pacientams 12 placebo ir (arba) aktyviai kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu, ne ilgiau kaip 12 savaičių vartojant 100 - 800 mg celekoksibo paros dozes. Be to, papildomų tyrimų, kurių metu buvo vartojamas lyginamasis neselektyvus NVNU, metu maždaug 7400 artritu sergančių pacientų vartojo ne didesnes kaip 800 mg celekoksibo paros dozes, įskaitant maždaug 2300 pacientų, kurie buvo gydyti vienerius metus ar ilgiau. Šių papildomų tyrimų metu stebėtos nepageidaujamos reakcijos atitiko pasireiškusias osteoartritu ir reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kurios išvardytos 1-ojoje lentelėje.
- Savanoriški pranešimai apie nepageidaujamas reakcijas saugumo stebėjimo tyrimo po vaistinio preparato patekimo į rinką metu laikotarpiu, per kurį celekoksibą vartojo > 70 milijonų pacientų (įvairias dozes, įvairų laiką ir pagal įvairias indikacijas). Kadangi ne apie visas nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą buvo pranešta RTT ir ne visos įtrauktos į saugumo duomenų bazę, todėl šių reakcijų dažnio patikimai nustatyti negalima.

1 LENTELĖ	Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)	Nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$)	Reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$)	Dažnis nežinomas (Pasireiškė po vaistinio preparato patekimo į rinką)¹
Infekcijos ir infestacijos	Sinusitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo takų infekcija			
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Anemija	Leukopenija, trombocitopenija	Pancitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	Alergijos pasunkėjimas			Sunkios alerginės reakcijos, anafilaksinis šokas, anafilaksija
Psichikos sutrikimai	Nemiga	Nerimas, depresija, nuovargis	Sumišimas	Haliucinacijos
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Hiperkelemija		
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos svaigimas, hipertoniija	Parestezija, somnia	Ataksija, skonio pojūčio pokyčiai	Galvos skausmas, epilepsijos pasunkėjimas, aseptinis meningitas, skonio pojūčio nebuvimas, uoslės išnykimas, mirtinas intrakranijinis kraujavimas
Akių sutrikimai		Miglotas matymas		Konjunktyvitas, kraujavimas į akį, tinklainės arterijos ar venos užsikimšimas
Ausų ir labirintų sutrikimai		Spengimas ausyse		Klausos susilpnėjimas
Širdies sutrikimai		Širdies nepakankamumas, palpitacija, tachikardija	Miokardo infarktas ²	Aritmija

Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija, hipertenzijos pasunkėjimas		Paraudimas, angitas, plaučių embolija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Faringitas, rinitas, kosulys	Dusulys		Bronchų spazmas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija, dujų kaupimasis virškinimo trakte	Vidurių užkietėjimas, atsirūgimas, gastritas, stomatitas, vėmimas, virškinimo trakto uždegimo pasunkėjimas	Dvylikapirštės žarnos, skrandžio, stemplės, žarnų ir gaubtinės žarnos išopėjimas, disfagija, žarnos perforacija, ezofagitas, melena, pankreatitas	Pykinimas, ūminis pankreatitas, kraujavimas iš virškinimo trakto, kolitas/kolito pasunkėjimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Kepenų funkcijos sutrikimas, AST ir ALT kiekio padidėjimas	Kepenų fermentų suaktyvėjimas	Hepatitas, kepenų nepakankamumas, gelta
Odos ir poodinio audinio sutrikimas	Išbėrimas, niežulys	Dilgėlinė	Alopecija, jautrumo šviesai padidėjimas	Kraujavimas iš nosies, pūslinis išbėrimas, eksfoliacinis dermatitas, daugiaformė eritema, Stivenso ir Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, angioneurozinė edema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Kojų mėšlungis		Artralgija, miozitas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Kreatinino padaugėjimas, kraujo šlapalo azoto padaugėjimas		Ūminis inkstų nepakankamumas, intersticinis nefritas, hiponatremija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai				Mėnesinių sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	I gripo panašūs simptomai, periferinė edema/skysčių kaupimasis			Krūtinės skausmas

¹ Savanoriški pranešimai apie nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą į saugumo stebėjimo duomenų bazę laikotarpiu, per kurį celekoksibą vartojo > 70 milijonų pacientų (įvairias dozes, įvairų laiką ir pagal įvairias indikacijas). Dėl to šių nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą dažnio patikimai nustatyti neįmanoma. Išvardytos tik tos po vaistinio preparato patekimo į rinką pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, kurių nepasireiškė artrito tyrimų (1 lentelė) ar polipų profilaktikos tyrimų (2 lentelė) metu.

² 20 placebo kontroliuojamųjų tyrimų, kurie truko nuo ilgiau kaip 2 savaites iki vienerių metų ir kuriuose dalyvavo OA ir RA sergantys pacientai, jungtinės duomenų analizės duomenimis, pacientams, kurie vartojo 200 ar 400 mg

celekoksibo paros dozę, palyginti su placebo, miokardo infarkto atvejų 1 000-čiui pacientų nustatyta 0,7 atvejais daugiau (reti), o insultų perviršio nenumatyta.

2-ojoje lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį išvardytos papildomos nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė dažniau nei vartojant placebo asmenims, vartojusiems 400-800 mg celekoksibo paros dozę ilgalaikių polipų profilaktikos tyrimų, kurie truko iki 3 metų, metu (APC ir PreSAP tyrimai, žr. 5.1 skyriuje skyrelį „Kardiovaskulinio saugumo ilgalaikis tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems diagnozuota pavienių adenomatozinių polipų“).

2 LENTELĖ	Labai dažni ($\geq 1/10$)	Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)	Nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$)
Infekcijos ir infestacijos		Ausų infekcija, grybelių sukelta infekcija (visų pirma grybelių sukelta nesisteminė infekcija)	<i>Helicobacter</i> sukelta infekcija, juostinė pūslelinė, rožė, žaizdos infekcija, dantenų infekcija, labirintitas, bakterijų sukelta infekcinė liga
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)			Lipoma
Psichikos sutrikimai			Miego sutrikimas
Nervų sistemos sutrikimai			Smegenų infarktas
Akių sutrikimai			Stiklakūnio drumstys, junginės kraujavimas
Ausų ir labirintų sutrikimai			Klausos susilpnėjimas
Širdies sutrikimai		Krūtinės angina, miokardo infarktas	Nestabilioji angina, aortos vožtuvų nepakankamumas, vainikinių arterijų aterosklerozė, sinusinė bradikardija, skilvelių hipertrofija
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija *		Giliųjų venų trombozė, hematoma
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Dusulys	Balso sutrikimas
Virškinimo trakto sutrikimas	Viduriavimas *	Pykinimas, gastroezofaginio reflukso liga, divertikulas, vėmimas*, disfagija, dirglios žarnos sindromas	Kraujavimas iš hemorojaus, dažna peristaltika, burnos išopėjimas, stomatitas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			Alerginis dermatitas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Raumenų spazmai	Sausgyslės makšties arba sąnarinės kapsulės mazgas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Inkstų akmenligė, kreatinino padidėjimas kraujyje	Šlapinimasis naktį

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		Gerybinė prostatos hiperplazija, prostatitas, specifinio prostatos antigeno padaugėjimas	Kraujavimas iš makšties, krūtų jautrumas, skausmingos mėnesinės, kiaušidžių cista, menopauzės simptomai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Edema	
Tyrimai		Kūno svorio padidėjimas	Kalio, natrio, hemoglobino koncentracijos padidėjimas kraujyje. Hematokrito rodmenų sumažėjimas, testosterono koncentracijos sumažėjimas kraujyje.
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			Pėdos lūžis, apatinės galūnės lūžis, epikondilitas, sausgyslės plyšimas, lūžis
* Hipertenzija, vėmimas ir viduriavimas yra išvardyti 2-ojoje lentelėje, nes jie pasireiškė dažniau šių tyrimų, trukusių 3 metus, palyginti su 1-ąja lentele, kurioje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios 12 savačių trukusių tyrimų metu.			

Galutiniais APC tyrimo, kurio metu pacientai 3 metus buvo gydyti 800 mg celekoksibo paros doze, duomenimis (pripažintais), miokardo infarkto atvejų 1 000-čiui pacientų nustatyta 11 atvejų (dažni) daugiau, o insulto 5 atvejais daugiau 1 000-čiui pacientų (nedažni, insulto tipas nediferencijuotas).

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų duomenų apie perdozavimą nėra. Sveikiems asmenims, kurie suvartojo vienkartinę iki 1200 mg dozę ir devynias dienas vartojo kartotines iki 1200 mg dozes du kartus per parą, akivaizdžių nepageidaujamų reiškinių nepasireiškė. Įtarus, kad preparato perdozuota, reikia pradėti palaikomąjį gydymą, pvz., plauti skrandį, stebėti paciento būklę ir, jeigu reikia, skirti simptominių gydymą. Manoma, kad dialize šalinti preparatą iš organizmo neveiksminga, nes daug jo jungiasi su kraujo baltymais.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai, ATC kodas – L01XX33.

Celekoksibas yra pirazolas su pakeista diarilo grupe, kurio cheminė struktūra panaši į kitus nearilaminius sulfonamidus (pvz., tiazidus, furozemidą), bet skiriasi nuo arilaminių sulfonamidų (pvz., sulfametoksazolio ir kitų sulfonamidinių antibiotikų).

Celekoksibas yra geriamasis selektyvus ciklooksigenazės-2 (COX-2) inhibitorius. Tiriant sveikus savanorius, kurie vartojo 400 mg vaistinio preparato du kartus per parą (ŠAP gydomoji dozė), statistiškai reikšmingo COX-1 (ištyrus tromboksano B₂ [TxB₂] susidarymo slopinimą *ex vivo*) slopinimo nenustatyta.

Ciklooksigenazė yra atsakinga už prostaglandinų gamybą. Nustatytos dvi izoformos: COX-1 ir COX-2. COX-2 yra fermento izoforma, kurią sužadina uždegimą stimuliuojantys veiksniai ir manoma, kad ji labiausiai skatina skausmo, uždegimo ir karščiavimo mediatorių (prostaglandinų) sintezę. Padidėjęs COX-2 kiekis nustatytas daugelyje ikivėžinių pažeidimų (pvz., adenomatoziniuose gaubtinių ir tiesiosios žarnos polipuose) ir vėžio apimtame epitelyje. Šeiminė adenomatozinė polipozė (ŠAP) yra paveldima liga, kurią sukelia auglio slopinamojo geno, adenomatozinio polipozės *coli*

(APC) geno, autosominis dominantinis sutrikimas. Kai yra APC mutacija, polipuose smarkiai padaugėja COX-2. Negydant, gaubtinėje ar tiesiojoje žarnose polipų daugėja, jie didėja, o tai lemia šimtaprocentinę tikimybę, kad susiformuos gaubtinės ar tiesiosios žarnos vėžys. Be to, COX-2 dalyvauja vykstant ovuliacijai, implantacijai ir užsidarant arteriniam latakui, reguliuojant inkstų ir centrinės nervų sistemos veiklą (sužadinant karščiavimą, suvokiant skausmą ir pažinimo procese). Tikėtina, kad ji gali dalyvauti ir gyjant opoms. COX-2 randama audinyje aplink žmogaus skrandžio opą, tačiau jos reikšmė skrandžio opos gijimui nenustatyta.

Skirtingas NVNU slopinančių COX-1 ir selektyvių COX-2 inhibitorių poveikis trombocitų agregacijai gali būti kliniškai reikšmingas pacientams, kuriems yra trombembolinių komplikacijų pavojus. COX-2 inhibitoriai mažina sisteminio (taigi galimai ir endotelinio) prostaciklino susidarymą ir nesukelia poveikio trombocitų tromboksanui.

Vartojant dideles celekoksibo dozes, nustatyta poveikio Tx_B2 susidarymui priklausomybė nuo dozės. Tačiau sveikų savanorių mažų kartotinių dozių (600 mg du kartus per parą) tyrimų duomenimis, kaip ir vartojant placebo, poveikio trombocitų agregacijai ir kraujavimo laikui nepasireiškė.

Eksperimentų duomenimis, celekoksibo veikimo būdas, kuris priverčia auglį išnykti, gali būti susijęs su apoptozės sužadinimu ir angiogenezės slopinimu. COX-2 slopinimas gali daryti įtaką auglio kitimui, kuris nesusijęs su uždegimu.

Celekoksibas slopina auglio susidarymą ikiklinikiniuose gaubtinės žarnos vėžio modeliuose, kuriuose yra labai padaugėję COX-2, sukeliamuose cheminiu būdu (AOM žiurkių modelis) ar vykstant genetinei mutacijai (MIN pelių modelis).

Nustatyta, kad celekoksibas mažina adenomatozinių gaubtinės ir tiesiosios žarnos polipų kiekį ir dydį. Klinikiniame atsitiktinių imčių dvigubai aklame placebo kontroliuojamajame tyrime dalyvavo 83 ŠAP sergantys pacientai. 58 tiriamiesiems buvo pašalinta dalis arba visa gaubtinė žarna, 25 pacientams gaubtinė žarna neliesta. 13 ligonių buvo nustatytas mažėjančios ŠAP fenotipas. Po šešių mėnesių celekoksibo vartojimo (400 mg du kartus per parą) gaubtinės ir tiesiosios žarnos polipų kiekis vidutiniškai sumažėjo 28% ($SD \pm 24\%$), palyginti su placebo, skirtumas statistiškai reikšmingas (vidurkis 5%, $SD \pm 16\%$). Palyginti su placebo, smarkiai sumažėjo ir dvylikapirštės žarnos adenomos plotas (14,5% vartojant celekoksibo 400 mg du kartus per parą ir 1,4% vartojant placebo), bet skirtumas nėra statistiškai reikšmingas.

Bandomasis tyrimas su pacientais, kuriems diagnozuota jaunatvinė (juvenilinė) ŠAP. Iš viso 18 10 - 14 metų vaikų, kurie turėjo teigiamą ŠAP genotipą ar fenotipą, buvo gydyti 4 mg/kg kūno svorio celekoksibo paros doze (4 pacientai, palyginti su 2 pacientais, vartojusiais placebo), 8 mg/kg kūno svorio celekoksibo paros doze (4 pacientai, palyginti su 2 pacientais, vartojusiais placebo) arba 16 mg/kg kūno svorio celekoksibo paros doze (4 pacientai, palyginti su 2 pacientais, vartojusiais placebo). Duomenys rodo statistiškai reikšmingą polipų sumažėjimą visose celekoksibu gydomose grupėse, palyginti su atitinkamomis placebo vartojančiomis grupėmis. Didžiausias sumažėjimas pasireiškė pacientams, kurie vartojo 16 mg/kg kūno svorio celekoksibo dozę, kuri atitinka rekomenduojamą 800 mg paros dozę suaugusiųjų ŠAP gydyti. Saugumo duomenis atidžiai peržiūrėjo duomenų saugumo stebėjimo komitetas (angl. *Data Safety Monitoring Committee*) ir patvirtino, kad 16 mg/kg kūno svorio celekoksibo dozę saugu rekomenduoti tolimesniems tyrimams su jaunatvine (juveniline) ŠAP sergančiais pacientais.

Celekoksibo ekspozicijos ilgalaikis kardiovaskulinis toksiškumas vaikams neįvertintas ir nežinoma, ar ilgalaikė rizika gali būti panaši į stebėtą celekoksibą ar kitokius selektyvius COX-2 inhibitorius ar neselektyvius NVNU vartojantiems suaugusiems žmonėms (apie kardiovaskulinį poveikį žr. 4.4 skyriuje).

Kardiovaskulinio saugumo ilgalaikis tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems diagnozuota pavienių adenomatozinių polipų. Buvo atlikti du celekoksibo tyrimai su asmenimis, kuriems diagnozuota pavienių adenomatozinių polipų, t. y. APC (angl., *Adenoma Prevention with Celecoxib* – adenomų profilaktikos celekoksibu) ir PreSAP (angl., *Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps*

– savaiminių adenomatozinių polipų profilaktikos) tyrimai. APC tyrimo duomenimis, vartojant celekoksibą, palyginti su placebo, nustatytas jungtinės vertinamosios baigties (pripažintos), t. y. kardiovaskulinės mirties, miokardo infarkto ar smegenų insulto, dažnio nuo dozės dydžio priklausomas padidėjimas per 3 gydymo metus. PreSAP tyrimas tokios pat vertinamosios baigties metu statistiškai reikšmingo rizikos padidėjimo neparodė.

APC tyrimo duomenimis, jungtinės vertinamosios baigties (pripažintos), t. y. kardiovaskulinės mirties, miokardo infarkto ar insulto, santykinė rizika, palyginti su placebo, buvo 3,4 (95% PI 1,4-8,5), vartojant 400 mg celekoksibo dozę du kartus per parą, ir 2,8 (95% PI 1,1-7,2), vartojant 200 mg celekoksibo dozę du kartus per parą. Šios jungtinės vertinamosios baigties bendras dažnis per 3 metus buvo atitinkamai 3% (20 iš 671 asmenų) ir 2,5% (17 iš 685 asmenų), palyginti su 0,9% (6 iš 679 asmenų) placebo grupė. Padidėjimą abiejose celekoksibo vartojimo grupėse, palyginti su placebo grupė, daugiausiai lėmė miokardo infarkto padažnėjimas.

PreSAP tyrimo duomenimis, jungtinės vertinamosios baigties (pripažintos) santykinė rizika, vartojant 400 mg celekoksibo dozę vieną kartą per parą, buvo 1,2 (95% PI 0,6-2,4), palyginti su placebo grupė. Šios jungtinės vertinamosios baigties bendras dažnis per 3 metus buvo atitinkamai 2,3% (21 iš 933 asmenų) ir 1,9% (12 iš 628 asmenų). Vartojant 400 mg celekoksibo dozę vieną kartą per parą, miokardo infarkto (pripažinto) dažnis buvo 1% (9 iš 933 asmenų), vartojant placebo, – 0,6% (4 iš 628 asmenų).

Trečiojo ilgalaikio ADAPT (angl., *The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial* – Alzheimerio ligos prieš uždegiminės profilaktikos tyrimas) tyrimo duomenys reikšmingo kardiovaskulinės rizikos padidėjimo, vartojant 200 mg celekoksibo dozę du kartus per parą, palyginti su placebo, neparodė. Panašios jungtinės vertinamosios baigties (KV mirtis, MI, insultas) santykinė rizika, vartojant 200 mg celekoksibo dozę du kartus per parą, buvo 1,14 (95% PI 0,61-2,12), palyginti su placebo grupė. Miokardo infarkto dažnis, vartojant 200 mg celekoksibo dozę du kartus per parą, buvo 1,1% (8 iš 717 pacientų) ir 1,2% (13 iš 1070 pacientų), vartojant placebo.

Kontroliuojamųjų atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų jungtinės analizės duomenys rodo, kad kardiovaskulinė rizika gali būti susijusi su celekoksibo, palyginti su placebo, vartojimu, nes nustatyti nuo celekoksibo dozės priklausomi rizikos skirtumai.

Šis vaistinis preparatas registruotas „išimtinėmis sąlygomis“.

Tai reiškia, kad dėl ligos retumo nebuvo įmanoma gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra (EMA) kasmet peržiūrės visą naujai gautą informaciją ir, jei reikės, atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Celekoksibas gerai absorbuojamas ir didžiausia koncentracija plazmoje susidaro maždaug po 2-3 valandų. Vartojant preparatą su maistu (labai riebiu), absorbcija sulėtėja maždaug viena valanda, o bendroji absorbcija (AUC) padidėja nuo 10% iki 20%.

Daugiausia celekoksibo eliminuojama metabolizmo metu. Mažiau nei 1% preparato išsiskiria su šlapimu nepakitusio. Įvairių asmenų organizme celekoksibo ekspozicija gali skirtis maždaug 10 kartų. Terapinėmis dozėmis vartojamo celekoksibo farmakokinetika nėra vienareikšmiai susijusi su doze ir laiku. Maždaug 97% preparato jungiasi su plazmos baltymais, labiausiai celekoksibas jungiasi ne su eritrocitais. Pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 18-12 valandų. Pusiausvyrinė koncentracija plazmoje susidaro po 5 gydymo dienų. Tik nepakitęs vaistas pasižymi farmakologiniu veiklumu. Pagrindinių kraujyje cirkuliuojančių metabolitų poveikis COX-1 ir COX-2 nenustatytas.

Daugiausia celekoksibo metabolizuojama, veikiant citochromo P450 CYP2C9. Žmogaus kraujo plazmoje nustatyti trys metabolitai, kurie neslopina CYP-1 ar CYP-2, t. y. pirminis alkoholis, atitinkanti karboksirūgštis ir šios rūgšties junginys su gliukuronidu. Asmenų, kuriems būdingas genetinis polimorfizmas, organizme citochromo P450 CYP2C9 aktyvumas yra mažesnis, o tai lemia fermentų aktyvumo sumažėjimą, pavyzdžiui, homozigotinę CYP2C9*3 polimorfią.

Farmakokinetikos tyrimo, kurio metu sveiki savanoriai, turintys CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 arba CYP2C9*3/*3 genotipą, vieną kartą per parą vartojo 200 mg celekoksibo dozę, duomenimis, vidutiniai celekoksibo C_{max} ir AUC_{0-24} 7-tą parą buvo atitinkamai maždaug 4 ir 7 kartus didesni asmenų, turinčių CYP2C9*3/*3 genotipą, palyginti su turinčių kitokių genotipą. Trijų vienkartinės dozės tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 5 asmenys, turintys CYP2C9*3/*3 genotipą, duomenimis, AUC_{0-24} po vienkartinės dozės padidėjo maždaug 3 kartus, palyginti su asmenų, kurių organizme metabolizmas normalus. Nustatyta, kad homozigotinio *3/*3 genotipo dažnis įvairiose etinėse grupėse yra 0,3-1%.

Jeigu remiantis ankstesne paciento istorija arba kitokių CYP2C9 substratų vartojimo patirtimi nustatyta arba įtariama, kad paciento organizme CYP2C9 veikiamas metabolizmas yra silpnas, celekoksibą reikia vartoti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Tiriant juodosios rasės amerikiečius ir baltosios rasės žmones, kliniškai reikšmingų celekoksibo farmakokinetikos parametrų skirtumų nenustatyta. Senyvų moterų (> 65 metų) organizme celekoksibo koncentracija padidėja maždaug 100%.

Esant lengvam kepenų veiklos sutrikimui, celekoksibo C_{max} padidėja vidutiniškai 53% ir AUC 26%, palyginti su normalia kepenų veikla, o esant vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimui, kai vartojama 200 mg per parą, atitinkamai 41% ir 146%. Sergant lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimu, metabolizmo pajėgumas geriausiai koreliuoja su plazmos albuminų koncentracija. Pacientams, kurie serga ŠAP ir vidutinio sunkumo kepenų sutrikimu (albuminų koncentracija serume – 25-35 g/l), rekomenduojamą vaisto dozę reikia sumažinti 50%. Sunkių kepenų veiklos sutrikimu (albuminų serume < 25 g/l) sergančių pacientų tyrimai neatlikti, šios grupės pacientams celekoksibą vartoti draudžiama.

Kokia yra celekoksibo farmakokinetika sergant inkstų veiklos sutrikimu netirta, bet ji neturėtų labai pakisti, nes celekoksibas eliminuojamas daugiausia metabolizmo kepenyse būdu. Kaip dozuoti celekoksibą pacientams, sergantiems inkstų veiklos sutrikimu, patirties maža, todėl preparatą reikia vartoti atsargiai, o sunkiu inkstų veiklos sutrikimu sergantiems ligoniams jo iš viso vartoti negalima.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastinių toksinio poveikio embrionui ir vaisiui tyrimų duomenimis, žiurkių palikuonims susiformavo su vaisto doze susijusių diafragmos išvaržų, o triušių — širdies ir kraujagyslių sistemos anomalijų, kai laisvojo celekoksibo ekspozicija buvo maždaug 3 kartus (žiurkėms) ir 2 kartus (triušiams) didesnė, nei susidaro žmogaus, vartojančio rekomenduojamą dozę (800 mg), organizme. Diafragmos išvaržų nustatyta ir atliekant perinatalinio (įskaitant ir organogenezės laikotarpį) bei postnatalinio toksiškumo tyrimus su žiurkėmis. Minėtame tyrime mažiausia sisteminė ekspozicija, sukėlus šį sutrikimą pavieniams gyvūnams, buvo du kartus didesnė už susidarančią vartojant rekomenduojamą paros dozę žmogui (800 mg).

Ankstyvuoju embrioniniu laikotarpiu celekoksibo gavusių gyvūnų embrionai žuvo ir iki implantacijos, ir po jos. Manoma, kad šis poveikis susijęs su prostaglandinų sintezės slopinimu.

Celekoksibo išsiskiria su žiurkių patelių pienu. Perinataliniais ir postnataliniais tyrimais su žiurkėmis nustatytas toksinis poveikis žiurkiukams.

Du metus trukusių toksinio poveikio tyrimų duomenimis, vartojant preparatą didelėmis dozėmis žiurkių patinams dažniau pasireiškė ne antinksčių kraujagyslių trombozės.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulėje yra:

laktozės monohidrato

natrio laurilsulfato

povidono K30

kroskarmeliozės natrio druskos

magnio stearato

Kapsulės dangale yra:

želatinos

titano dioksido (E171)

Rašalo sudėtyje yra:

šelako

propilenglikolio

geležies oksido (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Permatomos ar nepermatomos PVC/Aclar/aliuminio folijos lizdinės plokštelės.

Pakuotėje yra 10 arba 60 kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Pfizer Limited

Ramsgate Road

Sandwich

Kent CT13 9NJ

Jungtinė Karalystė

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/03/259/001-004

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2003 m. spalio 17 d./2008 m. spalio 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Onsenal 400 mg kietos kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje kapsulėje yra 400 mg celekoksibo.

Pagalbinės medžiagos: 99,6 mg laktozės monohidrato. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kieta kapsulė.

Baltos, nepermatomos kapsulės su dviem žalios spalvos žymėmis „7767“ ir „400“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Onsenal vartojamas mažinti adenomatozinių žarnyno polipų kiekį sergant šeimine adenomatozine polipoze (ŠAP) kartu su chirurginiu gydymu ir tolesniu endoskopiniu tyrimu (žr. 4.4 skyrių).

Nėra nustatyta, kad Onsenal, mažindamas polipų kiekį, sumažina ir žarnyno vėžio riziką (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Rekomenduojama gerti 400 mg kartus per parą, valgio metu (žr. 5.2 skyrių).

ŠAP sergančius pacientus, kurie vartoja celekoksibą, turi stebėti gydytojas. Didžiausia rekomenduojama paros dozė yra 800 mg.

Kepenų funkcijos sutrikimas. Pacientams, kurie serga vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (albuminų koncentracija serume 25-35 g/l), rekomenduojamą celekoksibo paros dozę reikia mažinti 50% (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius). Šiems pacientams didesnę nei 200 mg dozę reikia skirti atsargiai, nes gydymo patirties nėra.

Inkstų funkcijos sutrikimas. Pacientų, sergančių lengvu ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu, gydymo patirtis yra ribota, todėl jie celekoksibą turėtų vartoti atsargiai (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikai ir paaugliai. Celekoksibo vartojimo ŠAP sergantiems jaunesniems kaip 18 metų pacientams patirtis yra ribota ir remiasi vieninteliu su labai maža populiacija atlikto bandomojo tyrimo, kurio metu pacientai buvo gydyti ne didesnėmis kaip 16 mg/kg kūno svorio paros dozėmis (atitinka rekomenduojamą 800 mg paros dozę ŠAP sergantiems suaugusiems), duomenimis (žr. 5.1 skyrių).

Asmenys, kurių organizme CYP2C9 veikiamas metabolizmas yra silpnas. Jeigu remiantis genotipavimo duomenimis ar ankstesne gydymo kitokiais CYP2C9 substratais istorija (patirtimi) žinoma arba įtariama, kad paciento organizme CYP2C9 veikiamas metabolizmas yra silpnas, celekoksibą reikia vartoti atsargiai, nes yra didesnė nuo dozės priklausomo nepageidaujamo poveikio rizika.

Pacientų, turinčių CYP2C9*3 alelį, ir ypač tų, kurie turi CYP2C9*3*3 homozigotinį genotipą, organizmuose gali susidaryti didesnės celekoksibo koncentracijos nei tų, kurie dalyvavo klinikiniuose saugumo tyrimuose. Todėl gydant ŠAP sergančius pacientus, reikia atidžiai įvertinti didesnės

celekoksibo ekspozicijos riziką tiems pacientams, kurių organizme metabolizmas silpnas. Reikėtų apsvarstyti, ar gydymą pradėti mažesne doze (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi žmonės. Dozė senyviems pacientams, sergantiems ŠAP, nenustatyta. Šiems pacientams celekoksibą reikia vartoti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai (žr. 6.1 skyrių).
- Padidėjęs jautrumas sulfonamidams.
- Aktyvi pepsinė opa arba kraujavimas iš virškinimo trakto (VT).
- Astma, ūminis rinitas, nosies polipai, angioneurozinė edema, dilgėlinė arba kitos alerginės reakcijos po acetilsalicilo rūgšties arba kitų nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU), įskaitant selektyvius COX-2 (ciklooksigenazės-2) inhibitorius, vartojimo anamnezėje.
- Nėštumas ir kai galinti pastoti moteris nenaudoja veiksmingos kontracepcijos priemonės (žr. 4.5, 4.6 ir 5.3 skyrius).
- Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (albuminų koncentracija serume < 25 g/l arba Child-Pugh rodmuo ≥ 10) (C klasės).
- Inkstų nepakankamumas, kai nustatytas kreatinino klirensas < 30 ml/min.
- Uždegiminė žarnų liga.
- Stazinis širdies nepakankamumas (II-IV klasės pagal NYHA).
- Nustatyta išeminė širdies liga, periferinių arterijų liga ir (arba) smegenų kraujotakos liga.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Iki 6 mėnesių trukmės tyrimais nustatyta, kad gydant ŠAP celekoksibu, nei rizika susirgti virškinimo trakto ar kitos vietos vėžiu, nei chirurginio gydymo reikiamybė nesumažėja. Todėl ŠAP sergantiems pacientams įprastinio gydymo dėl kartu vartojamo celekoksibo keisti nereikia. Ypač svarbu neretinti įprastinių endoskopinių tyrimų ir neatidėlioti ŠAP chirurginio gydymo.

Virškinimo trakto sutrikimai

Celekoksibą vartojantiems pacientams kilo viršutinės virškinimo trakto dalies komplikacijų [virškinimo trakto prakiurimas, opos ar kraujavimai (POK)], kartais mirtinų. Preparatą rekomenduojama atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra didelė rizika, kad NVNU gali sukelti virškinimo trakto komplikacijų. Senyviems, vartojantiems kartu kitų NVNU ar acetilsalicilo rūgštį arba kuriems anksčiau pasireiškė virškinimo trakto liga, pavyzdžiui, išopėjimas ir kraujavimas iš VT.

Vartojant celekoksibą kartu su acetilsalicilo rūgštimi (net ir mažomis dozėmis) dar labiau padidėja nepageidaujamo poveikio (virškinimo trakto opų ar kitokių komplikacijų) virškinimo trakte rizika, ilgalaičiai klinikiniai tyrimai reikšmingų VT saugumo skirtumų, vartojant selektyvius COX-2 inhibitorius + acetilsalicilo rūgštį, palyginti su NVNU + acetilsalicilo rūgšties vartojimu, neparodė (žr. 5.1 skyrių). Reikia vengti celekoksibą vartoti kartu su NVNU, kurių sudėtyje nėra aspirino.

ŠAP sergantiems pacientams, kuriems buvo atlikta ileorektinė ar kapšelio ir išeinamosios angos anastomozė, galimas anastomozės išopėjimas. Jeigu atsirado anastomozės opa, pacientams negalima kartu vartoti antikoagulantų ar acetilsalicilo rūgšties.

Kraujo ir limfinės sistemos ir širdies bei kraujagyslių sistemos sutrikimai

Ilgalaikių placebo kontroliuojamųjų tyrimų duomenimis, 200 mg ir 400 mg celekoksibo dozė du kartus per parą vartojusiems asmenims, turėjusiems pavienių adenomatozinių polipų, palyginti su placebo, dažniau pasitaikė sunkių širdies ir kraujagyslių reiškinių, dažniausiai miokardo infarktas (žr. 5.1 skyrių).

APC tyrimo duomenimis, vartojant 400 mg celekoksibo dozė du kartus per parą, kardiovaskulinė rizika padidėjo (žr. 5.1 skyrių), taigi reikia reguliariai įvertinti ŠAP sergančių pacientų organizmo

atsaką į celekoksibą, kad būtų išvengta nebūtinės celekoksibo ekspozicijos ŠAP sergantiems pacientams, kuriems celekoksibas neveiksmingas (žr. 4.2, 4.3, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Pacientus, kuriems yra svarbių širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių (pvz., hipertenzija, hiperlipidemija, cukrinis diabetas, rūkymas), gydyti celekoksibu galima tik atidžiai apsvarsčius (žr. 5.1 skyrių).

Selektyvūs COX-2 inhibitoriai negali pakeisti acetilsalicilo rūgšties širdies ir kraujagyslių tromboembolinių ligų profilaktikai, nes nesukelia antitrombotinio poveikio. Taigi antitrombotinio gydymo nutraukti negalima (žr. 5.1 skyrių).

Kaip ir vartojant kitus prostaglandinų sintezės inhibitorius, celekoksibą geriantiems pacientams nustatytas skysčių kaupimasis ir edema. Todėl celekoksibą turi atsargiai vartoti asmenys, kuriems yra buvęs širdies nepakankamumas, kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas arba hipertenzija, ir tiems, kuriems jau yra edema dėl kitos priežasties, nes prostaglandinų slopinimas gali pabloginti inkstų funkciją ir paskatinti skysčių kaupimąsi. Atsargumo priemonių tai pat reikia laikytis diuretikais gydomiems ligoniams arba jei yra hipovolemijos pavojus dėl kitos priežasties.

Celekoksibas, kaip ir visi NVNU, gali skatinti hipertenzijos atsiradimą arba prieš pradedant gydymą buvusios hipertenzijos pasunkėjimą, abiem atvejais gali padažnėti kardiovaskuliniai reiškiniai. Dėl to pradėjus gydymą celekoksibu ir gydymo metu reikia atidžiai stebėti kraujospūdį.

Senyvus pacientus, sergančius lengvu ar vidutinio sunkumo širdies funkcijos sutrikimu, kurį reikia gydyti, būtina akylai stebėti ir tirti. Inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimų ir ypač širdies funkcijos sutrikimų tikimybė senyviems pacientams yra didesnė, dėl to jiems būtina tinkama medicininė priežiūra.

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimai

NVNU, įskaitant celekoksibas, gali sukelti toksinį poveikį inkstams. Celekoksibo klinikiniai tyrimai parodė, kad palyginamojo NVNU panašų poveikį inkstams. Didesnė toksinio poveikio inkstams rizika kyla pacientams, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu, širdies nepakankamumu, kepenų funkcijos sutrikimu ir senyviems pacientams. Tokius pacientus gydymo celekoksibu metu reikia atidžiai stebėti.

Lengvomis bei vidutinio sunkumo inkstų ir kepenų ligomis sergančių pacientų gydymo celekoksibu patirties maža, todėl juos gydyti reikia atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Jeigu gydymo metu pablogėja kurios nors anksčiau minėtos paciento organų sistemos funkcija, reikia imtis atitinkamų priemonių ir apsvarstyti, ar reikia nutraukti celekoksibo vartojimą.

Odos reakcijos

Su celekoksibo vartojimu susijusios labai retos sunkios, kartais mirtinos odos reakcijos, įskaitant eksfoliacinį dermatitą, Stivenso ir Džonsono sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę (žr. 4.8 skyrių). Gydymo pradžioje tokių reakcijų tikimybė pacientui didesnė: daugeliu atvejų reakcijos prasideda per pirmąjį gydymo mėnesį. Pacientams, vartojusiems celekoksibą, pasireiškė sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų (anafilaksija ir angioedema) (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems praeityje pasireiškė alergija sulfonamidams arba kuriems nors kitiems vaistiniams preparatams, yra didesnė sunkių odos reakcijų ar padidėjusio jautrumo reakcijų rizika (žr. 4.8 skyrių). Reikia nutraukti celekoksibo vartojimą vos tik pasireiškus pirmiesiems odos išbėrimo, gleivinės pažeidimo ar kitiems padidėjusio jautrumo požymiams.

Kiti sutrikimai

Pacientus, kurių organizme metabolizmas, veikiant CYP2C9 fermentui, yra silpnas, preparatu reikia gydyti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Celekoksibas gali slėpti karščiavimą ir kitus uždegimo požymius.

Pacientams, kartu vartojantiems varfariną, nustatyti sunkūs kraujavimo atvejai. Derinti gydymą celekoksibu ir varfarinu bei kitais geriamaisiais antikoaguliantais reikia atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Onsenal 400 mg kapsulių sudėtyje yra laktozės (99,6 mg). Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinaminė sąveika

Dauguma vaistų sąveikos tyrimų atlikta vartojant 200 mg celekoksibo dozę du kartus per parą (t. y. kaip gydant osteoartritą ar reumatoidinį artritą). Tačiau negalima paneigti, kad vartojant 400 mg dozę du kartus per parą, poveikis bus dar stipresnis.

Pacientams, kurie kartu vartoja varfariną ar kitus antikoaguliantus, reikia nuolat tirti kraujo krešėjimą, ypač pirmosiomis gydymo celekoksibu dienomis ir keičiant celekoksibo dozę, nes šiems pacientams yra didesnis kraujavimo komplikacijų pavojus. Pacientams, vartojantiems geriamuosius antikoaguliantus, reikia atidžiai sekti protrombino laiką INR. Pranešta, kad artritu sergantiems pacientams, kurie celekoksibą vartojo kartu su varfarinu, pasireiškė kraujavimas, susijęs su protrombino laiko ilgėjimu (daugiausia senyviams). Kai kurie iš jų mirė (žr. 4.4 skyrių).

NVNU gali slopinti diuretikų ir antihipertenzinių vaistinių preparatų poveikį. Kaip ir vartojant kitokių NVNU, kai kuriems ligoniams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (pvz., daug skysčių netekusiems ar senyviams pacientams), NVNU, įskaitant celekoksibą, vartojant kartu su AKF inhibitoriais ar angiotenzino II receptorių antagonistais, gresia didesnė ūminio inkstų nepakankamumo, dažniausiai praeinančio savaime, rizika. Todėl minėtus preparatus vartoti kartu reikia atsargiai, ypač senyviams asmenims. Pacientas turi vartoti pakankamai skysčių, būtina nuolat tikrinti jų inkstų funkciją pradėjus kartu vartoti minėtus preparatus ir reguliariai tikrinti tęsiant gydymą.

28 dienų klinikinio tyrimo su pacientais, sergančiais I ar II stadijos lizinopriiliu kontroliuojama hipertenzija, duomenimis, vartojant 200 mg celekoksibo dozę du kartus per parą ir 24 valandas ambulatoriškai stebint kraujospūdį, kliniškai reikšmingo vidutinio paros sistolinio ar diastolinio kraujospūdžio padidėjimo, palyginti su placebo sukeliamu, nenustatyta. Nustatyta, kad 48% pacientų, kurie vartojo 200 mg celekoksibo dozę du kartus per parą, paskutinio apsilankymo metu nereagavo į lizinoprilį (atsižvelgiant į rankoje išmatuotą > 90 mm Hg diastolinį kraujospūdį arba rankoje išmatuotą diastolinio kraujospūdžio padidėjimą > 10%, palyginti su buvusiu prieš pradedant gydymą), palyginti su 27% placebo vartojusių pacientų. Šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas.

Manoma, kad kartu su NVNU vartojamų ciklosporino D darinių arba takrolimuzo nefrotoksinis poveikis sustiprėja. Jeigu celekoksibas vartojamas kartu su minėtais preparatais, reikia nuolat tirti inkstų veiklą.

Celekoksibą galima vartoti kartu su mažomis acetilsalicilo rūgšties dozėmis, tačiau celekoksibo negalima vartoti vietoj acetilsalicilo rūgšties širdies ir kraujagyslių ligų profilaktikai. Virškinimo trakto opų ir virškinimo trakto sutrikimų pasireiškė dažniau, vartojant celekoksibą, kaip ir kitus NVNU, kartu su mažomis acetilsalicilo rūgšties dozėmis nei vartojant jį atskirai (žr. 5.1 skyrių).

Farmakokinetinė sąveika

Celekoksibo poveikis kitiems preparatams

Celekoksibas silpnai slopina CYP2D6. Gydymo celekoksibu metu, vidutinė CYP2D6 substrato dekstrometorfano koncentracija plazmoje padidėjo 136%. Vartojant vaistinius preparatus, kurie yra šio fermento substratai, kartu su celekoksibu gali padidėti jų koncentracija. CYP2D6 metabolizuoja antidepresantus (triciklius ir SSRI), neuroleptikus, antiaritmines medžiagas ir kt. Individualiai dozuojamų CYP2D6 substratų dozę gali prireikti sumažinti, pradedant gydymą celekoksibu, arba jų dozę padidinti, kai gydymas celekoksibu nutraukiamas.

Tyrimuose *in vitro* nustatyta, kad celekoksibas gali daryti slopinamąjį poveikį metaboliniams procesams, kuriuos katalizuoja CYP2C19. Šio *in vitro* nustatyto reiškinio klinikinė reikšmė nežinoma. CYP2C19 dalyvauja metabolizuojant tokius preparatus kaip diazepamą, citalopramą ir imipraminą.

Sąveikos tyrimo duomenimis, celekoksibas nedaro kliniškai reikšmingo poveikio geriamųjų kontraceptikų farmakokinetikai (1 mg noretisterono/35 mikrogramų etinilestradiolio).

Celekoksibas kliniškai reikšmingai neveikia tolbutamido (CYP2C9 substratas) ar glibenklamido farmakokinetikos.

Celekoksibas nedaro statistiškai reikšmingo poveikio metotreksato (vartojant dozes reumatinėms ligoms gydyti) farmakokinetikai (klirensui iš plazmos ar pro inkstus) pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu, organizme. Vis dėlto reikia apgalvotai stebėti, ar nepasireiškia su metotreksato vartojimu susijęs toksinis poveikis, šiuos abu vaistinius preparatus vartojant kartu.

Sveikiems asmenims, skiriant celekoksibo 200 mg du kartus per parą kartu su 450 mg ličio du kartus per parą, ličio C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai vidutiniškai 16% ir 18%. Todėl ličiu gydomus pacientus, kurie pradeda vartoti celekoksibą arba nutraukia jo vartojimą, reikia atidžiai stebėti.

Kitų vaistinių preparatų poveikis celekoksibui

Asmenims, kurių organizme metabolizmas, veikiant CYP2C9, yra silpnas ir būna didesnė sisteminė celekoksibo ekspozicija, vartojant kartu CYP2C9 inhibitorių (pvz., flukonazolo, amjodarono), celekoksibo ekspozicija gali dar padidėti. Reikia vengti tokiu vaistinių preparatų deriniu gydyti pacientus, kurių organizme metabolizmas, veikiant CYP2C9, yra silpnas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Celekoksibą daugiausia metabolizuoja CYP2C9, todėl pacientams, kurie gydomi flukanazolu, reikia vartoti pusę rekomenduojamos jo dozės. Išgėrus vienkartinę 200 mg celekoksibo dozę ir vieną kartą per parą 200 mg flukanazolo, stipraus CYP2C9 inhibitoriaus, celekoksibo C_{max} vidutiniškai padidėja 60%, o AUC — 130% (panašūs tyrimai su amjodaronu ar kitokiais CYP2C9 inhibitoriais neatlikti). Kartu su celekoksibu vartojant CYP2C9 induktorių, pvz., rifampiciną, karbamazepiną ir barbitūratų, gali sumažėti celekoksibo koncentracija kraujo plazmoje.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Klinikinių duomenų apie celekoksibo vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimų su gyvūnais (žiurkėmis ir triušiais) duomenimis, preparatas daro toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 4.3 ir 5.3 skyrius). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Celekoksibas, kaip ir kiti prostaglandinų gamybą slopinantys vaistiniai preparatai, paskutinį nėštumo trimestrą gali sukelti gimdos inertiškumą ir priešlaikinį arterinio latako užakimą. Celekoksibo negalima vartoti nei nėščioms, nei galinčioms pastoti moterims, kurios nesinaudoja veiksmingomis kontracepcijos priemonėmis (žr. 4.3 skyrių). Jeigu moteris pastoja, celekoksibo vartojimą reikia nutraukti.

Celekoksibo prasiskverbia į žiurkių pieną, kuriame atsiranda koncentracija, panaši į tą, kuri būna plazmoje. Nedideliu skaičiumi žindyvių vartojant celekoksibą, į motinos pieną prasiskverbė labai mažai vaistinio preparato. Celekoksibą vartojančioms moterims žindyti negalima.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau, jei vartojant celekoksibą, svaigsta galva, pasireiškia galvos sukimasis ar somnolencija, pacientai neturi vairuoti automobilio ar valdyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos 1-ojoje lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį atspindi toliau nurodytą šaltinių duomenis.

- Nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė dažniau kaip 0,01% osteoartritu ir reumatoidiniu artritu sergančių pacientų ir dažniau nei placebo vartojusiems pacientams 12 placebo ir (arba) aktyviai kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu, ne ilgiau kaip 12 savaičių vartojant 100 - 800 mg celekoksibo paros dozes. Be to, papildomų tyrimų, kurių metu buvo vartojamas lyginamasis neselektyvus NVNU, metu maždaug 7400 artritu sergančių pacientų vartojo ne didesnes kaip 800 mg celekoksibo paros dozes, įskaitant maždaug 2300 pacientų, kurie buvo gydyti vienerius metus ar ilgiau. papildomų tyrimų metu stebėtos nepageidaujamos reakcijos atitiko pasireiškusias osteoartritu ir reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kurios išvardytos 1-ojoje lentelėje.
- Savanoriški pranešimai apie nepageidaujamas reakcijas saugumo stebėjimo tyrimo po vaistinio preparato patekimo į rinką metu laikotarpiu, per kurį celekoksibą vartojo > 70 milijonų pacientų (įvairias dozes, įvairų laiką ir pagal įvairias indikacijas). Kadangi ne apie visas nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą buvo pranešta RTT ir ne visos įtrauktos į saugumo duomenų bazę, todėl šių reakcijų dažnio patikimai nustatyti negalima.

1 LENTELĖ	Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)	Nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$)	Reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$)	Dažnis nežinomas (Pasireiškė po vaistinio preparato patekimo į rinką)¹
Infekcijos ir infestacijos	Sinusitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo takų infekcija			
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Anemija	Leukopenija, trombocitopenija	Pancitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	Alergijos pasunkėjimas			Sunkios alerginės reakcijos, anafilaksinis šokas, anafilaksija
Psichikos sutrikimai	Nemiga	Nerimas, depresija, nuovargis	Sumišimas	Haliucinacijos
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Hiperkelemija		
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos svaigimas, hipertoniya	Parestezija, somnia	Ataksija, skonio pojūčio pokyčiai	Galvos skausmas, epilepsijos pasunkėjimas, aseptinis meningitas, skonio pojūčio nebuvimas, uoslės išnykimas, mirtinas intrakranijinis kraujavimas
Akių sutrikimai		Miglotas matymas		Konjunktyvitas, kraujavimas į akį, tinklainės arterijos ar venos užsikimšimas
Ausų ir labirintų sutrikimai		Spengimas ausyse		Klausos susilpnėjimas
Širdies sutrikimai		Širdies nepakankamumas, palpitacija, tachikardija	Miokardo infarktas ²	Aritmija

Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija, hipertenzijos pasunkėjimas		Paraudimas, angitas, plaučių embolija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Faringitas, rinitas, kosulys	Dusulys		Bronchų spazmas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija, dujų kaupimasis virškinimo trakte	Vidurių užkietėjimas, atsirūgimas, gastritas, stomatitas, vėmimas, virškinimo trakto uždegimo pasunkėjimas	Dvylikapirštės žarnos, skrandžio, stemplės, žarnų ir gaubtinės žarnos išopėjimas, disfagija, žarnos perforacija, ezofagitas, melena, pankreatitas	Pykinimas, ūminis pankreatitas, kraujavimas iš virškinimo trakto, kolitas/kolito pasunkėjimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Kepenų funkcijos sutrikimas, AST ir ALT kiekio padidėjimas	Kepenų fermentų suaktyvėjimas	Hepatitas, kepenų nepakankamumas, gelta
Odos ir poodinio audinio sutrikimas	Išbėrimas, niežulys	Dilgėlinė	Alopecija, jautrumo šviesai padidėjimas	Kraujavimas iš nosies, pūslinis išbėrimas, eksfoliacinis dermatitas, daugiaformė eritema, Stivenso ir Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, angioneurozinė edema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Kojų mėšlungis		Artralgija, miozitas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Kreatinino padaugėjimas, kraujo šlapalo azoto padaugėjimas		Ūminis inkstų nepakankamumas, intersticinis nefritas, hiponatremija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai				Mėnesinių sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Į gripo panašūs simptomai, periferinė edema/skysčių kaupimasis			Krūtinės skausmas

¹ Savanoriški pranešimai apie nepageidaujamą reakciją į vaistinį preparatą į saugumo stebėjimo duomenų bazę laikotarpiu, per kurį celekoksibą vartojo > 70 milijonų pacientų (įvairias dozes, įvairų laiką ir pagal įvairias indikacijas). Dėl to šių nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą dažnio patikimai nustatyti neįmanoma. Išvardytos tik tos po vaistinio preparato patekimo į rinką pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, kurių nepasireiškė artrito tyrimų (1 lentelė) ar polipų profilaktikos tyrimų (2 lentelė) metu.

² 20 placebo kontroliuojamųjų tyrimų, kurie truko nuo ilgiau kaip 2 savaites iki vienerių metų ir kuriuose dalyvavo OA ir RA sergantys pacientai, jungtinės duomenų analizės duomenimis, pacientams, kurie vartojo 200 ar 400 mg

celekoksibo paros dozę, palyginti su placebo, miokardo infarkto atvejų 1 000-čiui pacientų nustatyta 0,7 atvejais daugiau (reti), o insultų perviršio nenumatyta.

2-ojoje lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį išvardytos papildomos nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė dažniau nei vartojant placebo asmenims, vartojusiems 400-800 mg celekoksibo paros dozę ilgalaikių polipų profilaktikos tyrimų, kurie truko iki 3 metų, metu (APC ir PreSAP tyrimai, žr. 5.1 skyriuje skyrelį „Kardiovaskulinio saugumo ilgalaikis tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems diagnozuota pavienių adenomatozinių polipų“).

2 LENTELĖ	Labai dažni ($\geq 1/10$)	Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)	Nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$)
Infekcijos ir infestacijos		Ausų infekcija, grybelių sukelta infekcija (visų pirma grybelių sukelta nesisteminė infekcija)	<i>Helicobacter</i> sukelta infekcija, juostinė pūslelinė, rožė, žaizdos infekcija, dantenų infekcija, labirintitas, bakterijų sukelta infekcinė liga
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)			Lipoma
Psichikos sutrikimai			Miego sutrikimas
Nervų sistemos sutrikimai			Smegenų infarktas
Akių sutrikimai			Stiklakūnio drumstys, junginės kraujavimas
Ausų ir labirintų sutrikimai			Klausos susilpnėjimas
Širdies sutrikimai		Krūtinės angina, miokardo infarktas	Nestabilioji angina, aortos vožtuvų nepakankamumas, vainikinių arterijų aterosklerozė, sinusinė bradikardija, skilvelių hipertrofija
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija *		Giliųjų venų trombozė, hematoma
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Dusulys	Balso sutrikimas
Virškinimo trakto sutrikimas	Viduriavimas *	Pykinimas, gastroezofaginio reflukso liga, divertikulas, vėmimas*, disfagija, dirglios žarnos sindromas	Kraujavimas iš hemorojaus, dažna peristaltika, burnos išopėjimas, stomatitas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			Alerginis dermatitas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Raumenų spazmai	Sausgyslės makšties arba sąnarinės kapsulės mazgas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Inkstų akmenligė, kreatinino padaugėjimas kraujyje	Šlapinimasis naktį

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		Gerybinė prostatos hiperplazija, prostatitas, specifinio prostatos antigeno padaugėjimas	Kraujavimas iš makšties, krūtų jautrumas, skausmingos mėnesinės, kiaušidžių cista, menopauzės simptomai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Edema	
Tyrimai		Kūno svorio padidėjimas	Kalio, natrio, hemoglobino koncentracijos padidėjimas kraujyje. Hematokrito rodmenų sumažėjimas, testosterono koncentracijos sumažėjimas kraujyje.
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			Pėdos lūžis, apatinės galūnės lūžis, epikondilitas, sausgyslės plyšimas, lūžis
* Hipertenzija, vėmimas ir viduriavimas yra išvardyti 2-ojoje lentelėje, nes jie pasireiškė dažniau šių tyrimų, trukusių 3 metus, palyginti su 1-ąją lentele, kurioje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios 12 savaičių trukusių tyrimų metu.			

Galutiniais APC tyrimo, kurio metu pacientai 3 metus buvo gydyti 800 mg celekoksibo paros doze, duomenimis (pripažintais), miokardo infarkto atvejų 1000-čiui pacientų nustatyta 11 atvejų (dažni) daugiau, o insulto 5 atvejais daugiau 1000-čiui pacientų (nedazni, insulto tipas nediferencijuotas).

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų duomenų apie perdozavimą nėra. Sveikiems asmenims, kurie suvartojo vienkartinę iki 1200 mg dozę ir devynias dienas vartojo kartotines iki 1200 mg dozes du kartus per parą, akivaizdžių nepageidaujamų reiškinių nepasireiškė. Įtarus, kad preparato perdozuota, reikia pradėti palaikomąjį gydymą, pvz., plauti skrandį, stebėti paciento būklę ir, jeigu reikia, skirti simptominį gydymą. Manoma, kad dialize šalinti preparatą iš organizmo neveiksminga, nes daug jo jungiasi su kraujo baltymais.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai, ATC kodas – L01XX33.

Celekoksibas yra pirazolas su pakeista diarilo grupe, kurio cheminė struktūra panaši į kitus nearilaminus sulfonamidus (pvz., tiazidus, furozemidą), bet skiriasi nuo arilaminų sulfonamidų (pvz., sulfametoksazolio ir kitų sulfonamidinių antibiotikų).

Celekoksibas yra geriamasis selektyvus ciklooksigenazės-2 (COX-2) inhibitorius. Tiriant sveikus savanorius, kurie vartojo 400 mg vaistinio preparato du kartus per parą (ŠAP gydomoji dozė), statistiškai reikšmingo COX-1 (ištyrus tromboksano B₂ [TxB₂] susidarymo slopinimą *ex vivo*) slopinimo nenustatyta.

Ciklooksigenazė yra atsakinga už prostaglandinų gamybą. Nustatytos dvi izoformos: COX-1 ir COX-2. COX-2 yra fermento izoforma, kurią sužadina uždegimą stimuliuojantys veiksniai ir manoma, kad ji labiausiai skatina skausmo, uždegimo ir karščiavimo mediatorių (prostaglandinų) sintezę. Padidėjęs COX-2 kiekis nustatytas daugelyje ikivėžinių pažeidimų (pvz., adenomatoziniuose gaubtinių ir tiesiosios žarnos polipuose) ir vėžio apimtame epitelyje. Šeiminė adenomatozinė polipozė

(ŠAP) yra paveldima liga, kurią sukelia auglio slopinamojo geno, adenomatozinio polipozės *coli* (APC) geno, autosominis dominantinis sutrikimas. Kai yra APC mutacija, polipuose smarkiai padaugėja COX-2. Negydant, gaubtinėje ar tiesiojoje žarnose polipų daugėja, jie didėja, o tai lemia šimtaprocentinę tikimybę, kad susiformuos gaubtinės ar tiesiosios žarnos vėžys. Be to, COX-2 dalyvauja vykstant ovuliacijai, implantacijai ir užsidarant arteriniam latakui, reguliuojant inkstų ir centrinės nervų sistemos veiklą (sužadinant karščiavimą, suvokiant skausmą ir pažinimo procese). Tikėtina, kad ji gali dalyvauti ir gyjant opoms. COX-2 randama audinyje aplink žmogaus skrandžio opą, tačiau jos reikšmė skrandžio opos gijimui nenustatyta.

Skirtingas NVNU slopinančių COX-1 ir selektyvių COX-2 inhibitorių poveikis trombocitų agregacijai gali būti kliniškai reikšmingas pacientams, kuriems yra trombembolinių komplikacijų pavojus. COX-2 inhibitoriai mažina sisteminio (taigi galimai ir endotelinio) prostaciklino susidarymą ir nesukelia poveikio trombocitų tromboksanui.

Vartojant dideles celekoksibo dozes, nustatyta poveikio Tx_B_2 susidarymui priklausomybė nuo dozės. Tačiau, sveikų savanorių mažų kartotinių dozių (600 mg du kartus per parą) tyrimų duomenimis, kaip ir vartojant placebo, poveikio trombocitų agregacijai ir kraujavimo laikui nepasireiškė.

Eksperimentų duomenimis, celekoksibo veikimo būdas, kuris priverčia auglį išnykti, gali būti susijęs su apoptozės sužadinimu ir angiogenezės slopinimu. COX-2 slopinimas gali daryti įtaką auglio kitimui, kuris nesusijęs su uždegimu.

Celekoksibas slopina auglio susidarymą ikiklinikiniuose gaubtinės žarnos vėžio modeliuose, kuriuose yra labai padaugėję COX-2, sukeliamuose cheminiu būdu (AOM žiurkių modelis) ar vykstant genetinei mutacijai (MIN pelių modelis).

Nustatyta, kad celekoksibas mažina adenomatozinių gaubtinės ir tiesiosios žarnos polipų kiekį ir dydį. Klinikiniame atsitiktinių imčių dvigubai aklame placebo kontroliuojamajame tyrime dalyvavo 83 ŠAP sergantys pacientai. 58 tiriamiesiems buvo pašalinta dalis arba visa gaubtinė žarna, 25 pacientams gaubtinė žarna neliesta. 13 ligonių buvo nustatytas mažėjančios ŠAP fenotipas. Po šešių mėnesių celekoksibo vartojimo (400 mg du kartus per parą) gaubtinės ir tiesiosios žarnos polipų kiekis vidutiniškai sumažėjo 28% ($SD \pm 24\%$), palyginti su placebo, skirtumas statistiškai reikšmingas (vidurkis 5%, $SD \pm 16\%$). Palyginti su placebo, smarkiai sumažėjo ir dvylikapirštės žarnos adenomos plotas (14,5% vartojant celekoksibo 400 mg du kartus per parą ir 1,4% vartojant placebo), bet skirtumas nėra statistiškai reikšmingas.

Bandomasis tyrimas su pacientais, kuriems diagnozuota jaunatvinė (juvenilinė) ŠAP. Iš viso 18 10 - 14 metų vaikų, kurie turėjo teigiamą ŠAP genotipą ar fenotipą, buvo gydyti 4 mg/kg kūno svorio celekoksibo paros doze (4 pacientai, palyginti su 2 pacientais, vartojusiais placebo), 8 mg/kg kūno svorio celekoksibo paros doze (4 pacientai, palyginti su 2 pacientais, vartojusiais placebo) arba 16 mg/kg kūno svorio celekoksibo paros doze (4 pacientai, palyginti su 2 pacientais, vartojusiais placebo). Duomenys rodo statistiškai reikšmingą polipų sumažėjimą visose celekoksibu gydomose grupėse, palyginti su atitinkamomis placebo vartojančiomis grupėmis. Didžiausias sumažėjimas pasireiškė pacientams, kurie vartojo 16 mg/kg kūno svorio celekoksibo dozę, kuri atitinka rekomenduojamą 800 mg paros dozę suaugusiųjų ŠAP gydyti. Saugumo duomenis atidžiai peržiūrėjo duomenų saugumo stebėjimo komitetas (angl. *Data Safety Monitoring Committee*) ir patvirtino, kad 16 mg/kg kūno svorio celekoksibo dozę saugu rekomenduoti tolimesniems tyrimams su jaunatvine (juveniline) ŠAP sergančiais pacientais.

Celekoksibo ekspozicijos ilgalaikis kardiovaskulinis toksiškumas vaikams neįvertintas ir nežinoma, ar ilgalaikė rizika gali būti panaši į stebėtą celekoksibą ar kitokius selektyvius COX-2 inhibitorius ar neselektyvius NVNU vartojantiems suaugusiems žmonėms (apie kardiovaskulinį poveikį žr. 4.4 skyriuje).

Kardiovaskulinio saugumo ilgalaikis tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems diagnozuota pavienių adenomatozinių polipų. Buvo atlikti du celekoksibo tyrimai su asmenimis, kuriems

diagnozuota pavienių adenomatozinių polipų, t. y. APC (angl., *Adenoma Prevention with Celecoxib* – adenomų profilaktikos celekoksibu) ir PreSAP (angl., *Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps* – savaiminių adenomatozinių polipų profilaktikos) tyrimai. APC tyrimo duomenimis, vartojant celekoksibą, palyginti su placebo, nustatytas jungtinės vertinamosios baigties (pripažintos), t. y. kardiovaskulinės mirties, miokardo infarkto ar smegenų insulto, dažnio nuo dozės dydžio priklausomas padidėjimas per 3 gydymo metus. PreSAP tyrimas tokios pat vertinamosios baigties metu statistiškai reikšmingo rizikos padidėjimo neparodė.

APC tyrimo duomenimis, jungtinės vertinamosios baigties (pripažintos), t. y. kardiovaskulinės mirties, miokardo infarkto ar insulto, santykinė rizika, palyginti su placebo, buvo 3,4 (95% PI 1,4-8,5), vartojant 400 mg celekoksibo dozę du kartus per parą, ir 2,8 (95% PI 1,1-7,2), vartojant 200 mg celekoksibo dozę du kartus per parą. Šios jungtinės vertinamosios baigties bendras dažnis per 3 metus buvo atitinkamai 3% (20 iš 671 asmenų) ir 2,5% (17 iš 685 asmenų), palyginti su 0,9% (6 iš 679 asmenų) placebo grupė. Padidėjimą abiejose celekoksibo vartojimo grupėse, palyginti su placebo grupe, daugiausiai lėmė miokardo infarkto padažnėjimas.

PreSAP tyrimo duomenimis, jungtinės vertinamosios baigties (pripažintos) santykinė rizika, vartojant 400 mg celekoksibo dozę vieną kartą per parą, buvo 1,2 (95% PI 0,6-2,4), palyginti su placebo grupe. Šios jungtinės vertinamosios baigties bendras dažnis per 3 metus buvo atitinkamai 2,3% (21 iš 933 asmenų) ir 1,9% (12 iš 628 asmenų). Vartojant 400 mg celekoksibo dozę vieną kartą per parą, miokardo infarkto (pripažinto) dažnis buvo 1% (9 iš 933 asmenų), vartojant placebo, – 0,6% (4 iš 628 asmenų).

Trečiojo ilgalaikio ADAPT (angl., *The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial* – Alzheimerio ligos prieš uždegiminės profilaktikos tyrimas) tyrimo duomenys reikšmingo kardiovaskulinės rizikos padidėjimo, vartojant 200 mg celekoksibo dozę du kartus per parą, palyginti su placebo, neparodė. Panašios jungtinės vertinamosios baigties (KV mirtis, MI, insultas) santykinė rizika, vartojant 200 mg celekoksibo dozę du kartus per parą, buvo 1,14 (95% PI 0,61-2,12), palyginti su placebo grupe. Miokardo infarkto dažnis, vartojant 200 mg celekoksibo dozę du kartus per parą, buvo 1,1% (8 iš 717 pacientų) ir 1,2% (13 iš 1070 pacientų), vartojant placebo.

Kontroliuojamųjų atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų jungtinės analizės duomenys rodo, kad kardiovaskulinė rizika gali būti susijusi su celekoksibu, palyginti su placebo, vartojimu, nes nustatyti nuo celekoksibo dozės priklausomi rizikos skirtumai.

Šis vaistinis preparatas registruotas „išimtinėmis sąlygomis“.

Tai reiškia, kad dėl ligos retumo nebuvo įmanoma gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra (EMA) kasmet peržiūrės visą naujai gautą informaciją ir, jei reikės, atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Celekoksibas gerai absorbuojamas ir didžiausia koncentracija plazmoje susidaro maždaug po 2-3 valandų. Vartojant preparatą su maistu (labai riebiu) absorbcija sulėtėja maždaug viena valanda, o bendroji absorbcija (AUC) padidėja nuo 10% iki 20%.

Daugiausia celekoksibo eliminuojama metabolizmo metu. Mažiau nei 1% preparato išsiskiria su šlapimu nepakitusio. Įvairių asmenų organizme celekoksibo ekspozicija gali skirtis maždaug 10 kartų. Terapinėmis dozėmis vartojamo celekoksibo farmakokinetika nėra vienareikšmiai susijusi su doze ir laiku. Maždaug 97% preparato jungiasi su plazmos baltymais, labiausiai celekoksibas jungiasi ne su eritrocitais. Pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 18-12 valandų. Pusiausvyrinė koncentracija plazmoje susidaro po 5 gydymo dienų. Tik nepakitęs vaistas pasižymi farmakologiniu veiklumu. Pagrindinių kraujyje cirkuliuojančių metabolitų poveikis COX-1 ir COX-2 nenustatytas.

Daugiausia celekoksibo metabolizuojama, veikiant citochromo P450 CYP2C9. Žmogaus kraujo plazmoje nustatyti trys metabolitai, kurie neslopina CYP-1 ar CYP-2, t. y. pirminis alkoholis, atitinkanti karboksirūgštis ir šios rūgšties junginys su gliukuronidu. Asmenų, kuriems būdingas

genetinis polimorfizmas, organizme citochromo P450 CYP2C9 aktyvumas yra mažesnis, o tai lemia fermentų aktyvumo sumažėjimą, pavyzdžiui, homozigotinę CYP2C9*3 polimorfizmą.

Farmakokinetikos tyrimo, kurio metu sveiki savanoriai, turintys CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 arba CYP2C9*3/*3 genotipą, vieną kartą per parą vartojo 200 mg celekoksibo dozę, duomenimis, vidutiniai celekoksibo C_{max} ir AUC₀₋₂₄ 7-tą parą buvo atitinkamai maždaug 4 ir 7 kartus didesni asmenų, turinčių CYP2C9*3/*3 genotipą, palyginti su turinčių kitoki genotipą. Trijų vienkartinės dozės tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 5 asmenys, turintys CYP2C9*3/*3 genotipą, duomenimis, AUC₀₋₂₄ po vienkartinės dozės padidėjo maždaug 3 kartus, palyginti su asmenų, kurių organizme metabolizmas normalus. Nustatyta, kad homozigotinio *3/*3 genotipo dažnis įvairiose etinėse grupėse yra 0,3-1%.

Jeigu remiantis ankstesne paciento istorija arba kitokių CYP2C9 substratų vartojimo patirtimi nustatyta arba įtariama, kad paciento organizme CYP2C9 veikiamas metabolizmas yra silpnas, celekoksibą reikia vartoti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Tiriant juodosios rasės amerikiečius ir baltosios rasės žmones, kliniškai reikšmingų celekoksibo farmakokinetikos parametrų skirtumų nenustatyta. Senyvų moterų (> 65 metų) organizme celekoksibo koncentracija padidėja maždaug 100%.

Esant lengvam kepenų veiklos sutrikimui, celekoksibo C_{max} padidėja vidutiniškai 53% ir AUC 26%, palyginti su normalia kepenų veikla, o esant vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimui, kai vartojama 200 mg per parą, atitinkamai 41% ir 146%. Sergant lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimu, metabolizmo pajėgumas geriausiai koreliuoja su plazmos albuminų koncentracija. Pacientams, kurie serga ŠAP ir vidutinio sunkumo kepenų sutrikimu (albuminų koncentracija serume – 25-35 g/l), rekomenduojamą vaisto dozę reikia sumažinti 50%. Sunkiu kepenų veiklos sutrikimu (albuminų serume < 25 g/l) sergančių pacientų tyrimai neatlikti, šios grupės pacientams celekoksibą vartoti draudžiama.

Kokia yra celekoksibo farmakokinetika sergant inkstų veiklos sutrikimu netirta, bet ji neturėtų labai pakisti, nes celekoksibas eliminuojamas daugiausia metabolizmo kepenyse būdu. Kaip dozuoti celekoksibą pacientams, sergantiems inkstų veiklos sutrikimu, patirties maža, todėl preparatą reikia vartoti atsargiai, o sunkiu inkstų veiklos sutrikimu sergantiems ligoniams jo iš viso vartoti negalima.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastinių toksinio poveikio embrionui ir vaisiui tyrimų duomenimis, žiurkių palikuonims susiformavo su vaisto doze susijusių diafragmos išvaržų, o triušių – širdies ir kraujagyslių sistemos anomalijų, kai laisvojo celekoksibo ekspozicija buvo maždaug 3 kartus (žiurkėms) ir 2 kartus (triušiams) didesnė, nei susidaro žmogaus, vartojančio rekomenduojamą dozę (800 mg), organizme. Diafragmos išvaržų nustatyta ir atliekant perinatalinio (įskaitant ir organogenezės laikotarpį) bei postnatalinio toksiškumo tyrimus su žiurkėmis. Minėtame tyrime mažiausia sisteminė ekspozicija, sukėjusi šį sutrikimą pavieniams gyvūnams, buvo du kartus didesnė už susidarančią vartojant rekomenduojamą paros dozę žmogui (800 mg).

Ankstyvuju embrioniniu laikotarpiu celekoksibo gavusių gyvūnų embrionai žuvo ir iki implantacijos, ir po jos. Manoma, kad šis poveikis susijęs su prostaglandinų sintezės slopinimu.

Celekoksibo išsiskiria su žiurkių patelių pienu. Perinataliniais ir postnataliniais tyrimais su žiurkėmis nustatytas toksinis poveikis žiurkiukams.

Du metus trukusių toksinio poveikio tyrimų duomenimis, vartojant preparatą didelėmis dozėmis žiurkių patinams dažniau pasireiškė ne antinksčių kraujagyslių trombozės.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulėje yra:

laktozės monohidrato

natrio laurilsulfato

povidono K30

kroskarmeliozės natrio druskos

magnio stearato

Kapsulės dangale yra:

želatinos

titano dioksido (E171)

Rašalo sudėtyje yra:

šelako

propilenglikolio

geležies oksido (E172)

brilantinio mëllo FCF (E133)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebûtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatûroje.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Nepermatomos PVC/aliuminio folijos lizdinės plokštelės.

Pakuotėje yra 10 arba 60 kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Pfizer Limited

Ramsgate Road

Sandwich

Kent CT13 9NJ

Jungtinė Karalystė

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/03/259/005-006

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2003 m. spalio mėn. 17 d./2008 m. spalio 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

II PRIEDAS

**A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ
SERIJŲ ISLEIDIMĄ**

B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

**C. SPECIFINIAI SĄPAREIGOJIMAI RINKODAROS TEISĖS
TURĖTOJUI**

A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

- **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

Receptinis vaistinis preparatas.

- **SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

Nebūtini.

- **KITOS SĄLYGOS**

Farmakologinio budrumo sistema

Prieš vaistinio preparato patekimą į rinką ir vaistinio preparato buvimo rinkoje metu rinkodaros teisės turėtojas privalo užtikrinti, kad veiktų farmakologinio budrumo sistema, aprašyta rinkodaros pažymėjimo paraiškos 1.8.1 modulyje 2.0 versijoje.

Rizikos valdymo planas

Rinkodaros teisės turėtojas įsipareigoja atlikti tyrimus ir papildomą farmakologinio budrumo veiklą, nurodytą farmakologinio budrumo plane, kaip numatyta rizikos valdymo plano (RVP) 2005 m. vasario mėn. 28 d. versijoje, pateiktoje Rinkodaros teisės paraiškos modulyje 1.8.2 ir bet kokiuose tolimesniuose RVP atnaujinimuose, suderintuose su Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetu (ŽVK).

Remiantis ŽVK gairėmis „Dėl žmonėms skirtų vaistinių preparatų Rizikos valdymo sistemų“, atnaujintas RVP turi būti pateiktas vienu metu su sekančiu vaistinio preparato periodiškai atnaujinamu saugumo protokolu (PASP).

Be to, atnaujintas RVP turi būti pateikiamas:

- Gavus duomenų, kurie gali įtakoti esamą saugumo specifikaciją, farmakologinio budrumo planą arba rizikos mažinimo veiklą.
- Per 60 dienų pasiekus svarbius farmakologinio budrumo arba riziką mažinančius veiklos etapus.
- Pareikalavus Europos vaistų agentūrai (EMA).

PASP

RTT ir toliau kasmet pateiks periodines atnaujinamas saugumo atsakaitas (PASP).

C. SPECIFINIAI ĮSIPAREIGOJIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

Rinkodaros teisės turėtojas per nustatytą laikotarpį turi baigti žemiau nurodytą tyrimų programą kasmetiniam preparato naudos ir rizikos santykio įvertinimui.

Klinikiniai aspektai

RTT anksčiau įsipareigojo atlikti III fazės placebo kontroliuojamąjį celekoksibo tyrimą su teigiamo genotipo asmenimis, sergančiais šeimine adenomatozine polipoze (CHIP tyrimas, protokolas A3191193), kad būtų sukaupta daugiau veiksmingumo ir saugumo duomenų.

RTT pateiks informaciją apie tolimesnę CHIP tyrimo eigą, įskaitant saugumo duomenų atnaujinimą, aštuntą kasmetinę peržiūrą, ir pateiks išsamią užbaigto tyrimo ataskaitą, kai tik bus gauta. Ataskaitoje apie tyrimo eigą bus visa informacija apie pastangas per metus įtraukti numatytą naujų tiriamųjų skaičių: tikimasi skaičiaus padidėjimo iki 30 pacientų per metus.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

Išorinė kartono dėžutė – 200 mg kietos kapsulės (permatomos, nepermatomos lizdinės plokštelės)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Onsenal 200 mg kietos kapsulės
Celekoksibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje kapsulėje yra 200 mg celekoksibo

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Laktozė
Išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 kietų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki {MMMM/mm}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/03/259/001, 002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Onsenal 200 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

Išorinė kartono dėžutė – 200 mg kietos kapsulės (permatomos, nepermatomos lizdinės plokštelės)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Onsenal 200 mg kietos kapsulės
Celekoksibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje kapsulėje yra 200 mg celekoksibo

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Laktozė
Išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 kietų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki {MMMM/mm}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/03/259/003, 004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Onsenal 200 mg

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Onsenal 200 mg kietos kapsulės
Celekoksibas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS
--

Pfizer Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

Išorinė kartono dėžutė – 400 mg kietos kapsulės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Onsenal 400 mg kietos kapsulės
Celekoksibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje kapsulėje yra 400 mg celekoksibo

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Laktozė
Išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 kietų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki {MMMM/mm}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/03/259/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Onsenal 400 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

Išorinė kartono dėžutė – 400 mg kietos kapsulės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Onsenal 400 mg kietos kapsulės
Celekoksibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje kapsulėje yra 400 mg celekoksibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Laktozė
Išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 kietų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki {MMMM/mm}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/03/259/006

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Onsenal 400 mg

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Onsenal 400 mg kapsulės
Celekoksibas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS
--

Pfizer Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Vaistinis preparāts neregistrēts

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Onsenal 200 mg kietos kapsulės Celekoksibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Onsenal ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Onsenal
3. Kaip vartoti Onsenal
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Onsenal
6. Kita informacija

1. KAS YRA ONSENAL IR KAM JIS VARTOJAMAS

Onsenal priklauso vaistų, vadinamų ciklooksigenazės–2 (COX–2) inhibitoriais, grupei. Ciklooksigenazė–2 yra fermentas, kurio padaugėja uždegimo vietoje ir nenormaliai augančiose ląstelėse. Onsenal slopina COX–2, todėl jam besidalijančios ląstelės yra jautrios ir žūva.

Onsenal mažina skrandžio ir žarnyno polipų kiekį sergant šeimine adenomatozine polipoze (ŠAP). ŠAP yra paveldima liga, ja sergantiems asmenims tiesiojoje ir gaubtinėje žarnose atsiranda daug polipų, iš kurių gali prasidėti gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžys. Sergant ŠAP, Onsenal reikia vartoti greta įprastinio gydymo, pavyzdžiui, chirurginio ir tolesnio endoskopinio tyrimo.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT ONSENAL

Onsenal vartoti negalima:

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) veikliajai medžiagai arba bet kuriai pagalbinei Onsenal medžiagai;
- jeigu alerginė reakcija sukėlė vaistai, vadinami sulfonamidais. Tai yra antibiotikai (Bactrim ir Spectra, kurių sudėtyje yra sulfametoksazolo ir trimetoprimo), kuriais gydomos užkrečiamosios ligos;
- jeigu sergate skrandžio ar dvylikapirštės žarnos opalige arba kraujuojate iš skrandžio ar žarnyno;
- jeigu pavartojus aspirino ar kitokių vaistų nuo uždegimo, buvo atsiradę nosies polipų, sunkus nosies paburkimas ar bet kokia alerginė reakcija, pavyzdžiui, niežtintysis odos išbėrimas, patinimas, kvėpavimo pasunkėjimas ar švokštimas;
- galinčioms pastoti moterims, išskyrus naudojančias veiksmingą kontracepcijos metodą;
- žindymo laikotarpiu;
- jeigu sergate gaubtinės žarnos (opiniu kolitu) ar virškinimo trakto uždegimu (Krono liga);
- jeigu sergate sunkia kepenų liga;
- jeigu sergate sunkia inkstų liga;
- jeigu sergate širdies nepakankamumu, yra diagnozuota širdies liga ir (arba) smegenų kraujotakos liga, pavyzdžiui, patyrėte širdies priepuolį, insultą, mini insultą (praeinantįjį smegenų išemijos priepuolį, PSIP) ar širdies ar smegenų kraujagyslių blokadą;
- jeigu atlikta kraujotakos atstatymo ir vainikinių kraujagyslių šuntavimo (nuosrūvos) operacija;
- jeigu yra arba buvo kraujotakos sutrikimų (periferinių kraujagyslių liga) arba atlikta kojų arterijų operacija.

Specialių atsargumo priemonių vartojant Onsenal reikia

Kai kuriuos Onsenal vartojančius asmenis turi stebėti gydytojas. Prieš pradėdami vartoti Onsenal, pasakykite gydytojui:

- kai yra būklių, didinančių širdies ligų riziką, pavyzdžiui, padidėjęs kraujospūdis, diabetas, didelė cholesterolio koncentracija kraujyje, rūkote, pasitarkite su gydytoju, ar galite vartoti Onsenal;
- jeigu yra skrandžio arba dvylikapirštės žarnos opų arba kraujuojate iš skrandžio ar virškinimo trakto;
- jeigu sutrikusi Jūsų širdies, kepenų ar inkstų veikla, nes gydytojui gali tekti reguliariai Jus tirti;
- jeigu organizme kaupiasi skysčiai (pvz., pasireiškia kulkšnių ar pėdų patinimas);
- jeigu netekote daug skysčių, pavyzdžiui, dėl vėmimo arba viduriavimo, arba jeigu vartojate diuretikų (šlapimo išsiskyrimą skatinančių vaistų);
- jeigu buvo pasireiškusi sunki alerginė reakcija arba sunki odos reakcija į bet kokį vaistą;
- jeigu vartojate acetilsalicilo rūgštį;
- jeigu vartojate antikoagulantų;
- jeigu netoleruojate kai kurių cukraus rūšių;
- jeigu gydoma užkrečiamoji liga, nes Onsenal gali slėpti karščiavimą. Karščiavimas yra užkrečiamosios ligos požymis;
- jeigu esate vyresni kaip 65 metų, nes gydytojui gali tekti reguliariai Jus tirti.

Šis vaistas, kaip ir kitokie nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU, pavyzdžiui, ibuprofenas ar diklofenakas), gali didinti kraujospūdį, taigi gydytojas gali nurodyti, kad reguliariai jį matuotumėte.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant išgytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Prieš pradėdami vartoti Onsenal, pasakykite gydytojui, jeigu vartojate:

- AKF inhibitorių ar angiotenzino II receptorių antagonistų (vartojami nuo padidėjusio kraujospūdžio ir širdies nepakankamumo);
- acetilsalicilo rūgštį ar kitų vaistų nuo uždegimo;
- ciklosporiną ir takrolimužą (vartojami imuninei sistemai slopinti, pvz., po organų persodinimo);
- dekstrometorfaną (vartojamas mikstūrose nuo kosulio);
- diuretikų (vartojami skysčių susikaupimui šalinti);
- flukonazolą (juo gydomos grybelių sukeltos infekcinės ligos);
- litį (juo gydoma depresija);
- rifampiciną (juo gydomos bakterijų sukeltos užkrečiamosios ligos);
- varfariną (vartojamas kraujo krešėjimui slopinti) ar kitų antikoagulantų;
- kitų vaistų nuo depresijos, miego sutrikimų, kraujospūdžio padidėjimo ir nereguliaraus širdies plakimo;
- neuroleptikų (jais gydomi kai kurie psichikos sutrikimai);
- metotreksatą (juo gydomas reumatoidinis artritas, žvynelinė ir leukemija);
- karbamazepiną (juo gydoma epilepsija [liga, pasireiškianti traukulių priepuoliais] ir kai kurie miego sutrikimai);
- barbitūratai (jais gydoma epilepsija [liga, pasireiškianti traukulių priepuoliais] ir kai kurie miego sutrikimai).

Onsenal galima vartoti su maža acetilsalicilo rūgšties (aspirino) doze. Prieš pradėdami kartu vartoti šiuos vaistus, pasitarkite su gydytoju.

Onsenal vartojimas su maistu ir gėrimais

Onsenal galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia arba galite pastoti, Onsenal vartoti negalima.

Žindymo laikotarpiu Onsenal vartoti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu po Onsenal pavartojimo jaučiatės apsvaigę ar pavargę, vairuoti ar valdyti mechanizmų negalima tol, kol vėl nesijausite gerai.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Onsenal medžiagas

Onsenal sudėtyje yra laktozės (cukraus rūšis). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. KAIP VARTOTI ONSENAL

Onsenal visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Įprasta dozė yra 400 mg du kartus per parą. Paprastai reikia išgerti po dvi 200 mg kapsules du kartus per parą.

Didžiausia rekomenduojama dozė yra 800 mg per parą.

Pavartojus per didelę Onsenal dozę

Jeigu per klaidą išgėrėte per daug kapsulių, kiek galima greičiau kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Onsenal

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Onsenal, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Toliau išvardytas šalutinis poveikis pasireiškė artritu sergantiems pacientams, kurie vartojo vaistą, kurio sudėtyje buvo ta pati veiklioji medžiaga, kuri yra Onsenal sudėtyje.

Nutraukite kapsulių vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją

- jeigu pasireiškė alerginė reakcija, pavyzdžiui, odos išbėrimas, veido patinimas, švokštimas ar kvėpavimo pasunkėjimas;
- jeigu pasireiškė širdies sutrikimas, pavyzdžiui, krūtinės skausmas;
- jeigu sergate kepenų funkcijos nepakankamumu (jo simptomai gali būti tokie: pykinimas [šleikštulys], viduriavimas, gelta [oda arba akių baltymas atrodo geltoni]);
- jeigu odoje atsirado pūslių arba ji lupasi;
- jeigu pasireiškė stiprus pilvo skausmas arba atsirado bet kokių kraujavimo iš skrandžio ar žarnyno požymių, pavyzdžiui, išmatos juodos arba su kraujo priemaiša, vemiate krauju.

Dažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti dažniau nei 1 iš 100 pacientų

- skysčių sankaupa, dėl kurios pasireiškia kulkšnių, kojų ir (arba) rankų patinimas;
- šlapimo takų infekcija;
- sinusitas (nosies ančių uždegimas, nosies ančių infekcija, nosies ančių užgulimas ar skausmingumas), nosies užgulimas ar išskyros iš nosies, gerklės skausmas, kosulys, peršalimas, į gripo panašūs simptomai;
- galvos svaigimas, miego sutrikimas;
- nuolatinis pilvo skausmas, viduriavimas, nevirškinimas, dujų kaupimasis virškinimo trakte;
- išbėrimas, niežulys;
- raumenų stingulys;
- esamos alergijos pasunkėjimas.

Nedažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti dažniau nei 1 iš 1 000 pacientų

- širdies nepakankamumas, pernelyg greitas juntamas širdies plakimas (palpitacija), dažnas pulsas;
- kraujospūdžio padidėjimo pasunkėjimas;
- nenormalūs kepenų funkcijos rodmenys kraulyje;
- nenormalūs inkstų funkcijos rodmenys kraulyje;
- anemija (raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, galintis sukelti nuovargį ir dusulį);
- nerimas, depresija, nuovargis, mieguistumas, dilgsėjimas (dilgčiojimas);
- didelė kalio koncentracija kraulyje (dėl to gali pasireikšti pykinimas [šleikštulys], nuovargis, raumenų silpnumas ar palpitacija);
- regėjimo sutrikimas ar miglotas matymas, skambėjimas ausyse, burnos skausmas ir opos, vidurių užkietėjimas, raugulys, skrandžio uždegimas (nevirškinimas, nuolatinis pilvo skausmas ar vėmimas), skrandžio ar žarnyno uždegimo pasunkėjimas;
- kojų mėšlungis;
- iškilusis nižus išbėrimas (dilgėlinė).

Retas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti dažniau nei 1 iš 10 000 pacientų

- skrandžio, stemplės ar žarnų opos (kraujavimas) arba žarnų prakiurimas (gali sukelti nuolatinį pilvo skausmą, karščiavimą, pykinimą, vėmimą, žarnų blokadą), tamsios ar juodos išmatos, stemplės uždegimas (gal pasunkinti rijimą), kasos uždegimas (gali sukelti pilvo skausmą);
- baltųjų kraujo ląstelių (kurios padeda organizmui kovoti su infekcija) ar kraujo plokštelių kiekio sumažėjimas (padidėja kraujavimo ar mėlynių atsiradimo tikimybė);
- raumenų judesių koordinacijos sutrikimas;
- sumišimas, skonio pojūčio pokyčiai;
- jautrumo šviesai padidėjimas;
- plaukų slinkimas.

Papildomos reakcijos, kurios pasireiškė gydant Onsenal sudėtyje esančia veikliąja medžiaga (po vaisto patekimo į rinką). Šių reakcijų dažnį nustatyti sunku, bet paprastai vertinama, kad jos pasireiškia labai retai (rečiau nei 1 iš 10 000 pacientų)

- mirtinas kraujavimas į smegenis;
- sunki alerginė reakcija (įskaitant anafilaksinį šoką, kuris gali būti mirtinas), galinčios sukelti odos išbėrimą, veido, lūpų, burnos, liežuvių ar ryklės patinimą, švokštimą ar kvėpavimo pasunkėjimą bei rijimo pasunkėjimą;
- kraujavimas iš skrandžio ar žarnų (dėl to išmatomis arba vėmalai gali būti kraujingi), žarnų arba gaubtinės žarnos uždegimas, pykinimas (šleikštulys);
- sunkus odos sutrikimas, pavyzdžiui, Stivenso ir Džonsono sindromas, eksfoliacinis dermatitas ir toksinė epidermio nekrolizė (gali sukelti odos išbėrimą, pūslėtumą ar lupimąsi);
- kepenų funkcijos nepakankamumas, kepenų pažaida ir sunkus kepenų uždegimas (kartais mirtinas arba toks, dėl kurio tenka persodinti kepenis). Jo simptomai gali būti tokie: pykinimas [šleikštulys], viduriavimas, gelta (geltona odos ar akių spalva, šlapimo patamsėjimas, išmatų pašviesėjimas), greičiau pasireiškiantis kraujavimas, niežulys ar šaltkrėtis);
- inkstų funkcijos sutrikimai (gali pasireikšti inkstų funkcijos nepakankamumas, inkstų uždegimas);
- kraujo krešuliai plaučių kraujagyslėse. Gali pasireikšti tokie simptomai: staiga prasidėjęs dusulys, aštrus skausmas kvėpuojant arba nualpimas;
- neritmiškas pulsas;
- meningitas (galvos ir stuburo smegenis supančios membranos uždegimas);
- haliucinacijos;
- epilepsijos pasunkėjimas (gali dažniau pasireikšti ir [arba] pasunkėti traukulių priepuoliai);
- kraujagyslių uždegimas (gali sukelti karščiavimą, nuolatinį skausmą, purpurines odos dėmes);
- akies arterijos ar venos blokada, dėl kurios galimas dalinis arba visiškas apakimas, junginės uždegimas [konjunktyvitas], akies infekcija (rausvos akys), kraujavimas į akį;
- raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių bei kraujo plokštelių kiekio sumažėjimas (dėl to gali pasireikšti nuovargis, greičiau atsirasti mėlynių, dažniau pasireikšti kraujavimas iš nosies ir padidėti infekcijos rizika);
- krūtinės skausmas;

- uoslės sutrikimas;
- odos spalvos pokytis (mėlynės), raumenų skausmas ir silpnumas, sąnarių skausmingumas;
- mėnesinių sutrikimai;
- galvos skausmas, veido ir kaklo paraudimas;
- mažas natrio kiekis kraujyje (dėl to gali pasireikšti apetito sumažėjimas, galvos skausmas, pykinimas [šleikštulys], raumenų mėšlungis ir silpnumas).

Klinikinių tyrimų, kurių metu pavienių gaubtinės žarnos polipų profilaktikai Onsenal buvo vartotas ne ilgiau kaip 3 metus, duomenimis, pasireiškė šis papildomas šalutinis poveikis (žvaigždute pažymėtas šalutinis poveikis šių tyrimų metu pasireiškė dažniau nei artrito tyrimų metu)

Labai dažnas šalutinis poveikis (pasireiškė dažniau kaip 1 asmeniui iš 10):

- kraujospūdžio padidėjimas*, viduriavimas*.

Dažnas šalutinis poveikis:

- širdies sutrikimai: širdies priepuolis*, angina (krūtinės skausmas);
- skrandžio sutrikimai: pykinimas, rėmuo, divertikulas (skrandžio ar žarnų sutrikimas, dėl kurio gali pasireikšti skausmas ar infekcija), vėmimas*, dirglios žarnos sindromas (gali pasireikšti nuolatinis pilvo skausmas, viduriavimas, nevirškinimas, dujų sankaupa virškinimo trakte);
- inkstų akmenligė (dėl kurios gali pasireikšti pilvo ar nugaros skausmas, atsirasti kraujo šlapime), šlapinimosi pasunkėjimas, kreatinino koncentracijos padidėjimas (kraujo tyrimo rodiklis, kurs rodo inkstų funkciją);
- kvėpavimo pasunkėjimas;
- raumenų spazmai;
- edema (skysčio kaupimasis, galintis sukelti patinimą);
- priešinės liaukos (prostatos) padidėjimas ar uždegimas, specifinio prostatos antigeno padaugėjimas (nustatomas laboratoriniu tyrimu);
- įvairios infekcijos;
- kūno svorio padidėjimas.

Nedažnas šalutinis poveikis:

- insultas;
- nestabilioji krūtinės angina (krūtinės skausmas), širdies vožtuvų, širdies plakimo ar vainikinių arterijų sutrikimai, širdies išsiplėtimas;
- giliųjų venų trombozė (kraujo krešuliai, dažniausiai kojose, galintys sukelti blauzdos skausmą, patinimą ar paraudimą, arba kvėpavimo sutrikimą), mėlynės;
- skrandžio infekcija (galinti sukelti skrandžio ir žarnų dirginimą ir opas), kraujavimas iš hemorojaus, dažna žarnų peristaltika, dantenų uždegimas arba kraujavimas (burnos opos);
- apatinių galūnių lūžiai, sausgyslių plyšimas ar uždegimas;
- juostinė pūslelinė, odos infekcija, alerginis dermatitas (sausas nižus išbėrimas);
- akie drumstys ar kraujavimas į akį, dėl kurio pasireiškia miglotas matymas ar regėjimo sutrikimas, galvos sukimasis dėl vidinės ausies pažaidos, kalbos sutrikimas;
- miego sutrikimas, gausus šlapinimasis naktį;
- riebalų gumulai odoje ar kitoje vietoje, sausgyslės makšties arba sąnarinės kapsulės mazgas (nekenksmingas rankų ar kojų sąnario ir sausgyslės arba aplink juos sutinimas);
- nenormalus arba gausus kraujavimas iš makšties, skausmingos mėnesinės, krūties skausmas, kiaušidžių cista, menopauzės simptomai;
- natrio ar hemoglobino koncentracijos kraujyje padidėjimas, hematokrito rodmenų ar testosterono koncentracijos kraujyje sumažėjimas, kurie nustatomi kraujo tyrimu;
- klausos susilpnėjimas;
- kraujo ląstelių kiekio pokyčiai.

5. KAIP LAIKYTI ONSENAL

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

Ant lizdinės plokštelės ir kartono dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, vaisto vartoti negalima. Jeigu kapsulių tinkamumo laikas baigėsi, nuneškite jas vaistininkui, kuris jas saugiai sunaikins.

6. KITA INFORMACIJA

Onsenal sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra celekoksibas.
- Pagalbinės medžiagos yra želatina, laktozė monohidratas, natrio laurilsulfatas, povidonas K30, kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas ir dažai titano dioksidas E 171.
- Rašalo sudėtyje yra šelako, propilenglikolio ir geležies oksido E 172.

Onsenal išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kapsulės yra baltos, ant jų aukso spalvos rašalu užrašyta „7767“ ir „200“.
Tiekiamos 10 arba 60 Onsenal kapsulių lizdinės plokštelės dėžutėse.

Rinkodaros teisės turėtojas

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Jungtinė Karalystė

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België /Belgique / 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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1 304 616161

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM/mm}.

Šis vaistas registruotas "išimtinėmis sąlygomis".

Tai reiškia, kad dėl ligos retumo nebuvo įmanoma gauti visos informacijos apie šį vaistą.

Europos vaistų agentūra (EMA) kasmet peržiūrės visą naujai gautą informaciją ir, jei reikės, atnaujins šį lapelį.

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje: <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus interneto puslapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

PAKUOTĖS LAPELIS INFORMACIJA VARTOTOJUI

Onsenal 400 mg kietos kapsulės Celekoksibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Onsenal ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Onsenal
3. Kaip vartoti Onsenal
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Onsenal
6. Kita informacija

1. KAS YRA ONSENAL IR KAM JIS VARTOJAMAS

Onsenal priklauso vaistų, vadinamų ciklooksigenazės–2 (COX–2) inhibitoriais, grupei. Ciklooksigenazė–2 yra fermentas, kurio padaugėja uždegimo vietoje ir nenormaliai augančiose ląstelėse. Onsenal slopina COX–2, todėl jam besidalijančios ląstelės yra jautrios ir žūva.

Onsenal mažina skrandžio ir žarnyno polipų kiekį sergant šeimine adenomatozine polipoze (ŠAP). ŠAP yra paveldima liga, ja sergantiems asmenims tiesiojoje ir gaubtinėje žarnose atsiranda daug polipų, iš kurių gali prasidėti gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžys. Sergant ŠAP, Onsenal reikia vartoti greta įprastinio gydymo, pavyzdžiui, chirurginio ir tolesnio endoskopinio tyrimo.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT ONSENAL

Onsenal vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) veikliajai medžiagai arba bet kuriai pagalbinei Onsenal medžiagai;
- jeigu alerginė reakcija sukėlė vaistai, vadinami sulfonamidais. Tai yra antibiotikai (Bactrim ir Spectra, kurių sudėtyje yra sulfametoksazolo ir trimetoprimo), kuriais gydomos užkrečiamosios ligos;
- jeigu sergate skrandžio ar dvylikapirštės žarnos opalige arba kraujuojate iš skrandžio ar žarnyno;
- jeigu pavartojus aspirino ar kitokių vaistų nuo uždegimo, buvo atsiradę nosies polipų, sunkus nosies paburkimas ar bet kokia alerginė reakcija, pavyzdžiui, niežtintysis odos išbėrimas, patinimas, kvėpavimo pasunkėjimas ar švokštimas;
- galinčioms pastoti moterims, išskyrus naudojančias vartojančias veiksmingą kontracepcijos metodą;
- žindymo laikotarpiu;
- jeigu sergate gaubtinės žarnos (opiniu kolitu) ar virškinimo trakto uždegimu (Krono liga);
- jeigu sergate sunkia kepenų liga;
- jeigu sergate sunkia inkstų liga;
- jeigu sergate širdies nepakankamumu, yra diagnozuota širdies liga ir (arba) smegenų kraujotakos liga, pavyzdžiui, patyrėte širdies priepuolį, insultą, mini insultą (praeinantįjį smegenų išemijos priepuolį, PSIP) ar širdies ar smegenų kraujagyslių blokadą;
- jeigu atlikta kraujotakos atstatymo ir vainikinių kraujagyslių šuntavimo (nuosrūvos) operacija;

- jeigu yra arba buvo kraujotakos sutrikimų (periferinių kraujagyslių liga) arba atlikta kojų arterijų operacija.

Specialių atsargumo priemonių vartojant Onsenal reikia

Kai kuriuos Onsenal vartojančius asmenis turi stebėti gydytojas. Prieš pradėdami vartoti Onsenal, pasakykite gydytojui:

- kai yra būklių, didinančių širdies ligų riziką, pavyzdžiui, padidėjęs kraujospūdis, diabetas, didelė cholesterolio koncentracija kraujyje, rūkote, pasitarkite su gydytoju, ar galite vartoti Onsenal;
- jeigu yra skrandžio arba dvylikapirštės žarnos (žarnyno) opų arba kraujuojate iš skrandžio ar virškinimo trakto;
- jeigu sutrikusi Jūsų širdies, kepenų ar inkstų veikla, nes gydytojui gali tekti reguliariai Jus tirti;
- jeigu yra organizme kaupiasi skysčiai (pvz., pasireiškia kulkšnių ar pėdų patinimas);
- jeigu netekote daug skysčių, pavyzdžiui, dėl vėmimo arba viduriavimo, arba jeigu vartojate diuretikų (šlapimo išsiskyrimą skatinančių vaistų);
- jeigu buvo pasireiškusi sunki alerginė reakcija arba sunki odos reakcija į bet kokį vaistą;
- jeigu vartojate acetilsalicilo rūgštį;
- jeigu vartojate antikoagulantų;
- jeigu netoleruojate kai kurių cukraus rūšių;
- jeigu gydoma užkrečiamoji liga, nes Onsenal gali slėpti karščiavimą. Karščiavimas yra užkrečiamosios ligos požymis;
- jeigu esate vyresni kaip 65 metų, nes gydytojui gali tekti reguliariai Jus tirti.

Šis vaistas, kaip ir kitokie nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU, pavyzdžiui, ibuprofenas ar diklofenakas), gali didinti kraujospūdį, taigi gydytojas gali nurodyti, kad reguliariai matuotumėte kraujospūdį.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Prieš pradėdami vartoti Onsenal, pasakykite gydytojui, jeigu vartojate:

- AKF inhibitorių ar angiotenzino II receptorių antagonistų (vartojami nuo padidėjusio kraujospūdžio ir širdies nepakankamumo);
- acetilsalicilo rūgštį ar kitų vaistų nuo uždegimo;
- ciklosporiną ir takrolimuzą (vartojami imuninei sistemai slopinti, pvz., po organų persodinimo);
- dekstrometorfaną (vartojamas mikstūrose nuo kosulio);
- diuretikų (vartojami skysčių susikaupimui šalinti);
- flukonazolą (juo gydomos grybelių sukeltos infekcinės ligos);
- litį (juo gydoma depresija);
- rifampiciną (juo gydomos bakterijų sukeltos užkrečiamosios ligos);
- varfariną (vartojamas kraujo krešėjimui slopinti) ar kitų antikoagulantų;
- kitų vaistų nuo depresijos, miego sutrikimų, kraujospūdžio padidėjimo ir nereguliaraus širdies plakimo;
- neuroleptikų (jais gydomi kai kurie psichikos sutrikimai);
- metotreksatą (juo gydomas reumatoidinis artritas, žvynelinė ir leukemija);
- karbamazepiną (juo gydoma epilepsija [liga, pasireiškianti traukulių priepuoliais] ir kai kurie miego sutrikimai);
- barbitūratai (jais gydoma epilepsija [liga, pasireiškianti traukulių priepuoliais] ir kai kurie miego sutrikimai).

Onsenal galima vartoti su maža acetilsalicilo rūgšties (aspirino) doze. Prieš pradėdami kartu vartoti šiuos vaistus, pasitarkite su gydytoju.

Onsenal vartojimas su maistu ir gėrimais

Onsenal galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia arba galite pastoti, Onsenal vartoti negalima.
Žindymo laikotarpiu Onsenal vartoti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu po Onsenal pavartojimo jaučiatės apsvaigę ar pavargę, vairuoti ar valdyti mechanizmų negalima tol, kol vėl nesijausite gerai.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Onsenal medžiagas

Onsenal sudėtyje yra laktozės (cukraus rūšis). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. KAIP VARTOTI ONSENAL

Onsenal visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Įprasta dozė yra 400 mg du kartus per parą. Paprastai reikia išgerti po vieną 400 mg kapsulę du kartus per parą.

Didžiausia rekomenduojama dozė yra 800 mg per parą.

Pavartojus per didelę Onsenal dozę

Jeigu per klaidą išgėrėte per daug kapsulių, kiek galima greičiau kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Onsenal

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Onsenal, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Toliau išvardytas šalutinis poveikis pasireiškė artritu sergantiems pacientams, kurie vartojo vaistą, kurio sudėtyje buvo ta pati veiklioji medžiaga, kuri yra Onsenal sudėtyje.

Nutraukite kapsulių vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją

- jeigu pasireiškė alerginė reakcija, pavyzdžiui, odos išbėrimas, veido patinimas, švokštimas ar kvėpavimo pasunkėjimas;
- jeigu pasireiškė širdies sutrikimas, pavyzdžiui, krūtinės skausmas;
- jeigu sergate kepenų funkcijos nepakankamumu (jo simptomai gali būti tokie: pykinimas [šiekštulys], viduriavimas, gelta [oda arba akių baltymas atrodo geltoni]);
- jeigu odoje atsirado pūslelių arba ji lupasi;
- jeigu pasireiškė stiprus pilvo skausmas arba atsirado bet kokių kraujavimo iš skrandžio ar žarnyno požymių, pavyzdžiui, išmatos juodos arba su kraujo priemaiša, vemiate krauju.

Dažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti dažniau nei 1 iš 100 pacientų

- skysčių sankaupa, dėl kurios pasireiškia kulkšnių, kojų ir (arba) rankų patinimas;
- šlapimo takų infekcija;
- sinusitas (nosies ančių uždegimas, nosies ančių infekcija, nosies ančių užgulimas ar skausmingumas), nosies užgulimas ar išskyros iš nosies, gerklės skausmas, kosulys, peršalimas, į gripo panašūs simptomai;
- galvos svaigimas, miego sutrikimas;
- nuolatinis pilvo skausmas, viduriavimas, nevirškinimas, dujų kaupimasis virškinimo trakte;
- išbėrimas, niežulys;

- raumenų stingulys;
- esamos alergijos pasunkėjimas.

Nedažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti dažniau nei 1 iš 1 000 pacientų

- širdies nepakankamumas, pernelyg greitas juntamas širdies plakimas (palpitacija), dažnas pulsas;
- kraujospūdžio padidėjimo pasunkėjimas;
- nenormalūs kepenų funkcijos rodmenys kraujyje;
- nenormalūs inkstų funkcijos rodmenys kraujyje;
- anemija (raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, galintis sukelti nuovargį ir dusulį);
- nerimas, depresija, nuovargis, mieguistumas, dilgsėjimas (dilgčiojimas);
- didelė kalio koncentracija kraujyje (dėl to gali pasireikšti pykinimas [šleikštulys], nuovargis, raumenų silpnumas ar palpitacija);
- regėjimo sutrikimas ar miglotas matymas, skambėjimas ausyse, burnos skausmas ir opos, vidurių užkietėjimas, raugulys, skrandžio uždegimas (nevirškinimas, nuolatinis pilvo skausmas ar vėmimas), skrandžio ar žarnyno uždegimo pasunkėjimas;
- kojų mėšlungis;
- iškilusis nižus išbėrimas (dilgėlinė).

Retas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti dažniau nei 1 iš 10 000 pacientų

- skrandžio, stemplės ar žarnų opos (kraujavimas) arba žarnų prakiurimas (gali sukelti nuolatinį pilvo skausmą, karščiavimą, pykinimą, vėmimą, žarnų blokadą), tamsios ar juodos išmatos, stemplės uždegimas (gal pasunkinti rijimą), kasos uždegimas (gali sukelti pilvo skausmą);
- baltųjų kraujo ląstelių (kurios padeda organizmui kovoti su infekcija) ar kraujo plokštelių kiekio sumažėjimas (padidėja kraujavimo ar mėlynų atsiradimo tikimybė);
- raumenų judesių koordinacijos sutrikimas;
- sumišimas, skonio pojūčio pokyčiai;
- jautrumo šviesai padidėjimas;
- plaukų slinkimas.

Papildomos reakcijos, kurios pasireiškė gydant Onsenal sudėtyje esančia veikliąja medžiaga (po vaisto patekimo į rinką). Šių reakcijų dažnį nustatyti sunku, bet paprastai vertinama, kad jos pasireiškia labai retai (rečiau nei 1 iš 10 000 pacientų)

- mirtinas kraujavimas į smegenis;
- sunki alerginė reakcija (įskaitant anafilaksinį šoką, kuris gali būti mirtinas), galinčios sukelti odos išbėrimą, veido, lūpų, burnos, liežuvio ar ryklės patinimą, švokštimą ar kvėpavimo pasunkėjimą bei rijimo pasunkėjimą;
- kraujavimas iš skrandžio ar žarnų (dėl to išmatomis arba vėmalai gali būti kraujingi), žarnų arba gaubtinės žarnos uždegimas, pykinimas (šleikštulys);
- sunkus odos sutrikimas, pavyzdžiui, Stivenso ir Džonsono sindromas, eksfoliacinis dermatitas ir toksinė epidermio nekrolizė (gali sukelti odos išbėrimą, pūsletumą ar lupimąsi);
- kepenų funkcijos nepakankamumas, kepenų pažeidimas ir sunkus kepenų uždegimas (kartais mirtinas arba toks, dėl kurio tenka persodinti kepenis). Jo simptomai gali būti tokie: pykinimas [šleikštulys], viduriavimas, gelta (geltona odos ar akių spalva, šlapimo patamsėjimas, išmatų pašviesėjimas), greičiau pasireiškiantis kraujavimas, niežulys ar šaltkrėtis);
- inkstų funkcijos sutrikimai (gali pasireikšti inkstų funkcijos nepakankamumas, inkstų uždegimas);
- kraujo krešuliai plaučių kraujagyslėse. Gali pasireikšti tokie simptomai: staiga prasidėjęs dusulys, aštrus skausmas kvėpuojant arba nualpimas;
- neritmiškas pulsas;
- meningitas (galvos ir stuburo smegenis supančios membranos uždegimas);
- haliucinacijos;
- epilepsijos pasunkėjimas (gali dažniau pasireikšti ir [arba] pasunkėti traukulių priepuoliai);
- kraujagyslių uždegimas (gali sukelti karščiavimą, nuolatinį skausmą, purpurines odos dėmes);
- akies arterijos ar venos blokada, dėl kurios galimas dalinis arba visiškas apakimas, junginės uždegimas [konjunktyvitas], akies infekcija (rausvos akys), kraujavimas į akį;

- raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių bei kraujo plokštelių kiekio sumažėjimas (dėl to gali pasireikšti nuovargis, greičiau atsirasti mėlynų, dažniau pasireikšti kraujavimas iš nosies ir padidėti infekcijos rizika);
- krūtinės skausmas;
- uoslės sutrikimas;
- odos spalvos pokytis (mėlynės), raumenų skausmas ir silpnumas, sąnarių skausmingumas;
- mėnesinių sutrikimai;
- galvos skausmas, veido ir kaklo paraudimas;
- mažas natrio kiekis kraujyje (dėl to gali pasireikšti apetito sumažėjimas, galvos skausmas, pykinimas [šleikštulys], raumenų mėšlungis ir silpnumas).

Klinikinių tyrimų, kurių metu pavienių gaubtinės žarnos polipų profilaktikai Onsenal buvo vartotas ne ilgiau kaip 3 metus, duomenimis, pasireiškė šis papildomas šalutinis poveikis (žvaigždute pažymėtas šalutinis poveikis šių tyrimų metu pasireiškė dažniau nei artrito tyrimų metu)

Labai dažnas šalutinis poveikis (pasireiškė dažniau kaip 1 asmeniui iš 10)

- kraujospūdžio padidėjimas*, viduriavimas*.

Dažnas šalutinis poveikis:

- širdies sutrikimai: širdies priepuolis*, angina (krūtinės skausmas);
- skrandžio sutrikimai: pykinimas, rėmuo, divertikulas (skrandžio ar žarnų sutrikimas, dėl kurio gali pasireikšti skausmas ar infekcija), vėmimas*, dirglios žarnos sindromas (gali pasireikšti nuolatinis pilvo skausmas, viduriavimas, nevirškinimas, dujų sankaupa virškinimo trakte);
- inkstų akmenligė (dėl kurios gali pasireikšti pilvo ar nugaros skausmas, atsirasti kraujo šlapime), šlapinimosi pasunkėjimas, kreatinino koncentracijos padidėjimas (kraujo tyrimo rodiklis, kurs rodo inkstų funkciją);
- kvėpavimo pasunkėjimas;
- raumenų spazmai;
- edema (skysčio kaupimasis, galintis sukelti patinimą);
- priešinės liaukos (prostatos) padidėjimas ar uždegimas, specifinio prostatos antigeno padaugėjimas (nustatomas laboratoriniu tyrimu);
- įvairios infekcijos;
- kūno svorio padidėjimas.

Nedažnas šalutinis poveikis:

- insultas;
- nestabilioji krūtinės angina (krūtinės skausmas), širdies vožtuvų, širdies plakimo ar vainikinių arterijų sutrikimai, širdies išsiplėtimas;
- giliųjų venų trombozė (kraujo krešuliai, dažniausiai kojose, galintys sukelti blauzdos skausmą, patinimą ar paraudimą, arba kvėpavimo sutrikimą), mėlynės;
- skrandžio infekcija (galinti sukelti skrandžio ir žarnų dirginimą ir opas), kraujavimas iš hemorojaus, dažna žarnų peristaltika, dantenų uždegimas arba kraujavimas (burnos opos);
- apatinių galūnių lūžiai, sausgyslių plyšimas ar uždegimas;
- juostinė pūslelinė, odos infekcija, alerginis dermatitas (sausas nižus išbėrimas);
- akie drumstys ar kraujavimas į akį, dėl kurio pasireiškia miglotas matymas ar regėjimo sutrikimas, galvos sukimasis dėl vidinės ausies pažaidos, kalbos sutrikimas;
- miego sutrikimas, gausus šlapinimasis naktį;
- riebalų gumulai odoje ar kitoje vietoje, sausgyslės makšties arba sąnarinės kapsulės mazgas (nekenksmingas rankų ar kojų sąnario ir sausgyslės arba aplink juos sutinimas);
- nenormalus arba gausus kraujavimas iš makšties, skausmingos mėnesinės, krūties skausmas, kiaušidžių cista, menopauzės simptomai;
- natrio ar hemoglobino koncentracijos kraujyje padidėjimas, hematokrito rodmenų ar testosterono koncentracijos kraujyje sumažėjimas, kurie nustatomi kraujo tyrimu;
- klausos susilpnėjimas;
- kraujo ląstelių kiekio pokyčiai.

5. KAIP LAIKYTI ONSENAL

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

Ant lizdinės plokštelės ir kartono dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, vaisto vartoti negalima. Jeigu kapsulių tinkamumo laikas baigėsi, nuneškite jas vaistininkui, kuris jas saugiai sunaikins.

6. KITA INFORMACIJA

Onsenal sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra celekoksibas.
- Pagalbinės medžiagos yra želatina, laktozė monohidratas, natrio laurilsulfatas, povidonas K30, kroskarameliozės natrio druska, magnio stearatas ir dažai titano dioksidas E171.
- Rašalo sudėtyje yra šelako, propilenglikolio ir geležies oksido E172, briliantinio mëllo FCF E 133.

Onsenal išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kapsulės yra baltos, ant jų žalios spalvos rašalu užrašyta „7767“ ir „400“.
Tiekiamos 10 arba 60 Onsenal kapsulių lizdinės plokštelės dėžutėse.

Rinkodaros teisės turėtojas

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Jungtinė Karalystė

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België / Belgique / 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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM/mm}.

Šis vaistas registruotas "išimtinėmis sąlygomis".

Tai reiškia, kad dėl ligos retumo nebuvo įmanoma gauti visos informacijos apie šį vaistą.

Europos vaistų agentūra (EMA) kasmet peržiūrės visą naujai gautą informaciją ir, jei reikės, atnaujins šį lapelį.

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje: <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus interneto puslapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas