

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onsenal 200 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur 200 mg celekoksiba (celecoxib).

Palīgvielas: laktozes monohidrāts 49,8 mg. Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Cietās kapsulas.

Baltas, necaurspīdīgas kapsulas ar divām zeltītām joslām, uz tām ir marķējumi 7767 un 200.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Onsenal indicēts pacientiem ar ģimenes adematozo polipozi (FAP – familia adenomatous polyposis) adenomatozo polipu skaita samazināšanai zarnās kā papildu terapijas līdzeklis, ko lieto līdztekus operatīvai terapijai un turpmākai endoskopiskai novērošanai pēc operācijas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Nav pierādīts, ka Onsenal, reducējot polipu skaitu, samazinātu risku saslimt ar zarnu vēzi (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.1).

4.2 Devas un lietošanas veids

Ieteicamā perorālā deva ir divas 200 mg kapsulas divas reizes dienā, kas jālieto ēšanas laikā (skatīt apakšpunktu 5.2).

Lietojot celekoksibu, jāturpina parastā FAP pacientiem indicētā terapija. Maksimālā ieteicamā deva ir 800 mg dienā.

Aknu mazspēja: pacientiem ar mērenas pakāpes aknu mazspēju (albumīnu daudzums serumā 25–35 g/l) celekoksiba ieteicamā dienas deva jāsamazina par 50% (skatīt apakšpunktus 4.3 un 5.2). Ārstēšana jāveic piesardzīgi, jo pagaidām nav pieredzes šādu pacientu ārstēšanā ar devām, lielākām par 200 mg.

Nieru mazspēja: pieredze celekoksiba lietošanā pacientiem ar viegli vai mēreni izteiktiem nieru funkcijas traucējumiem ir ierobežota, tādēļ šādi pacienti ārstējami piesardzīgi. (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.4 un 5.2).

Pediatriskie pacienti: par celekoksiba lietošanu līdz 18 gadus veciem FAP pacientiem pieejams tikai viens neliels pilotpētījums ar ļoti mazu populāciju, kurā pacientus ārstēja ar celekoksiba devām līdz 16 mg/kg ķermeņa masas dienā, kas atbilst pieaugušajiem ieteiktajai FAP devai 800 mg dienā (skatīt apakšpunktu 5.1).

Pavājināta CYP 2C9 aktivitāte: pacientiem, kuriem pēc genotipēšanas datiem vai pēc anamnēzes/citu CYP2C9 substrātu lietošanas pieredzes, varētu būt pavājināta CYP 2C9 aktivitāte, celekoksibs jālieto piesardzīgi, jo viņiem ir paaugstināts no devas atkarīgo blakusparādību risks.

Pacientiem ar CYP2C9*3 allēli, īpaši tiem, kuriem ir CYP2C9*3*3 homozigotas genotips, celekoksiba ekspozīcijas līmenis var būt augstāks, nekā tiem pacientiem, kuru drošības dati tika pētīti klīniskos pētījumos. Tādēļ ārstējot FAP pacientus, jāņem vērā paaugstinātas celekoksiba ekspozīcijas risks. Ieteicams ārstēšanu sākt ar samazinātu devu (skatīt apakšpunktu 5.2).

Gados vecāki cilvēki: devas gados vecākiem FAP pacientiem nav precizētas. Šādi pacienti jāārstē piesardzīgi (skatīt apakšpunktu 5.2).

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām (skatīt apakšpunktu 6.1).
- Novērota paaugstināta jutība pret sulfonamīdiem.
- Aktīva peptiska čūla vai kuņģa-zarnu trakta asiņošana.
- Pacienti, kuriem bijusi astma, akūts rinīts, deguna polipi, angioneirotiskā tūska, nātrene vai cita veida alerģiska reakcija pēc acetilsalicilskābes vai nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NSPL), tostarp COX-2 (ciklooksigenāzes 2) selektīvo inhibitoru lietošanas.
- Grūtniecība un sievietes fertīlā vecumā, izņemot tās, kuras izmanto efektīvu kontracepciju (skatīt apakšpunktus 4.5, 4.6 un 5.3).
- Bērna zīdīšana (skatīt apakšpunktus 4.6 un 5.3).
- Smagas pakāpes aknu disfunkcija (serumā albumīns <25 g/l vai *Child-Pugh* rādītājs ≥10; C klase).
- Pacienti ar nieru mazspēju, ja konstatēts, ka kreatinīna klīrenss ir <30 ml/min.
- Iekaisīga zarnu slimība.
- Sastrēguma sirds mazspēja (II–IV klase pēc *NYHA*).
- Zināma sirds išēmiskā slimība, perifēro artēriju slimība un/vai cerebrovaskulārā slimība.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

FAP ārstēšana ar celekoksibu pētījumos novērota līdz 6 mēnešiem ilgā laikposmā, un nav konstatēts, ka tā samazinātu risku saslimt ar kuņģa-zarnu trakta vēzi vai cita veida vēzi vai nepieciešamību pēc operatīvas terapijas. Nedrīkst mainīt FAP pacientu aprūpes parasto norisi tāpēc, ka vienlaicīgi tiek lietots celekoksibs. Sevišķi svarīgi nesamazināt endoskopiskās kontroles biežumu un neatlikt FAP ķirurģisko terapiju.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ar celekoksibu ārstētiem pacientiem novērotas kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas komplikācijas [perforācija, čūla vai asiņošana (PUA)], daži gadījumi beigušies ar fatālu iznākumu. Jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus, kuriem ir sevišķi augsts NSPL izraisītu kuņģa-zarnu trakta komplikāciju risks - gados vecāki cilvēki, pacienti, kuri vienlaikus lieto kādus citus NSPL vai acetilsalicilskābi, kā arī pacienti ar kuņģa-zarnu trakta čūlu un asiņošanu anamnēzē.

Ja celekoksibu lieto vienlaicīgi ar acetilsalicilskābi (pat mazās devās), tiek veicināts kuņģa-zarnu trakta blakusparādību paaugstināts risks (kuņģa-zarnu trakta čūla vai citas kuņģa-zarnu trakta komplikācijas). Ilgtermiņa klīniskos pētījumos nav pierādīts, ka, lietojot selektīvos COX-2 inhibitorus + acetilsalicilskābi vai NSPL + acetilsalicilskābi, būtiski mainītos gastrointestinālā drošība (skatīt apakšpunktu 5.1). Jāizvairās lietot celekoksibu kopā ar citiem NSPL, izņemot aspirīnu.

FAP pacientiem ar pastāvīgu ileorektālu anastomozi vai ileuma gala un tūpļa daļas anastomozi var izveidoties čūlas anastomozes apvidū. Ja pacientam ir anastomozes čūla, tad viņam nedrīkst vienlaicīgi ordinēt antikoagulantus vai acetilsalicilskābi.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi / sirds funkcijas traucējumi

Ilgtermiņa placebo kontrolētā pētījumā sporādiskas adenomatozas polipozes pacientiem, lietojot celekoksibu 200 mg divas reizes dienā un 400 mg divas reizes dienā, konstatēja paaugstinātu nopietnu kardiovaskulāro parādību, galvenokārt miokarda infarktu, skaitu salīdzinājumā ar placebo (skatīt apakšpunktu 5.1).

APC pētījumā novērots, ka, lietojot 400 mg celekoksiba divas reizes dienā, pieaug kardiovaskulārais risks (skatīt apakšpunktu 5.1), tādēļ regulāri jānovērtē FAP pacienta reakcija uz celekoksibu, lai

nevajadzīgi nepakļautu celekoksiba iedarbībai tos FAP pacientus, kuriem celekoksibs nav efektīvs (skatīt apakšpunktus 4.2, 4.3, 4.8 un 5.1).

Pacientiem ar nozīmīgiem kardiovaskulāriem riska faktoriem (piemēram, hipertensija, hiperlipidēmija, cukura diabēts, smēķēšana) celekoksibu var ordinēt tikai pēc rūpīgas apsvēršanas (skatīt apakšpunktu 5.1).

COX-2 selektīvos inhibitorus nevar izmantot acetilsalicilskābes vietā kardiovaskulāras trombembolijas profilaksei, jo tiem nepiemīt antitrombotiskais efekts. Tādēļ antitrombotiska terapija nav jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 5.1).

Celekoksibs tāpat kā citi medikamenti, kuri inhibē prostaglandīnu sintēzi, mēdz izraisīt šķidruma aizturi organismā un tūsku. Tāpēc celekoksibs piesardzīgi lietojams pacientiem ar sirds mazspēju, kreisā kambara disfunkciju vai hipertensiju anamnēzē, kā arī pacientiem ar jebkādas citas izcelsmes tūsku, jo prostaglandīnu inhibīcijas rezultātā var pavājināties nieru funkcija un notikt šķidruma aizture. Piesardzība nepieciešama arī tad, ja pacients diurētiskas terapijas vai cita iemesla dēļ pakļauts hipovolēmijas riskam.

Celekoksibs, tāpat kā citi NSPL, var izraisīt hipertensiju vai pasliktināt hipertensijas norisi, kas var būt viens no iemesliem palielinātajam kardiovaskulāro notikumu skaitam. Tādēļ, sākot ārstēšanu ar celekoksibu, kā arī tās gaitā rūpīgi jāseko asinsspiediena līmenim.

Ja tiek ārstēts gados vecāks pacients ar vieglas vai mērenas pakāpes sirds mazspēju, kuras dēļ nepieciešama attiecīga terapija, tad ir nepieciešama īpaša piesardzība un regulāra pacienta stāvokļa kontrole. Gados vecākiem pacientiem ir biežāk sastopami nieru vai aknu funkcijas traucējumi, bet it īpaši – sirds funkcijas traucējumi, tādēļ viņiem jānodrošina stāvoklim atbilstoša novērošana.

Nieru un aknu darbības traucējumi

NSPL, arī celekoksibs, var būt toksiski nierēm. Klīniskos pētījumos celekoksibam novērota tāda pati ietekme uz nierēm kā kontrolei izmantotajam NSPL. Vislielākais nieru toksicitātes risks ir pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem, sirds mazspēju, aknu funkciju traucējumiem un gados vecākiem pacientiem. Šie pacienti rūpīgi jānovēro celekoksiba lietošanas laikā.

Pieredze celekoksiba lietošanā pacientiem ar viegli vai mēreni izteiktu nieru vai aknu mazspēju ir ierobežota, tādēļ šādi pacienti jāārstē piesardzīgi (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2).

Ja ārstēšanas laikā pacientam novēro jebkuras augstāk minētās orgānu sistēmas funkcijas pasliktināšanos, tad ir attiecīgi jāīkkojas un jāapsver iespēja pārtraukt terapiju ar celekoksibu.

Ādas reakcijas

Saņemti ļoti reti ziņojumi par nopietnām ādas reakcijām, dažas no tām fatālas, tostarp eksfoliatīvu dermatītu, Stīvensa–Džonsona sindromu un toksisko epidermālo nekrolīzi pacientiem, kuri lietoja celekoksibu (skatīt apakšpunktu 4.8). Paaugstinātu šo reakciju risku pacientiem parasti novēro terapijas kursa sākumā: lielākajā daļā gadījumu reakcijas sākās terapijas pirmajā mēnesī. Lietojot celekoksibu, ziņots par smagām paaugstinātas jutības reakcijām (anafilaksi un angioneirotisko tūsku) (skatīt apakšpunktu 4.8). Lielāks nopietnu ādas reakciju vai paaugstinātas jutības risks ir pacientiem, kuriem anamnēzē ir alerģija pret sulfonamīdiem vai jebkurām citām zālēm (skatīt apakšpunktu 4.3). Celekoksiba lietošana jāpārtrauc tiklīdz uz ādas parādās pirmie izsitumi, gļotādas bojājumi vai jebkādas citas paaugstinātas jutības pazīmes.

Pārējie

Pacienti, kuriem ir pavājināta CYP2C9 aktivitāte, jāārstē sevišķi piesardzīgi (skatīt apakšpunktu 5.2).

Celekoksibs var neļaut izpausties drudzim un citām iekaisuma pazīmēm.

Saņemti ziņojumi, ka pacientiem, kuri vienlaikus saņēmuši terapiju ar varfarīnu, bijušas smagas asiņošanas. Kombinējot celekoksibu ar varfarīnu vai citiem perorāliem antikoagulantiem, jāievēro piesardzība (skatīt apakšpunktu 4.5).

Onsenal 200 mg kapsulas satur laktozi (49,8 mg). Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Vairākumā mijiedarbības pētījumu izmantotas celekoksiba devas 200 mg 2 reizes dienā (t.i., devas, kādas lieto osteoartrīta/reimatoīdā artrīta ārstēšanai). Šī iemesla dēļ nevar izslēgt, ka celekoksiba iedarbība ir spēcīgāka, ja to lieto 2 reizes dienā pa 400 mg.

Ja pacients lieto varfarīnu vai citus antikoagulantus, jāseko to antikoagulējošai darbībai, sevišķi pirmajās dienās pēc celekoksiba terapijas uzsākšanas vai devas maiņas, jo šādiem pacientiem ir paaugstināts hemorāģisku komplikāciju risks. Šī iemesla dēļ pacientiem, kas lieto perorālos antikoagulantus, bieži jāpārbauda protrombīna laika starptautiskais standartizētais rādītājs. Saņemti ziņojumi par asiņošanas gadījumiem sakarā ar protrombīna laika pagarināšanos, kas novēroti artrīta pacientiem (galvenokārt gados vecākiem cilvēkiem), kuri celekoksibu saņēmuši līdztekus varfarīnam; daži gadījumi bijuši fatāli (skatīt apakšpunktu 4.4).

NSPL var mazināt diurētisku un antihipertensīvo zāļu efektivitāti. Dažiem pacientiem ar traucētu nieru funkciju (piemēram, dehidratētiem vai gados vecākiem pacientiem), lietojot NSPL, tai skaitā celekoksibu, kombinācijā ar AKE inhibitoriem vai angiotenzīna receptoru antagonistiem, var būt paaugstināts akūtas nieru mazspējas risks, kas parasti ir atgriezenisks. Tāpēc šī kombinācija ir ordinējama piesardzīgi, īpaši gados vecākiem pacientiem. Uzsākot vienlaicīgu terapiju, kā arī periodiski tās gaitā, pacientiem ir jāsaņem adekvāta hidratācija un jāapsver nieru funkciju kontrole.

28 dienas ilgā klīniskā pētījumā pacientiem ar lizinopriļa kontrolētu I un II stadijas hipertensiju 200 mg celekoksiba lietošana divas reizes dienā, pēc ambulatoras asinsspiediena diennakts kontroles datiem, salīdzinot ar placebo, būtiski nepaaugstināja dienas vidējo sistolisko un diastolisko asinsspiedienu. Klīniskās pēdējā apmeklējuma laikā 48% pacientu, kuri lietoja 200 mg celekoksiba divas reizes dienā, tika konstatēts atbildes reakcijas trūkums uz lizinopriļu (definēts kā diastoliskais asinsspiediens >90 mmHg, mērot ar manšeti, vai šādi izmērīta diastoliskā asinsspiediena pieaugums >10% salīdzinājumā ar izejas līmeni), turpretim placebo grupā bija 27% šādu pacientu; šī atšķirība bija statistiski nozīmīga.

Ir norādījumi, ka NSPL lietošana kopā ar ciklosporīna D atvasinājumiem vai takrolimu pastiprina to nefrotoksisko iedarbību. Ja celekoksibs tiek kombinēts ar kādu no šiem preparātiem, jāseko nieru funkcijai.

Celekoksibu var lietot kopā ar mazām acetilsalicilskābes devām, taču to nevar uzskatīt par acetilsalicilskābi aizvietojošu līdzekli kardiovaskulārai profilaksei. Tāpat kā tas raksturīgi citiem NSPL, novērots, ka tad, ja celekoksibu lieto kombinācijā ar mazām acetilsalicilskābes devām, kuņģa-zarnu trakta čūlas un citu kuņģa-zarnu trakta komplikāciju risks ir augstāks nekā tad, ja celekoksibu lieto vienu pašu (skatīt apakšpunktu 5.1).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Celekoksiba ietekme uz citām zālēm

Celekoksibs ir vājš CYP 2D6 inhibitors. Celekoksiba terapijas laikā CYP 2D6 substrāta deksstrometorfāna vidējā koncentrācija plazmā pieauga līdz 136%. Ja celekoksibs tiek lietots līdztekus zālēm, kuras ir šī enzīma substrāti, tad var pieaugt to koncentrācija plazmā. Pie zālēm, kuras metabolizē CYP 2D6, pieder, piemēram, antidepresanti (tricikliskie antidepresanti un selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori jeb SSASI), neiroleptiskie līdzekļi, antiaritmiskie preparāti u.c.

Iespējams, ka individuāli pielāgoto CYP2D6 substrāta devu ir jāsamazina, uzsākot ārstēšanu ar celekoksibu, vai jāpalielina, pārtraucot ārstēšanu ar celekoksibu.

Pētījumos *in vitro* konstatēts, ka celekoksibam piemīt zināma spēja inhibēt CYP 2D19 katalizēto metabolismu. Šīs *in vitro* atrades klīniskā nozīme nav zināma. Preparāti, kurus metabolizē CYP 2D19, ir, piemēram, diazepāms, citaloprāms un imipramīns.

Zāļu mijiedarbības pētījumā konstatēts, ka celekoksibs būtiski neietekmē perorālo kontracepcijas līdzekļu (1 mg noretisterona/35 mkg etinilestradiola) farmakokinētiku.

Celekoksibs klīniski būtiski neietekmē tolbutamīda (CYP 2C9) vai glibenklamīda farmakokinētiku.

Reimatoīdā artrīta pacientiem celekoksibs neizraisīja statistiski nozīmīgu ietekmi uz metotreksāta (lietota reimatoloģijā pieņemtās devās) farmakokinētiku (plazmas vai nieru klīrensu). Tomēr, kombinējot šos līdzekļus, nepieciešama adekvāta ar metotreksātu saistītās toksicitātes kontrole.

Veseliem subjektiem, kuri saņēma celekoksibu pa 200 mg divas reizes dienā kombinācijā ar 450 mg litija divas reizes dienā, litija C_{max} pieauga vidēji par 16% un AUC par 18%. Tādēļ pacientiem, kuri lieto litiju, uzsākot celekoksiba terapiju vai pārtraucot celekoksiba lietošanu, litija līmenis jākontrolē sevišķi rūpīgi.

Citu zāļu ietekme uz celekoksibu

Pacientiem, kuriem ir pavājināta CYP 2C9 aktivitāte un kuriem ir paaugstināta celekoksiba sistēmiskā ekspozīcija, CYP 2C9 inhibitoru (piemēram, flukonazola, amiodarona) līdztekus lietošana var vēl vairāk paaugstināt šo ekspozīciju. Pacientiem ar pavājinātu CYP 2C9 aktivitāti jāizvairās parakstīt šādas kombinācijas (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2).

Tā kā celekoksibu galvenokārt metabolizē CYP 2D9, tad pacientiem, kuri vienlaikus saņem flukonazolu, jāordinē puse no celekoksiba rekomendētās devas. Pēc atsevišķas, 200 mg lielas celekoksiba devas lietošanas līdztekus flukonazolam, spēcīgam CYP 2D9 inhibitoram, kurš tika lietots pa 200 mg vienu reizi dienā, celekoksiba C_{max} bija palielināta vidēji par 60% un AUC par 130% (līdzīgi pētījumi ar amiodaronu vai citiem zināmiem CYP2C9 inhibitoriem nav veikti). CYP 2D9 induktori, kā rifampicīns, karbamazepīns un barbiturāti, lietoti līdztekus celekoksibam, var pazemināt celekoksiba koncentrāciju plazmā.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīnisku datu par celekoksiba ietekmi uz grūtniecību nav. Pētījumos ar dzīvniekiem (žurkām un trušiem) konstatēta reproduktīva toksicitāte (skatīt apakšpunktus 4.3 un 5.3). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Celekoksibs tāpat kā citas prostaglandīnu sintēzi kavējošas zāles var izraisīt dzemdību darbības vājumu un *ductus arteriosus* priekšlaicīgu slēgšanos grūtniecības pēdējā trimestrī. Celekoksibs kontrindicēts grūtniecēm un sievietēm reproduktīvā vecumā, izņemot tās, kuras izmanto efektīvu kontracepciju (skatīt apakšpunktu 4.3). Ja sievietei terapijas laikā iestājas grūtniecība, jāpārtrauc celekoksiba lietošana.

Celekoksibs izdalās žurku mātišu pienā tādā pašā koncentrācijā kā plazmā. Ierobežotam sieviešu skaitam, kuras bija lietojušas celekoksibu bērna zīdīšanas laikā, krūts pienā konstatēta ļoti zema celekoksiba koncentrācija. Sievietes, kas lieto celekoksibu, nedrīkst zīdīt bērnu.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacientiem, kuriem celekoksiba lietošanas laikā ir līdzsvara traucējumi, reibonis vai miegainība, jāatturas no transportlīdzekļa vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

1.tabulā pēc orgānu sistēmām un sastopamības biežuma norādītās blakusparādības atspoguļo datus no šādiem avotiem:

- blakusparādības, kas novērotas osteoartrīta un reimatoīdā artrīta pacientiem biežāk nekā 0,01% un biežāk nekā placebo grupā, veicot 12 placebo un/vai aktīvi kontrolētus klīniskos pētījumus, kuri ilga līdz 12 nedēļām ar celekoksiba dienas devu no 100 līdz 800 mg. Bez tam dažādos pētījumos, par kontrolpreparātiem izmantojot neselektīvus NSPL, ar celekoksibu līdz 800 mg dienā ārstēti ap 7400 pacientu, apmēram 2300 no viņiem ārstējās 1 gadu vai ilgāk. Šajos papildu pētījumos novērotas tādas pašas celekoksiba blakusparādības kā **1.tabulā** minētās blakusparādības osteoartrīta un reimatoīdā artrīta pacientiem;
- pēcreģistrācijas uzraudzības laikā novērotās blakusparādības, par kurām saņemti spontāni ziņojumi laikposmā, kurā, pēc aplēsēm, ar celekoksibu ārstēti >70 miljoni pacientu (dažādas devas, lietošanas ilgums un indikācijas). Tā kā ne visas blakusparādības tiek ziņotas un nonāk zāļu drošuma datubāzē, šo blakusparādību biežumu nav iespējams precīzi noteikt.

1.TABULA	Bieži (>1/100 līdz <1/10)	Retāk (>1/1000 līdz <1/100)	Reti (>1/10.000 līdz <1/1000)	Biežums nav zināms (pēcreģistrācijas dati)¹
Infekcijas un infestācijas	Sinusīts, augšējo elpceļu infekcija, urīnceļu infekcija			
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija	Leikopēnija, trombocitopēnija	Pancitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Alerģijas paasināšanās			Smagas alerģiskas reakcijas, anafilaktisks šoks, anafilakse
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Nemiers, depresija, nogurums	Apjukums	Halucinācijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Hiperkaliēmija		
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis, hipertoniā	Parestēzija, miegainība	Ataksija, garšas sajūtas izmaiņas	Galvas sāpes, epilepsijas pasliktināšanās, aseptisks meningīts, ageizija, anosmija, fatāla intrakraniāla hemorāģija
Acu bojājumi		Neskaidra redze		Konjunktivīts, okulāra hemorāģija, tīklenes artērijas vai vēnas oklūzija
Ausu un labirinta bojājumi		Džinkstoņa ausis		Dzirdes pasliktināšanās

Sirds funkcijas traucējumi		Sirds mazspēja, sirdsklauves, tahikardija	Miokarda infarkts ²	Aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija, hipertensijas pasliktināšanās		Pietvīkums, vaskulīts, plaušu embolija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Faringīts, rinīts, klepus	Elpas trūkums		Bronhospazma
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā, caureja, dispepsija, meteorisms	Aizcietējums, atraugas, gastrīts, stomatīts, vemšana, kuņģa-zarnu iekaisuma saasināšanās	Duodēna, kuņģa, barības vada, tievās vai resnās zarnas čūlas veidošanās; disfāģija, zarnu perforācija; ezofagīts, melēna; pankreatīts	Slikta dūša, pankreatīts, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, kolīts/kolīta paasināšanās
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Aknu funkcijas traucējumi, ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanās	Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās	Hepatīts, aknu mazspēja, dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi, nieze	Nātrene	Alopecija, fotosensitivitāte	Ekhimozes, bulozi izsitumi, eksfoliatīvs dermatīts, multiformā eritēma, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze, angioneirotiskā tūska
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Krampji kāju muskuļos		Artralģija, miozīts
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts kreatinīna līmenis, paaugstināts urīnvielas slāpekļa līmenis		Akūta nieru mazspēja, intersticiāls nefrīts, hiponatriēmija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības				Menstruālā cikla traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Gripai līdzīgi simptomi, perifēra tūska/šķidruma aizture			Sāpes krūtīs

¹Zāļu drošuma novērošanas datubāzei spontāni ziņotās blakusparādības laikposmā, kurā, pēc aplēsēm, ar celekoksibu (dažādas devas, ilgums un indikācijas) varētu būt ārstēti >70 miljoni pacientu. Šī iemesla dēļ nav iespējams pietiekami droši noteikt šo blakusparādību biežumu. No pēcreģistrācijas populācijā novērotām blakusparādībām šeit norādītas tikai tās, kuras nav jau minētas pēc artrīta pētījumu (1.tabula) vai polipu profilakses pētījumu (2.tabula) datiem.

²20 placebo kontrolētos, vairāk nekā 2 nedēļas un līdz 1 gadam ilgušos pētījumos ar OA un RA pacientiem iegūto datu kopējā analizē konstatēts, ka 200 mg/dienā vai 400 mg/dienā celekoksibu saņēmušo pacientu grupā miokarda infarkta gadījumu skaits salīdzinājumā ar placebo grupu bija par 0,7 atgadījumiem uz 1000 pacientiem (reti) lielāks, bet insultu skaita ziņā pārsvara nebija.

2.tabulā pēc orgānu sistēmām un sastopamības biežuma sakārtotas vēl citas blakusparādības, kas biežāk nekā placebo grupā novērotas pacientiem, kuri ilgtermiņa polipu profilakses pētījumos līdz 3 gadiem lietojuši no 400 mg līdz 800 mg celekoksiba dienā (APC un PreSAP pētījumi; skatīt apakšpunktu 5.1, Farmakodinamiskās īpašības: Kardiovaskulārais drošums – ilgtermiņa pētījumi ar pacientiem ar sporādiskiem adenomatoziem polipiem).

2.TABULA	Ļoti bieži (>1/10)	Bieži (>1/100 līdz <1/10)	Retāk (>1/1000 līdz <1/100)
Infekcijas un infestācijas		Auss infekcija, sēnīsinfekcija (sēnīsinfekcijas bija galvenokārt nesistēmiskas)	<i>Helicobacter</i> infekcija, herpes zoster, erysipelas, brūču infekcija, smaganu infekcija, labirintīts, bakteriāla infekcija
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			Lipoma
Psihiskie traucējumi			Miega traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi			Cerebrāls infarkts
Acu bojājumi			Stiklķermeņa apduļķojumi, asinsizplūdums konjunktīvā
Ausu un labirinta bojājumi			Dzirdes pavājināšanās
Sirds funkcijas traucējumi		Stenokardija, miokarda infarkts	Nestabilā stenokardija, aortālā vārstuļa nepietiekamība, vainagartēriju ateroskleroze, sinusa bradikardija, sirds kambaru hipertrofija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija*		Dziļo vēnu tromboze, hematoma
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kuryja un videnes slimības		Elpas trūkums	Disfonija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja*	Slikta dūša, gastroezofageālā refluksa slimība, divertikuls, vemšana*, disfāģija, kairināto zarnu sindroms	Hemoroidāla asiņošana, bieža vēdera izeja, čūlas mutē, stomatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi			Alerģisks dermatīts
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Muskuļu spazmas	Ganglijs (fibrozs mezgls)

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Nefrolitiāze, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Niktūrija
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības		Prostatas labdabīga hiperplāzija, prostatīts, palielināts prostatas specifiskā antigēna daudzums	Asiņošana no maksts, krūts dziedzeru sāpīgums, dismenoreja, olnīcas cista, menopauzāli simptomi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Tūska	
Izmeklējumi		Pieņemšanās svarā	Asinīs paaugstināts: kālija, nātrija līmenis, hemoglobīna daudzums Asinīs pazemināts: hematokrīts, testosterona līmenis
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			Pēdas lūzums, Apakšējās ekstremitātes, epikondilīts, cipsas plīsums, lūzums
*Hipertensija, vemšana un caureja ietvertas 2.tabulā tādēļ, ka šajos, 3 gadus ilgušajos pētījumos par to ziņots biežāk nekā tas redzams 1.tabulā, kurā iekļautas blakusparādības pēc 12 nedēļu ilgu pētījumu datiem.			

Analizējot galīgos datus, kas iegūti APC pētījumā ar pacientiem, kuri līdz 3 gadiem lietojuši 800 mg celekoksiba dienā, konstatēts, ka viņiem salīdzinājumā ar placebo grupu bijis miokarda infarkta biežuma pārsvars 11 gadījumi uz 1000 pacientiem (bieži), bet insulta pārsvars – 5 gadījumi uz 1000 pacientiem (retāk; insulta veids nav diferencēts).

4.9 Pārdozēšana

Par pārdozēšanu klīniskos pētījumos nav datu. Veseliem cilvēkiem ievadītas atsevišķas, līdz 1200 mg lielas devas, kā arī vairākas, līdz 1200 mg lielas devas divas reizes dienā deviņas dienas pēc kārtas bez jebkādam klīniski nozīmīgām blakusparādībām. Ja rodas aizdomas par pārdozēšanu, jāveic atbilstoši pasākumi, t. i., jāizskalo kuņģis, jānovēro klīniskais stāvoklis un nepieciešamības gadījumā jāordinē simptomātiska terapija. Tā kā celekoksibs lielā mērā saistās ar olbaltumvielām, tad dialīze nebūs efektīva metode šī preparāta izvadīšanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XX33

Celekoksibs ir pirazola atvasinājums, kas ķīmiski līdzīgs citiem nearilaminētiem sulfanilamīdiem (piem., tiazīdiem, furosemīdam), bet atšķirīgs no arilamīna grupu saturošiem sulfanilamīdiem (piem., sulfametoksizola un citiem sulfanilamīdiem ar antibakteriālu darbību).

Celekoksibs ir perorāli lietojams selektīvs ciklooksigenāzes-2 (COX-2) inhibitors. Veseliem brīvprātīgiem, kas saņēma FAP ārstēšanai ieteiktās devas, proti, 400 mg divas reizes dienā, netika konstatēts, ka šis preparāts izraisītu statistiski nozīmīgu COX-1 inhibīciju (kas vērtēta pēc tromboksāna B2 [TxB2] veidošanās *ex vivo*).

Ciklooksigenāze ir enzīms, kas nepieciešams prostaglandīnu sintēzes procesā. Izšķir divas izoformas – COX-1 un COX-2. COX-2 ir enzīma izoforma, kuru inducē iekaisumu veicinošie faktori, un pieņemts, ka tā ir primāri atbildīga par sāpju, iekaisuma, drudža prostanoīdo mediatoru sintēzi. Paaugstinātu COX-2 līmeni atrod pacientiem ar dažādiem priekšvēža stāvokļiem, kā arī epiteliālo vēžu gadījumos. Ģimenes adenomatozā polipoze (FAP) ir iedzimta slimība, kas tiek pārmantota autosomāli dominātā ceļā, un tās pamatā ir viena no tumora supresijas gēniem – zarnu adenomatozās polipozes (ZAP) gēna defekts. Polipos ar ZAP gēnu izdalās liels daudzums COX-2, un, ja šo stāvokli neārstē, tad polipi resnajā vai taisnajā zarnā turpina augt un vairoties, rezultātā gandrīz 100% gadījumu attīstās kolorektāls vēzis. COX-2 iesaistās arī ovulācijas, implantācijas un *ductus arteriosus* slēgšanās procesos, tā piedalās nieru darbības kontrolē un centrālās nervu sistēmas funkcijās (inducē drudzi, nodrošina sāpju uztveri un kognitīvo funkciju). Tai varētu būt nozīme arī čūlas sadzīšanas procesā. Cilvēkiem COX-2 konstatēta audos ap kuņģa čūlām, taču tās saistība ar čūlu dzīšanu nav pierādīta.

Atšķirības dažu COX-1 inhibējošo NSPL un selektīvo COX-2 inhibitoru antitrombocitārā aktivitātē var būt klīniski svarīgas pacientiem ar trombembolisku komplikāciju risku. COX-2 inhibitori nomāc sistēmiskā (un tādējādi, iespējams, arī endoteliālā) prostaciklīna veidošanos, neietekmējot trombocītos esošo tromboksānu.

Pēc lielām celekoksiba devām novērota no devas atkarīga ietekme uz TxB₂ veidošanos. Tomēr dažos nelielos vairāku devu pētījumos veseliem subjektiem 600 mg celekoksiba divas reizes dienā salīdzinājumā ar placebo neietekmēja ne trombocītu agregāciju, ne asiņošanas laiku.

Pēc eksperimentāliem datiem mehānisms, ar kādu celekoksibs izraisa audzēja bojāeju, var būt saistīts ar apoptozes ierosināšanu un angiogēnēzes inhibīciju. COX-2 inhibīcija var ierobežot audzēja dzīvotspēju, kas nav atkarīga no iekaisuma.

Celekoksibs kavē audzēja veidošanos resnās zarnas vēža modeļos, kuros ķīmiskas (žurkām) vai ģenētiskas (pelēm) mutācijas rezultātā ir izteikta COX-2 ekspresija.

Pierādīts, ka celekoksibs samazina adenomatozo kolorektālo polipu skaitu un lielumu. Randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums tika veikts ar 83 FAP pacientiem. Pētāmā kopā bija iekļauti 58 pacienti, kuriem bija izdarīta subtotāla vai totāla kolektomija, un 25 pacienti ar intaktu resno zarnu. Trīspadsmit pacientiem bija izteikts FAP fenotips. Pēc sešus mēnešus ilgas ārstēšanas pacientu grupā, kuri saņēma celekoksibu pa 400 mg divas reizes dienā, kolorektālo polipu skaits bija samazinājies par 28% (SD ± 24%), kas statistiski bija labāks rādītājs nekā placebo grupā (vidēji 5%, SD ± 16%). Salīdzinājumā ar placebo novērota arī būtiska duodenālās adenomas laukuma samazināšanās (14,5% pacientu grupā, kuri saņēma 400 mg celekoksiba divas reizes dienā, pretstatā 1,4% placebo grupā), tomēr šī starpība nebija statistiski nozīmīga.

Pilotpētījums ar bērniem, FAP pacientiem: kopumā 18 bērni vecumā no 10 līdz 14 gadiem, kuriem bija genotipa vai fenotipa pozitīva FAP tika ārstēti ar celekoksibu 4 mg/kg dienā (4 pacienti salīdzinājumā ar 2 pacientiem, kas saņēma placebo) vai ar celekoksibu 8 mg/kg dienā (4 pacienti salīdzinājumā ar 2 pacientiem, kas saņēma placebo), vai ar celekoksibu 16 mg/kg dienā (4 pacienti salīdzinājumā ar 2 pacientiem, kas saņēma placebo). Pētījuma rezultāti liecina par polipu skaita statistiski nozīmīgu samazināšanos visās celekoksibu saņēmušo grupās salīdzinājumā ar attiecīgām placebo grupām. Visizteiktākais samazinājums novērots pacientiem, kuri saņēma celekoksibu 16 mg/kg dienā, kas atbilst ieteicamajai devai pieaugušajiem ar FAP, proti, 800 mg dienā. Drošuma datus analizēja Datu drošuma monitorēšanas komiteja, kura secināja, ka celekoksiba deva 16 mg/kg dienā ir droša un ieteicama lietošanai turpmākos pētījumos ar bērniem, FAP pacientiem.

Ilgtermiņa kardiovaskulārā toksicitāte bērniem, kas lieto celekoksibu, nav pētīta, un nav zināms, vai ilgstošas lietošanas risks varētu būt tāds pats kā pieaugušajiem, kas lieto celekoksibu vai citus COX-2 selektīvos vai neselektīvos NSPL (skatīt apakšpunktā 4.4 sirds funkcijas traucējumi).

Kardiovaskulārais drošums – ilgtermiņa pētījumi ar pacientiem ar sporādiskiem adenomatoziem polipiem: divos pētījumos, kuros bija iekļauti pacienti ar sporādiskiem adenomatoziem polipiem, izmantots celekoksibs, proti, APC pētījums (adenomas profilakse ar celekoksibu) un PreSAP pētījums

(spontāno adenomatozo polipu profilakse). APC pētījumā 3 gadus ilgas ārstēšanas laikā celekoksibu saņēmušo grupā pretstatā placebo grupai novēroja no devas atkarīgu kombinētā mērķa kritērija – kardiovaskulāras nāves, miokarda infarkta un insulta (pierādīta) – pieaugumu. Savukārt PreSAP pētījumā tāda paša kombinētā mērķa kritērija statistiski nozīmīgs pieaugums netika konstatēts. APC pētījumā kombinētā mērķa kritērija (kardiovaskulāra nāve, miokarda infarkts vai insults) relatīvais risks salīdzinājumā ar placebo bija 3,4 (95% ticamības intervāls 1,4–8,5) celekoksiba devai 400 mg divas reizes dienā un 2,8 (95% ticamības intervāls 1,1–7,2) celekoksiba devai 200 mg divas reizes dienā. Šī kombinētā mērķa kritērija kumulatīvais rādītājs 3 gadu laikposmā bija attiecīgi, 3,0% (20/671 subjekti) un 2,5% (17/685 subjekti) salīdzinājumā ar 0,9% (6/679 subjekti) placebo grupā. Abās celekoksiba grupās pretstatā placebo grupai šāds pieaugums bija saistīts galvenokārt ar miokarda infarkta gadījumu skaita pieaugumu.

PreSAP pētījumā tāda paša kombinētā mērķa kritērija (pierādīta) relatīvais risks celekoksiba devai 400 mg vienu reizi dienā salīdzinājumā ar placebo bija 1,2 (95% ticamības intervāls 0,6–2,4). Kombinētā mērķa kritērija kumulatīvais rādītājs 3 gadu laikposmā bija attiecīgi, 2,3% (21/933 subjekti) un 1,9% (12/685 subjekti). Miokarda infarkta (pierādīta) biežums bija 1,0% (9/933 subjekti) grupā, kas saņēma 400 mg celekoksiba vienu reizi dienā, un 0,6% (4/628 subjekti) placebo grupā.

Trešajā ilgtermiņa pētījumā ADAPT (Alcheimera slimības pretiekaisuma profilakses pētījumā) celekoksiba lietošana 200 mg divas reizes dienā būtiski nepaaugstināja kardiovaskulāro risku salīdzinājumā ar placebo. Tāda paša kombinētā mērķa kritērija (kardiovaskulāra nāve, miokarda infarkts vai insults) relatīvais risks, lietojot 200 mg celekoksiba divas reizes dienā, salīdzinājumā ar placebo bija 1,14% (95% ticamības intervāls 0,61–2,12). Miokarda infarkta biežums bija 1,1% (8/717 subjekti) grupā, kas saņēma 200 mg celekoksiba divas reizes dienā, un 1,2% (13/1070 subjekti) placebo grupā.

Kontrolētos, randomizētos pētījumos iegūto datu kopējā analīze arī liecina, ka celekoksiba lietošana, ja salīdzina ar placebo, var būt saistīta ar kardiovaskulāro risku, pie kam risks atšķiras atkarībā no celekoksiba devas.

Šīs zāles reģistrētas „ārkārtas apstākļos”. Tas nozīmē, ka reti sastopamās slimības dēļ nav iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra (EMA) katru gadu pārskatīs visu pieejamo jaunāko informāciju par zālēm un, ja nepieciešams, papildinās šo zāļu aprakstu.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Celekoksibs ātri absorbējas, pēc aptuveni 2-3 stundām sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā. Ja preparātu lieto ēšanas laikā (ar treknu ēdienu), absorbcija palēninās par aptuveni 1 stundu un kopējā absorbcija (AUC) pieaug par 10% līdz 20%.

Celekoksibs pārsvarā metabolizējas. Nepārveidotā formā urīnā izdalās mazāk nekā 1% no lietotās devas. Celekoksiba iedarbība ir individuāli atšķirīga, un tā var atšķirties apmēram 10 reizes. Terapeitisko devu robežās celekoksiba farmakokinētika nav atkarīga no devas un laika. Terapeitiskā koncentrācijā ap 97% preparāta saistās ar plazmas proteīniem, celekoksibs pārsvarā netiek piesaistīts pie eritrocītiem. Tā eliminācijas pusperiods ir apmēram 8-12 stundas. Stabīlu koncentrāciju līmenis plazmā tiek sasniegts 5 dienu laikā. Farmakoloģiskā aktivitāte piemīt pamatsavienojumam. Galvenajiem asinīs atrodamiem metabolītiem nav konstatēta aktivitāte ne attiecībā uz COX-1, ne COX-2.

Celekoksiba metabolismu nodrošina galvenokārt citohroma P450 CYP 2C9 izoenzīmi. Cilvēka plazmā identificēti trīs metabolīti bez COX-1 un COX-2 inhibējošas aktivitātes, proti, primārs spirts, attiecīgā karboksilskābe un tās glikuronīda konjugāts. Citohroma P450 CYP 2C9 aktivitāte ir pavājināta cilvēkiem ar ģenētiskiem polimorfismiem, kas izraisa enzīmu vājāku aktivitāti, piemēram, cilvēkiem, kas ir homozigoti attiecībā uz CYP 2C9*3 polimorfismu.

Farmakokinētikas pētījumā, kurā veseli brīvprātīgie ar genotipu CYP 2C9*1/*1, CYP 2C9*1/*3 vai CYP 2C9*3/*3 saņēma 200 mg celekoksiba dienā, pētījuma 7.dienā subjektiem ar CYP 2C9*3/*3 genotipu celekoksiba vidējā C_{max} un AUC_{0-24} bija aptuveni 4 un 7 reizes lielāka nekā pārējiem genotipiem. Trīs citos vienas devas pētījumos, kuros kopā piedalījās 5 dalībnieki ar genotipu CYP 2C9*3/*3, vienas devas AUC_{0-24} bija apmēram 3 reizes lielāka nekā cilvēkiem ar normālu CYP 2C9 aktivitāti. Tiek lēsts, ka homozigotā *3/*3 genotipa biežums dažādās etniskās grupās ir 0,3–1,0%.

Pacientiem, kuriem pēc anamnēzes/citu CYP 2C9 substrātu lietošanas pieredzes varētu būt pavājināta CYP 2C9 aktivitāte, celekoksibs jālieto piesardzīgi (skatīt apakšpunktu 4.2).

Pēc klīniskiem novērojumiem celekoksiba farmakokinētiskie parametri afroamerikāņiem un baltās rases cilvēkiem būtiski neatšķiras. Gados vecākām sievietēm (>65 gadiem) celekoksiba koncentrācija plazmā ir par aptuveni 100% augstāka.

Pacientiem ar viegli izteiktu aknu mazspēju celekoksiba C_{max} bija vidēji par 53% un AUC – par 26% lielāks nekā pacientiem, kuru aknu funkcija ir normāla. Kad pacienti ar mērenas pakāpes aknu mazspēju saņēma 200 mg celekoksiba dienā, minētie rādītāji viņiem bija paaugstināti par attiecīgi 41% un 146%. Pacientiem ar vieglas vai mērenas pakāpes aknu mazspēju metaboliskā kapacitāte vislabāk korelē ar albumīnu daudzumu. FAP pacientiem ar mērenas pakāpes aknu mazspēju (albumīnu daudzums serumā 25–35 g/l) par 50% jāsamazina celekoksiba deva.

Pētījumi ar pacientiem, kuriem ir smagas pakāpes aknu mazspēja (albumīni serumā < 25 g/l), nav veikti, un šai pacientu grupai celekoksibs ir kontrindicēts.

Celekoksiba farmakokinētika pacientiem ar nieru mazspēju nav pētīta, taču tai nevajadzētu būt stipri atšķirīgai, jo preparāta eliminācija galvenokārt notiek, tam metabolizējoties aknās. Par celekoksiba lietošanu nieru mazspējas gadījumā nav lielas pieredzes, tādēļ tas pacientiem ar nieru mazspēju lietojams piesardzīgi. Smagas pakāpes nieru mazspējas gadījumā celekoksibs ir kontrindicēts.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Tradicionālajos embriotoksicitātes un fetotoksicitātes pētījumos novērota no devas atkarīga diafragmālās trūces veidošanās žurkām augļa attīstības periodā un kardiovaskulāras anomālijas trušiem celekoksiba sistēmiskās iedarbības gadījumā, kas apmēram 3 reizes (žurkām) un 2 reizes (trušiem) pārsniedza iedarbību, kāda rodas cilvēkam, lietojot ieteikto dienas devu (800 mg). Diafragmālās trūces veidošanās novērota arī perinatālās un postnatālās toksicitātes pētījumos žurkām, kuras tika pakļautas iedarbībai organoģenēzes perioda laikā. Šajā pētījumā sistēmiskās iedarbības viszemākais robežlīmenis, pie kura šī anomālija vēl radās vienam dzīvniekam, bija 2 reizes lielāks nekā iedarbība, kāda panākama ar cilvēkam ieteicamo dienas devu (800 mg). Dzīvniekiem, kuri saņēma celekoksibu agrīnā embrionālās attīstības stadijā, novērota embriju bojāeja kā pirms, tā pēc implantācijas. Šie efekti bija sagaidāmi kā rezultāts prostaglandīnu sintēzes inhibīcijai.

Celekoksibs izdalās žurku mātišu pienā. Perinatālās un postnatālās toksicitātes pētījumos ar žurkām konstatēta toksiska iedarbība uz žurku mazuļiem.

Divus gadus ilgos toksicitātes pētījumos novērots, ka lielas devas žurku tēviņiem izraisa ar virsnierēm nesaistītu trombozes gadījumu skaita pieaugumu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kapsulas satur:
laktozes monohidrātu,
nātrija laurilsulfātu,

povidonu K30,
nātrija kroskarmelozi,
magnija stearātu.

Kapsulas apvalks satur:
želatīnu,
titāna dioksīdu (E171).

Uzrakstu tinte satur:
šellaku,
propilēnglikolu,
dzelzs oksīdu (E172).

6.2 Nesaderība

Nav zināma

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgi vai necaurspīdīgi PVH/aklara /alumīnija folijas blisteri.
Iepakojumi ar 10 vai 60 kapsulām.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/03/259/001-004

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2003. gada 17. oktobris/ 2008. gada 17. oktobris.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onsenal 400 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur 400 mg celekoksiba (celecoxib).

Palīgvielas: laktozes monohidrāts 99,6 mg. Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Cietās kapsulas.

Baltas, necaurspīdīgas kapsulas ar divām zaļām joslām, uz tām ir marķējumi 7767 un 400.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Onsenal indicēts pacientiem ar ģimenes adematozo polipozi (FAP – familia adenomatous polyposis) adenomatozo polipu skaita samazināšanai zarnās kā papildu terapijas līdzeklis, ko lieto līdztekus operatīvai terapijai un turpmākai endoskopiskai novērošanai pēc operācijas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Nav pierādīts, ka Onsenal, reducējot polipu skaitu, samazinātu risku saslimt ar zarnu vēzi (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.1).

4.2 Devas un lietošanas veids

Ieteicamā perorālā deva ir viena 400 mg kapsula divas reizes dienā, kas jālieto ēšanas laikā (skatīt apakšpunktu 5.2).

Lietojot celekoksibu, jāturpina parastā FAP pacientiem indicētā terapija. Maksimālā ieteicamā deva ir 800 mg dienā.

Aknu mazspēja: pacientiem ar mērenas pakāpes aknu mazspēju (albumīnu daudzums serumā 25–35 g/l) celekoksiba ieteicamā dienas deva jāsamazina par 50% (skatīt apakšpunktus 4.3 un 5.2). Ārstēšana jāveic piesardzīgi, jo pagaidām nav pieredzes šādu pacientu ārstēšanā ar devām, lielākām par 200 mg.

Nieru mazspēja: pieredze celekoksiba lietošanā pacientiem ar viegli vai mēreni izteiktiem nieru funkcijas traucējumiem ir ierobežota, tādēļ šādi pacienti ārstējami piesardzīgi. (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.4 un 5.2).

Pediatriskie pacienti: par celekoksiba lietošanu līdz 18 gadus veciem FAP pacientiem pieejams tikai viens neliels pilotpētījums ar ļoti mazu populāciju, kurā pacientus ārstēja ar celekoksiba devām līdz 16 mg/kg ķermeņa masas dienā, kas atbilst pieaugušajiem ieteiktajai FAP devai 800 mg dienā (skatīt apakšpunktu 5.1).

Pavājināta CYP 2C9 aktivitāte: pacientiem, kuriem pēc genotipēšanas datiem vai pēc anamnēzes/citu CYP2C9 substrātu lietošanas pieredzes, varētu būt pavājināta CYP 2C9 aktivitāte, celekoksibs jālieto piesardzīgi, jo viņiem ir paaugstināts no devas atkarīgo blakusparādību risks.

Pacientiem ar CYP2C9*3 allēli, īpaši tiem, kuriem ir CYP2C9*3*3 homozigotas genotips, celekoksiba ekspozīcijas līmenis var būt augstāks, nekā tiem pacientiem, kuru drošības dati tika pētīti klīniskos pētījumos. Tādēļ ārstējot FAP pacientus, jāņem vērā paaugstinātas celekoksiba ekspozīcijas risks. Ieteicams ārstēšanu sākt ar samazinātu devu (skatīt apakšpunktu 5.2).

Gados vecāki cilvēki: devas gados vecākiem FAP pacientiem nav precizētas. Šādi pacienti jāārstē piesardzīgi (skatīt apakšpunktu 5.2).

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām (skatīt apakšpunktu 6.1).
- Novērota paaugstināta jutība pret sulfonamīdiem.
- Aktīva peptiska čūla vai kuņģa-zarnu trakta asiņošana.
- Pacienti, kuriem bijusi astma, akūts rinīts, deguna polipi, angioneirotiskā tūska, nātrene vai cita veida alerģiska reakcija pēc acetilsalicilskābes vai nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NSPL), tostarp COX-2 (ciklooksigenāzes 2) selektīvo inhibitoru lietošanas.
- Grūtniecība un sievietes fertīlā vecumā, izņemot tās, kuras izmanto efektīvu kontracepciju (skatīt apakšpunktus 4.5, 4.6 un 5.3).
- Bērna zīdīšana (skatīt apakšpunktus 4.6 un 5.3).
- Smagas pakāpes aknu disfunkcija (serumā albumīns <25 g/l vai *Child-Pugh* rādītājs >10, C klase).
- Pacienti ar nieru mazspēju, ja konstatēts, ka kreatinīna klīrenss ir <30 ml/min.
- Iekaisīga zarnu slimība.
- Sastrēguma sirds mazspēja (II–IV klase pēc *NYHA*).
- Zināma sirds išēmiskā slimība, perifēro artēriju slimība un/vai cerebrovaskulāra slimība.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

FAP ārstēšana ar celekoksibu pētījumos novērota līdz 6 mēnešiem ilgā laikposmā, un nav konstatēts, ka tā samazinātu risku saslimt ar kuņģa-zarnu trakta vēzi vai cita veida vēzi vai nepieciešamību pēc operatīvas terapijas. Nedrīkst mainīt FAP pacientu aprūpes parasto norisi tāpēc, ka vienlaicīgi tiek lietots celekoksibs. Sevišķi svarīgi nesamazināt endoskopiskās kontroles biežumu un neatlikt FAP ķirurģisko terapiju.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ar celekoksibu ārstētiem pacientiem novērotas kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas komplikācijas [perforācija, čūla vai asiņošana (PUA)], daži gadījumi beigušies ar fatālu iznākumu. Jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus, kuriem ir sevišķi augsts NSPL izraisītu kuņģa-zarnu trakta komplikāciju risks - gados vecāki cilvēki, pacienti, kuri vienlaikus lieto kādus citus NSPL vai acetilsalicilskābi, kā arī pacienti ar kuņģa-zarnu trakta čūlu un asiņošanu anamnēzē.

Ja celekoksibu lieto vienlaicīgi ar acetilsalicilskābi (pat mazās devās), tiek veicināts kuņģa-zarnu trakta blakusparādību paaugstināts risks (kuņģa-zarnu trakta čūla vai citas kuņģa-zarnu trakta komplikācijas). Ilgtermiņa klīniskos pētījumos nav pierādīts, ka, lietojot selektīvos COX-2 inhibitorus + acetilsalicilskābi vai NSPL + acetilsalicilskābi, būtiski mainītos gastrointestinālā drošība (skatīt apakšpunktu 5.1).

Jāizvairās lietot celekoksibu kopā ar citiem NSPL, izņemot aspirīnu.

FAP pacientiem ar pastāvīgu ileorektālu anastomozi vai ileuma gala un tūpļa daļas anastomozi var izveidoties čūlas anastomozes apvidū. Ja pacientam ir anastomozes čūla, tad viņam nedrīkst vienlaicīgi ordinēt antikoagulantus vai acetilsalicilskābi.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi/sirds funkcijas traucējumi

Ilgtermiņa placebo kontrolētā pētījumā sporādiskas adenomatozas polipozes pacientiem, lietojot celekoksibu 200 mg divas reizes dienā un 400 mg divas reizes dienā, konstatēja paaugstinātu nopietnu kardiovaskulāro parādību, galvenokārt miokarda infarktu, skaitu salīdzinājumā ar placebo (skatīt apakšpunktu 5.1).

APC pētījumā novērots, ka, lietojot 400 mg celekoksiba divas reizes dienā, pieaug kardiovaskulārais risks (skatīt apakšpunktu 5.1), tādēļ regulāri jānovērtē FAP pacienta reakcija uz celekoksibu, lai

nevajadzīgi nepakļautu celekoksiba iedarbībai tos FAP pacientus, kuriem celekoksibs nav efektīvs (skatīt apakšpunktus 4.2, 4.3, 4.8 un 5.1).

Pacientiem ar nozīmīgiem kardiovaskulāriem riska faktoriem (piemēram, hipertensija, hiperlipidēmija, cukura diabēts, smēķēšana) celekoksibu var ordinēt tikai pēc rūpīgas apsvēršanas (skatīt apakšpunktu 5.1).

COX-2 selektīvos inhibitorus nevar izmantot acetilsalicilskābes vietā kardiovaskulāras trombembolijas profilaksei, jo tiem nepiemīt antitrombotiskais efekts. Tādēļ antitrombotiskā terapija nav jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 5.1).

Celekoksibs tāpat kā citi medikamenti, kuri inhibē prostaglandīnu sintēzi, mēdz izraisīt šķidruma aizturi organismā un tūsku. Tāpēc celekoksibs piesardzīgi lietojams pacientiem ar sirds mazspēju, kreisā kambara disfunkciju vai hipertensiju anamnēzē, kā arī pacientiem ar jebkādas citas izcelsmes tūsku, jo prostaglandīnu inhibīcijas rezultātā var pavājināties nieru funkcija un notikt šķidruma aizture. Piesardzība nepieciešama arī tad, ja pacients diurētiskas terapijas vai cita iemesla dēļ pakļauts hipovolēmijas riskam.

Celekoksibs, tāpat kā citi NSPL, var izraisīt hipertensiju vai pasliktināt hipertensijas norisi, kas var būt viens no iemesliem palielinātajam kardiovaskulāro notikumu skaitam. Tādēļ, sākot ārstēšanu ar celekoksibu, kā arī tās gaitā rūpīgi jāseko asinsspiediena līmenim.

Ja tiek ārstēts gados vecāks pacients ar vieglas vai mērenas pakāpes sirds mazspēju, kuras dēļ nepieciešama attiecīga terapija, tad ir nepieciešama īpaša piesardzība un regulāra pacienta stāvokļa kontrole. Gados vecākiem pacientiem ir biežāk sastopami nieru vai aknu funkcijas traucējumi, bet it īpaši – sirds funkcijas traucējumi, tādēļ viņiem jānodrošina stāvoklim atbilstoša novērošana.

Nieru un aknu darbības traucējumi

NSPL, arī celekoksibs, var būt toksiski nierēm. Klīniskos pētījumos celekoksibam novērota tāda pati ietekme uz nierēm kā kontrolei izmantotajam NSPL. Vislielākais nieru toksicitātes risks ir pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem, sirds mazspēju, aknu funkciju traucējumiem un gados vecākiem pacientiem. Šie pacienti rūpīgi jānovēro celekoksiba lietošanas laikā.

Pieredze celekoksiba lietošanā pacientiem ar viegli vai mēreni izteiktas nieru vai aknu mazspēju, tādēļ šādi pacienti jāārstē piesardzīgi (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2).

Ja ārstēšanas laikā pacientam novēro jebkuras augstāk minētās orgānu sistēmas funkcijas pasliktināšanos, tad ir attiecīgi jāīsteno un jāapsver iespēja pārtraukt terapiju ar celekoksibu.

Ādas reakcijas

Saņemti ļoti reti ziņojumi par nopietnām ādas reakcijām, dažas no tām fatālas, tostarp eksfoliatīvu dermatītu, Stīvensa–Džonsona sindromu un toksisko epidermālo nekrolīzi pacientiem, kuri lietoja celekoksibu (skatīt apakšpunktu 4.8). Paaugstinātu šo reakciju risku pacientiem parasti novēro terapijas kursa sākumā: lielākajā daļā gadījumu reakcijas sākās terapijas pirmajā mēnesī. Lietojot celekoksibu tika ziņots par smagām paaugstinātas jutības reakcijām (anafilaksi un angioneirotisko tūsku) (skatīt apakšpunktu 4.8). Lielāks nopietnu ādas reakciju vai paaugstinātas jutības risks ir pacientiem, kuru anamnēzē ir alerģija pret sulfonamīdiem vai jebkurām citām zālēm (skatīt apakšpunktu 4.3). Celekoksiba lietošana jāpārtrauc tiklīdz uz ādas parādās pirmie izsitumi, glotādas bojājumi vai jebkādas citas paaugstinātas jutības pazīmes.

Pārējie

Pacienti, kuriem ir pavājināta CYP 2C9 aktivitāte, jāārstē sevišķi piesardzīgi (skatīt apakšpunktu 5.2).

Celekoksibs var neļaut izpausties drudzim un citām iekaisuma pazīmēm.

Saņemti ziņojumi, ka pacientiem, kuri vienlaikus saņēmuši terapiju ar varfarīnu, bijušas smagas asiņošanas. Kombinējot celekoksibu ar varfarīnu vai citiem perorāliem antikoagulantiem, jāievēro piesardzība (skatīt apakšpunktu 4.5).

Onsenal 400 mg kapsulas satur laktozi (99,6 mg). Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Vairākumā mijiedarbības pētījumu izmantotas celekoksiba devas pa 200 mg 2 reizes dienā (t.i., devas, kādas lieto osteoartrīta/reimatoīdā artrīta ārstēšanai). Šī iemesla dēļ nevar izslēgt, ka celekoksiba iedarbība ir spēcīgāka, ja to lieto 2 reizes dienā pa 400 mg.

Ja pacients lieto varfarīnu vai citus antikoagulantus, jāseko to antikoagulējošai darbībai, sevišķi pirmajās dienās pēc celekoksiba terapijas uzsākšanas vai devas maiņas, jo šādiem pacientiem ir paaugstināts hemorāģisku komplikāciju risks. Šī iemesla dēļ pacientiem, kas lieto perorālos antikoagulantus, bieži jāpārbauda protrombīna laika starptautiskais standartizētais rādītājs. Saņemti ziņojumi par asiņošanas gadījumiem sakarā ar protrombīna laika pagarināšanos, kas novēroti artrīta pacientiem (galvenokārt gados vecākiem cilvēkiem), kuri celekoksibu saņēmuši līdztekus varfarīnam; daži gadījumi bijuši fatāli (skatīt apakšpunktu 4.4).

NSPL var mazināt diurētisku un antihipertensīvo zāļu efektivitāti. Dažiem pacientiem ar traucētu nieru funkciju (piemēram, dehidratētiem vai gados vecākiem pacientiem), lietojot NSPL, tai skaitā celekoksibu, kombinācijā ar AKE inhibitoriem vai angiotenzīna receptoru antagonistiem, var būt paaugstināts akūtas nieru mazspējas risks, kas parasti ir atgriezenisks. Tāpēc šī kombinācija ir ordinējama piesardzīgi, īpaši gados vecākiem pacientiem. Uzsākot vienlaicīgu terapiju, kā arī periodiski tās gaitā, pacientiem ir jāsaņem adekvāta hidratācija un jāapsver nieru funkciju kontrole.

28 dienas ilgā klīniskā pētījumā pacientiem ar lizinopriļa kontrolētu I un II stadijas hipertensiju 200 mg celekoksiba lietošana divas reizes dienā, pēc ambulatoras asinsspiediena diennakts kontroles datiem, salīdzinot ar placebo, būtiski nepaaugstināja dienas vidējo sistolisko un diastolisko asinsspiedienu. Klīniskās pēdējā apmeklējuma laikā 48% pacientu, kuri lietoja 200 mg celekoksiba divas reizes dienā, tika konstatēts atbildes reakcijas trūkums uz lizinopriļu (definēts kā diastoliskais asinsspiediens >90 mmHg, mērot ar manšeti, vai šādi izmērīta diastoliskā asinsspiediena pieaugums >10% salīdzinājumā ar izejas līmeni), turpretim placebo grupā bija 27% šādu pacientu; šī atšķirība bija statistiski nozīmīga.

Ir norādījumi, ka NSPL līdzekļu lietošana kopā ar ciklosporīna D atvasinājumiem vai takrolimu pastiprina to nefrotoksisko iedarbību. Ja celekoksibs tiek kombinēts ar kādu no šiem preparātiem, jāseko nieru funkcijai.

Celekoksibu var lietot kopā ar mazām acetilsalicilskābes devām, taču to nevar uzskatīt par acetilsalicilskābi aizvietojošu līdzekli kardiovaskulārai profilaksei. Tāpat kā tas raksturīgi citiem NSPL, novērots, ka tad, ja celekoksibu lieto kombinācijā ar mazām acetilsalicilskābes devām, kuņģa-zarnu trakta čūlas un citu gastrointestinālo komplikāciju risks ir augstāks nekā tad, ja celekoksibu lieto vienu pašu (skatīt apakšpunktu 5.1).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Celekoksiba ietekme uz citām zālēm

Celekoksibs ir vājš CYP 2D6 inhibitors. Celekoksiba terapijas laikā CYP 2D6 substrāta dekstrometorfāna vidējā koncentrācija plazmā pieauga līdz 136%. Ja celekoksibs tiek lietots līdztekus zālēm, kuras ir šī enzīma substrāti, tad var pieaugt to koncentrācija plazmā. Pie zālēm, kuras metabolizē CYP 2D6, pieder, piemēram, antidepresanti (tricikliskie antidepresanti un selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori jeb SSASI), neiroleptiskie līdzekļi, antiaritmiskie preparāti u.c.

Iespējams, ka individuāli pielāgoto CYP2D6 substrāta devu ir jāsamazina, uzsākot ārstēšanu ar celekoksibu, vai jāpalielina, pārtraucot ārstēšanu ar celekoksibu.

Pētījumos *in vitro* konstatēts, ka celekoksibam piemīt zināma spēja inhibēt CYP 2D19 katalizēto metabolismu. Šīs *in vitro* atrades klīniskā nozīme nav zināma. Preparāti, kurus metabolizē CYP 2D19, ir, piemēram, diazepāms, citaloprāms un imipramīns.

Zāļu mijiedarbības pētījumā konstatēts, ka celekoksibs būtiski neietekmē perorālo kontracepcijas līdzekļu (1 mg noretisterona/35 mkg etinilestradiola) farmakokinētiku.

Celekoksibs klīniski būtiski neietekmē tolbutamīda (CYP 2C9) vai glibenklamīda farmakokinētiku.

Reimatoīdā artrīta pacientiem celekoksibs neizraisīja statistiski nozīmīgu ietekmi uz metotreksāta (lietota reimatoloģijā pieņemtās devās) farmakokinētiku (plazmas vai nieru klīrensu). Tomēr, kombinējot šos līdzekļus, nepieciešama adekvāta ar metotreksātu saistītās toksicitātes kontrole.

Veseliem subjektiem, kuri saņēma celekoksibu pa 200 mg divas reizes dienā kombinācijā ar 450 mg litija divas reizes dienā, litija C_{max} pieauga vidēji par 16% un AUC par 18%. Tādēļ pacientiem, kuri lieto litiju, uzsākot celekoksiba terapiju vai pārtraucot celekoksiba lietošanu, litija līmenis jākontrolē sevišķi rūpīgi.

Citu zāļu ietekme uz celekoksibu

Pacientiem, kuriem ir pavājināta CYP 2C9 aktivitāte un kuriem ir paaugstināta celekoksiba sistēmiskā ekspozīcija, CYP 2C9 inhibitoru (piemēram, flukonazola, amiodarona) līdztekus lietošana var vēl vairāk paaugstināt šo ekspozīciju. Pacientiem ar pavājinātu CYP 2C9 aktivitāti jāizvairās parakstīt šādas kombinācijas (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2).

Tā kā celekoksibu galvenokārt metabolizē CYP 2D9, tad pacientiem, kuri vienlaikus saņem flukonazolu, jāordinē puse no celekoksiba rekomendētās devas. Pēc atsevišķas, 200 mg lielas celekoksiba devas lietošanas līdztekus flukonazolam, spēcīgam CYP 2D9 inhibitoram, kurš tika lietots pa 200 mg vienu reizi dienā, celekoksiba C_{max} bija palielināta vidēji par 60% un AUC par 130% (līdzīgi pētījumi ar amiodaronu vai citiem zināmiem CYP2C9 inhibitoriem nav veikti). CYP 2D9 induktori, kā rifampicīns, karbamazepīns un barbiturāti, lietoti līdztekus celekoksibam, var pazemināt celekoksiba koncentrāciju plazmā.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīnisku datu par celekoksiba ietekmi uz grūtniecību nav. Pētījumos ar dzīvniekiem (žurkām un trušiem) konstatēta reproduktīva toksicitāte (skatīt apakšpunktus 4.3 un 5.3). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Celekoksibs tāpat kā citas prostaglandīnu sintēzi kavējošas zāles var izraisīt dzemdību darbības vājumu un *ductus arteriosus* priekšlaicīgu slēgšanos grūtniecības pēdējā trimestrī. Celekoksibs kontrindicēts grūtniecēm un sievietēm reproduktīvā vecumā, izņemot tās, kuras izmanto efektīvu kontracepciju (skatīt apakšpunktu 4.3). Ja sievietei terapijas laikā iestājas grūtniecība, jāpārtrauc celekoksiba lietošana.

Celekoksibs izdalās žurku mātišu pienā tādā pašā koncentrācijā kā plazmā. Ierobežotam sieviešu skaitam, kuras bija lietojušas celekoksibu bērna zīdīšanas laikā, krūts pienā konstatēta ļoti zema celekoksiba koncentrācija. Sievietes, kas lieto celekoksibu, nedrīkst zīdīt bērnu.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacientiem, kuriem celekoksiba lietošanas laikā ir līdzsvara traucējumi, reibonis vai miegainība, jāatturas no transportlīdzekļa vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

1.tabulā pēc orgānu sistēmām un sastopamības biežuma norādītās blakusparādības atspoguļo datus no šādiem avotiem:

- blakusparādības, kas novērotas osteoartrīta un reimatoīdā artrīta pacientiem biežāk nekā 0,01% un biežāk nekā placebo grupā, veicot 12 placebo un/vai aktīvi kontrolētus klīniskos pētījumus, kuri ilga līdz 12 nedēļām ar celekoksiba dienas devu no 100 līdz 800 mg. Bez tam dažādos pētījumos, par kontrolpreparātiem izmantojot neselektīvus NSPL, ar celekoksibu līdz 800 mg dienā ārstēti ap 7400 pacientu, apmēram 2300 no viņiem ārstējās 1 gadu vai ilgāk. Šajos papildu pētījumos novērotas tādas pašas celekoksiba blakusparādības kā **1.tabulā** minētās blakusparādības osteoartrīta un reimatoīdā artrīta pacientiem;
- pēcreģistrācijas uzraudzības laikā novērotās blakusparādības, par kurām saņemti spontāni ziņojumi laikposmā, kurā, pēc aplēsēm, ar celekoksibu ārstēti >70 miljoni pacientu (dažādas devas, lietošanas ilgums un indikācijas). Tā kā ne visas blakusparādības tiek ziņotas un nonāk zāļu drošuma datubāzē, šo blakusparādību biežumu nav iespējams precīzi noteikt.

1.TABULA	Bieži (>1/100 līdz <1/10)	Retāk (>1/1000 līdz <1/100)	Reti (>1/10.000 līdz <1/1000)	Biežums nav zināms (pēcreģistrācijas dati)¹
Infekcijas un infestācijas	Sinusīts, augšējo elpceļu infekcija, urīnceļu infekcija			
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija	Leikopēnija, trombocitopēnija	Pancitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Alerģijas paasināšanās			Smagas alerģiskas reakcijas, anafilaktisks šoks, anafilakse
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Nemiers, depresija, nogurums	Apjukums	Halucinācijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Hiperkaliēmija		
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis, hipertoniā	Parestēzija, miegainība	Ataksija, garšas sajūtas izmaiņas	Galvas sāpes, epilepsijas pasliktināšanās, aseptisks meningīts, ageizija, anosmija, fatāla intrakraniāla hemorāģija
Acu bojājumi		Neskaidra redze		Konjunktivīts, okulāra hemorāģija, tīklenes artērijas vai vēnas oklūzija
Ausu un labirinta bojājumi		Džinkstoņa ausis		Dzirdes pasliktināšanās

Sirds funkcijas traucējumi		Sirds mazspēja, sirdsklauves, tahikardija	Miokarda infarkts ²	Aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija, hipertensijas pasliktināšanās		Pietvīkums, vaskulīts, plaušu embolija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Faringīts, rinīts, klepus	Elpas trūkums		Bronhospazma
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā, caureja, dispepsija, meteorisms	Aizcietējums, atraugas, gastrīts, stomatīts, vemšana, kuņģa-zarnu iekaisuma saasināšanās	Duodēna, kuņģa, barības vada, tievās vai resnās zarnas čūlas veidošanās; disfāģija, zarnu perforācija; ezofagīts, melēna; pankreatīts	Slikta dūša, pankreatīts, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, kolīts/kolīta paasināšanās
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Aknu funkcijas traucējumi, ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanās	Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās	Hepatīts, aknu mazspēja, dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi, nieze	Nātrene	Alopecija, fotosensitivitāte	Ekhimozes, bulozi izsitumi, eksfoliatīvs dermatīts, multiformā eritēma, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze, angioneirotiskā tūska
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Krampji kāju muskuļos		Artralģija, miozīts
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts kreatinīna līmenis, paaugstināts urīnvielas slāpekļa līmenis		Akūta nieru mazspēja, intersticiāls nefrīts, hiponatriēmija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības				Menstruālā cikla traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Gripai līdzīgi simptomi, perifēra tūska/šķidruma aizture			Sāpes krūtīs

¹Zāļu drošuma novērošanas datubāzei spontāni ziņotās blakusparādības laikposmā, kurā, pēc aplēsēm, ar celekoksibu (dažādas devas, ilgums un indikācijas) varētu būt ārstēti >70 miljoni pacientu. Šī iemesla dēļ nav iespējams pietiekami droši noteikt šo blakusparādību biežumu. No pēcreģistrācijas populācijā novērotām blakusparādībām šeit norādītas tikai tās, kuras nav jau minētas pēc artrīta pētījumu (1.tabula) vai polipu profilakses pētījumu (2.tabula) datiem.

²20 placebo kontrolētos, vairāk nekā 2 nedēļas un līdz 1 gadam ilgušos pētījumos ar OA un RA pacientiem iegūto datu kopējā analizē konstatēts, ka 200 mg/dienā vai 400 mg/dienā celekoksibu saņēmušo pacientu grupā miokarda infarkta gadījumu skaits salīdzinājumā ar placebo grupu bija par 0,7 atgadījumiem uz 1000 pacientiem (reti) lielāks, bet insultu skaita ziņā pārsvara nebija.

2.tabulā pēc orgānu sistēmām un sastopamības biežuma sakārtotas vēl citas blakusparādības, kas biežāk nekā placebo grupā novērotas pacientiem, kuri ilgtermiņa polipu profilakses pētījumos līdz 3 gadiem lietojuši no 400 mg līdz 800 mg celekoksiba dienā (APC un PreSAP pētījumi; skatīt apakšpunktu 5.1, Farmakodinamiskās īpašības: Kardiovaskulārais drošums – ilgtermiņa pētījumi ar pacientiem ar sporādiskiem adenomatoziem polipiem).

2.TABULA	Ļoti bieži (>1/10)	Bieži (>1/100 līdz <1/10)	Retāk (>1/1000 līdz <1/100)
Infekcijas un infestācijas		Auss infekcija, sēnīsinfekcija (sēnīsinfekcijas bija galvenokārt nesistēmiskas)	<i>Helicobacter</i> infekcija, herpes zoster, erysipelas, brūču infekcija, smaganu infekcija, labirintīts, bakteriāla infekcija
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			Lipoma
Psihiski traucējumi			Miega traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi			Cerebrāls infarkts
Acu bojājumi			Stiklķermeņa apduļķojumi, asinsizplūdums konjunktīvā
Ausu un labirinta bojājumi			Dzirdes pavājināšanās
Sirds funkcijas traucējumi		Stenokardija, miokarda infarkts	Nestabilā stenokardija, aortālā vārstuļa nepietiekamība, vainagartēriju ateroskleroze, sinusa bradikardija, sirds kambaru hipertrofija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija*		Dziļo vēnu tromboze, hematoma
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kuryja un videnes slimības		Elpas trūkums	Disfonija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja*	Slikta dūša, gastroezofageālā refluksa slimība, divertikuls, vemšana*, disfāģija, kairināto zarnu sindroms	Hemoroidāla asiņošana, bieža vēdera izeja, čūlas mutē, stomatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi			Alerģisks dermatīts
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Muskuļu spazmas	Ganglijs (fibrozs mezgls)

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Nefrolitiāze, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Niktūrija
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības		Prostatas labdabīga hiperplāzija, prostatīts, palielināts prostatas specifiskā antigēna daudzums	Asiņošana no maksts, krūts dziedzeru sāpīgums, dismenoreja, olnīcas cista, menopauzāli simptomi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Tūska	
Izmeklējumi		Pieņemšanās svarā	Asinīs paaugstināts: kālija, nātrija līmenis, hemoglobīna daudzums. Asinīs pazemināts: hematokrīts, testosterona līmenis
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			Pēdas lūzums, Apakšējās ekstremitātes, epikondilīts, cipsas plīsums, lūzums
*Hipertensija, vemšana un caureja ietvertas 2.tabulā tādēļ, ka šajos, 3 gadus ilgušajos pētījumos par to ziņots biežāk nekā tas redzams 1.tabulā, kurā iekļautas blakusparādības pēc 12 nedēļu ilgu pētījumu datiem.			

Analizējot galīgos datus, kas iegūti APC pētījumā ar pacientiem, kuri līdz 3 gadiem lietojuši 800 mg celekoksiba dienā, konstatēts, ka viņiem salīdzinājumā ar placebo grupu bijis miokarda infarkta biežuma pārsvars 11 gadījumi uz 1000 pacientiem (bieži), bet insulta pārsvars – 5 gadījumi uz 1000 pacientiem (retāk; insulta veids nav diferencēts).

4.9 Pārdozēšana

Par pārdozēšanu klīniskos pētījumos nav datu. Veseliem cilvēkiem ievadītas atsevišķas, līdz 1200 mg lielas devas, kā arī vairākas, līdz 1200 mg lielas devas divas reizes dienā deviņas dienas pēc kārtas bez jebkādam klīniski nozīmīgām blakusparādībām. Ja rodas aizdomas par pārdozēšanu, jāveic atbilstoši pasākumi, t. i., jāizskalo kuņģis, jānovēro klīniskais stāvoklis un nepieciešamības gadījumā jāordinē simptomātiska terapija. Tā kā celekoksibs lielā mērā saistās ar olbaltumvielām, tad dialīze nebūs efektīva metode šī preparāta izvadīšanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XX33

Celekoksibs ir pirazola atvasinājums, kas ķīmiski līdzīgs citiem nearilaminētiem sulfanilamīdiem (piem., tiazīdiem, furosemīdam), bet atšķirīgs no arilamīna grupu saturošiem sulfanilamīdiem (piem., sulfametoksizola un citiem sulfanilamīdiem ar antibakteriālu darbību).

Celekoksibs ir perorāli lietojams selektīvs ciklooksigenāzes-2 (COX-2) inhibitors. Veseliem brīvprātīgiem, kas saņēma FAP ārstēšanai ieteiktās devas, proti, 400 mg divas reizes dienā, netika konstatēts, ka šis preparāts izraisītu statistiski nozīmīgu COX-1 inhibīciju (kas vērtēta pēc tromboksāna B2 [TxB2] veidošanās *ex vivo*).

Ciklooksigenāze ir enzīms, kas nepieciešams prostaglandīnu sintēzes procesā. Izšķir divas izoformas – COX-1 un COX-2. COX-2 ir enzīma izoforma, kuru inducē iekaisumu veicinošie faktori, un pieņemts, ka tā ir primāri atbildīga par sāpju, iekaisuma, drudža prostanoīdo mediatoru sintēzi. Paaugstinātu COX-2 līmeni atrod pacientiem ar dažādiem priekšvēža stāvokļiem, kā arī epiteliālo vēžu gadījumos. Ģimenes adenomatozā polipoze (FAP) ir iedzimta slimība, kas tiek pārmantota autosomāli dominātā ceļā, un tās pamatā ir viena no tumora supresijas gēniem – zarnu adenomatozās polipozes (ZAP) gēna defekts. Polipos ar ZAP gēnu izdalās liels daudzums COX-2, un, ja šo stāvokli neārstē, tad polipi resnajā vai taisnajā zarnā turpina augt un vairoties, rezultātā gandrīz 100% gadījumu attīstās kolorektāls vēzis. COX-2 iesaistās arī ovulācijas, implantācijas un *ductus arteriosus* slēgšanās procesos, tā piedalās nieru darbības kontrolē un centrālās nervu sistēmas funkcijās (inducē drudzi, nodrošina sāpju uztveri un kognitīvo funkciju). Tai varētu būt nozīme arī čūlas sadzīšanas procesā. Cilvēkiem COX-2 konstatēta audos ap kuņģa čūlām, taču tās saistība ar čūlu dzīšanu nav pierādīta.

Atšķirības dažu COX-1 inhibējošo NSPL un selektīvo COX-2 inhibitoru antitrombocitārā aktivitātē var būt klīniski svarīgas pacientiem ar trombembolisku komplikāciju risku. COX-2 inhibitori nomāc sistēmiskā (un tādējādi, iespējams, arī endoteliālā) prostaciklīna veidošanos, neietekmējot trombocītos esošo tromboksānu.

Pēc lielām celekoksiba devām novērota no devas atkarīga ietekme uz TxB₂ veidošanos. Tomēr dažos nelielos vairāku devu pētījumos veseliem subjektiem 600 mg celekoksiba divas reizes dienā salīdzinājumā ar placebo neietekmēja ne trombocītu agregāciju, ne asiņošanas laiku.

Pēc eksperimentāliem datiem mehānisms, ar kādu celekoksibs izraisa audzēja bojāeju, var būt saistīts ar apoptozes ierosināšanu un angiogēnēzes inhibīciju. COX-2 inhibīcija var ierobežot audzēja dzīvotspēju, kas nav atkarīga no iekaisuma.

Celekoksibs kavē audzēja veidošanos resnās zarnas vēža modeļos, kuros ķīmiskas (žurkām) vai ģenētiskas (pelēm) mutācijas rezultātā ir izteikta COX-2 ekspresija.

Pierādīts, ka celekoksibs samazina adenomatozo kolorektālo polipu skaitu un lielumu. Randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums tika veikts ar 83 FAP pacientiem. Pētāmā kopā bija iekļauti 58 pacienti, kuriem bija izdarīta subtotāla vai totāla kolektomija, un 25 pacienti ar intaktu resno zarnu. Trīspadsmit pacientiem bija izteikts FAP fenotips. Pēc sešus mēnešus ilgas ārstēšanas pacientu grupā, kuri saņēma celekoksibu pa 400 mg divas reizes dienā, kolorektālo polipu skaits bija samazinājies par 28% (SD ± 24%), kas statistiski bija labāks rādītājs nekā placebo grupā (vidēji 5%, SD ± 16%). Salīdzinājumā ar placebo novērota arī būtiska duodenālās adenomas laukuma samazināšanās (14,5% pacientu grupā, kuri saņēma 400 mg celekoksiba divas reizes dienā, pretstatā 1,4% placebo grupā), tomēr šī starpība nebija statistiski nozīmīga.

Pilotpētījums ar bērniem, FAP pacientiem: kopumā 18 bērni vecumā no 10 līdz 14 gadiem, kuriem bija genotipa vai fenotipa pozitīva FAP tika ārstēti ar celekoksibu 4 mg/kg dienā (4 pacienti salīdzinājumā ar 2 pacientiem, kas saņēma placebo) vai ar celekoksibu 8 mg/kg dienā (4 pacienti salīdzinājumā ar 2 pacientiem, kas saņēma placebo), vai ar celekoksibu 16 mg/kg dienā (4 pacienti salīdzinājumā ar 2 pacientiem, kas saņēma placebo). Pētījuma rezultāti liecina par polipu skaita statistiski nozīmīgu samazināšanos visās celekoksibu saņēmušo grupās salīdzinājumā ar attiecīgām placebo grupām. Visizteiktākais samazinājums novērots pacientiem, kuri saņēma celekoksibu 16 mg/kg dienā, kas atbilst ieteicamajai devai pieaugušajiem ar FAP, proti, 800 mg dienā. Drošuma datus analizēja Datu drošuma monitorēšanas komiteja, kura secināja, ka celekoksiba deva 16 mg/kg dienā ir droša un ieteicama lietošanai turpmākos pētījumos ar bērniem, FAP pacientiem.

Ilgtermiņa kardiovaskulārā toksicitāte bērniem, kas lieto celekoksibu, nav pētīta, un nav zināms, vai ilgstošas lietošanas risks varētu būt tāds pats kā pieaugušajiem, kas lieto celekoksibu vai citus COX-2 selektīvos vai neselektīvos NSPL (skatīt apakšpunktā 4.4 sirds funkcijas traucējumi).

Kardiovaskulārais drošums –ilgtermiņa pētījumi ar pacientiem ar sporādiskiem adenomatoziem polipiem: divos pētījumos, kuros bija iekļauti pacienti ar sporādiskiem adenomatoziem polipiem, izmantots celekoksibs, proti, APC pētījums (adenomas profilakse ar celekoksibu) un PreSAP pētījums

(spontāno adenomatozo polipu profilakse). APC pētījumā 3 gadus ilgas ārstēšanas laikā celekoksibu saņēmušo grupā pretstatā placebo grupai novēroja no devas atkarīgu kombinētā mērķa kritērija – kardiovaskulāras nāves, miokarda infarkta un insulta (pierādīta) – pieaugumu. Savukārt PreSAP pētījumā tāda paša kombinētā mērķa kritērija statistiski nozīmīgs pieaugums netika konstatēts. APC pētījumā kombinētā mērķa kritērija (kardiovaskulāra nāve, miokarda infarkts vai insults) relatīvais risks salīdzinājumā ar placebo bija 3,4 (95% ticamības intervāls 1,4–8,5) celekoksiba devai 400 mg divas reizes dienā un 2,8 (95% ticamības intervāls 1,1–7,2) celekoksiba devai 200 mg divas reizes dienā. Šī kombinētā mērķa kritērija kumulatīvais rādītājs 3 gadu laikposmā bija attiecīgi, 3,0% (20/671 subjekti) un 2,5% (17/685 subjekti) salīdzinājumā ar 0,9% (6/679 subjekti) placebo grupā. Abās celekoksiba grupās pretstatā placebo grupai šāds pieaugums bija saistīts galvenokārt ar miokarda infarkta gadījumu skaita pieaugumu.

PreSAP pētījumā tāda paša kombinētā mērķa kritērija (pierādīta) relatīvais risks celekoksiba devai 400 mg vienu reizi dienā salīdzinājumā ar placebo bija 1,2 (95% ticamības intervāls 0,6–2,4). Kombinētā mērķa kritērija kumulatīvais rādītājs 3 gadu laikposmā bija attiecīgi 2,3% (21/933 subjekti) un 1,9% (12/685 subjekti). Miokarda infarkta (pierādīta) biežums bija 1,0% (9/933 subjekti) grupā, kas saņēma 400 mg celekoksiba vienu reizi dienā, un 0,6% (4/628 subjekti) placebo grupā.

Trešajā ilgtermiņa pētījumā ADAPT (Alcheimera slimības pretiekaisuma profilakses pētījumā) celekoksiba lietošana 200 mg divas reizes dienā būtiski nepaaugstināja kardiovaskulāro risku salīdzinājumā ar placebo. Tāda paša kombinētā mērķa kritērija (kardiovaskulāra nāve, miokarda infarkts vai insults) relatīvais risks, lietojot 200 mg celekoksiba divas reizes dienā, salīdzinājumā ar placebo bija 1,14% (95% ticamības intervāls 0,61–2,12). Miokarda infarkta biežums bija 1,1% (8/717 subjekti) grupā, kas saņēma 200 mg celekoksiba divas reizes dienā, un 1,2% (13/1070 subjekti) placebo grupā.

Kontrolētos, randomizētos pētījumos iegūto datu kopējā analīze arī liecina, ka celekoksiba lietošana, ja salīdzina ar placebo, var būt saistīta ar kardiovaskulāro risku, pie kam risks atšķiras atkarībā no celekoksiba devas.

Šīs zāles reģistrētas „ārkārtas apstākļos”. Tas nozīmē, ka reti sastopamās slimības dēļ nav iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra (EMA) katru gadu pārskatīs visu pieejamo jaunāko informāciju par zālēm un, ja nepieciešams, papildinās šo zāļu aprakstu.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Celekoksibs ātri absorbējas, pēc aptuveni 2-3 stundām sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā. Ja preparātu lieto ēšanas laikā (ar treknu ēdienu), absorbcija palēninās par aptuveni 1 stundu un kopējā absorbcija (AUC) pieaug par 10% līdz 20%.

Celekoksibs pārsvarā metabolizējas. Nepārveidotā formā urīnā izdalās mazāk nekā 1% no lietotās devas. Celekoksiba iedarbība ir individuāli atšķirīga, un tā var atšķirties apmēram 10 reizes. Terapeitisko devu robežās celekoksiba farmakokinētika nav atkarīga no devas un laika. Terapeitiskā koncentrācijā ap 97% preparāta saistās ar plazmas proteīniem, celekoksibs pārsvarā netiek piesaistīts pie eritrocītiem. Tā eliminācijas pusperiods ir apmēram 8-12 stundas. Stablu koncentrāciju līmenis plazmā tiek sasniegts 5 dienu laikā. Farmakoloģiskā aktivitāte piemīt pamatsavienojumam. Galvenajiem asinīs atrodamiem metabolītiem nav konstatēta aktivitāte ne attiecībā uz COX-1, ne COX-2.

Celekoksiba metabolismu nodrošina galvenokārt citohroma P450 CYP 2C9 izoenzīmi. Cilvēka plazmā identificēti trīs metabolīti bez COX-1 un COX-2 inhibējošas aktivitātes, proti, primārs spirts, attiecīgā karboksilskābe un tās glikuronīda konjugāts. Citohroma P450 CYP 2C9 aktivitāte ir pavājināta cilvēkiem ar ģenētiskiem polimorfismiem, kas izraisa enzīmu vājāku aktivitāti, piemēram, cilvēkiem, kas ir homozigoti attiecībā uz CYP 2C9*3 polimorfismu.

Farmakokinētikas pētījumā, kurā veseli brīvprātīgie ar genotipu CYP 2C9*1/*1, CYP 2C9*1/*3 vai CYP 2C9*3/*3 saņēma 200 mg celekoksiba dienā, pētījuma 7.dienā subjektiem ar CYP 2C9*3/*3 genotipu celekoksiba vidējā C_{max} un AUC_{0-24} bija aptuveni 4 un 7 reizes lielāka nekā pārējiem genotipiem. Trīs citos vienas devas pētījumos, kuros kopā piedalījās 5 dalībnieki ar genotipu CYP 2C9*3/*3, vienas devas AUC_{0-24} bija apmēram 3 reizes lielāka nekā cilvēkiem ar normālu CYP 2C9 aktivitāti. Tiek lēsts, ka homozigotā *3/*3 genotipa biežums dažādās etniskās grupās ir 0,3–1,0%.

Pacienti, kuriem pēc anamnēzes/citu CYP 2C9 substrātu lietošanas pieredzes varētu būt pavājināta CYP 2C9 aktivitāte, celekoksibs jālieto piesardzīgi (skatīt apakšpunktu 4.2).

Celekoksibs metabolizējas aknās hidroksilācijas, oksidācijas un daļēji glikuronidācijas ceļā. I fāzes metabolismu katalizē galvenokārt CYP 2C9. Šim enzīmam piemīt ģenētisks polimorfisms. Mazāk nekā 1% populācijas ir t.s. vājie metabolizētāji: viņiem ir enzīms ar pazeminātu aktivitāti. Celekoksiba koncentrācija plazmā šiem pacientiem, jādoma, ir ievērojami augstāka. Pacienti, kuriem ir pavājināta CYP 2C9 aktivitāte un metabolisms noris lēni, jāārstē piesardzīgi.

Pēc klīniskiem novērojumiem celekoksiba farmakokinētiskie parametri afroamerikāņiem un baltās rases cilvēkiem būtiski neatšķiras. Gados vecākām sievietēm (>65 gadiem) celekoksiba koncentrācija plazmā ir par aptuveni 100% augstāka.

Pacienti ar viegli izteiktu aknu mazspēju celekoksiba C_{max} bija vidēji par 53% un AUC – par 26% lielāks nekā pacientiem, kuru aknu funkcija ir normāla. Kad pacienti ar mērenas pakāpes aknu mazspēju saņēma 200 mg celekoksiba dienā, minētie rādītāji viņiem bija paaugstināti par attiecīgi 41% un 146%. Pacienti ar vieglas vai mērenas pakāpes aknu mazspēju metaboliskā kapacitāte vislabāk korelē ar albumīnu daudzumu. FAP pacientiem ar mērenas pakāpes aknu mazspēju (albumīnu daudzums serumā 25–35 g/l) par 50% jāsamazina celekoksiba deva.

Pētījumi ar pacientiem, kuriem ir smagas pakāpes aknu mazspēja (albumīni serumā < 25 g/l), nav veikti, un šai pacientu grupai celekoksibs ir kontrindicēts.

Celekoksiba farmakokinētika pacientiem ar nieru mazspēju nav pētīta, taču tai nevajadzētu būt stipri atšķirīgai, jo preparāta eliminācija galvenokārt notiek, tam metabolizējoties aknās. Par celekoksiba lietošanu nieru mazspējas gadījumā nav lielas pieredzes, tādēļ tas pacientiem ar nieru mazspēju lietojams piesardzīgi. Smagas pakāpes nieru mazspējas gadījumā celekoksibs ir kontrindicēts.

5.3 Prekliniskie dati par drošību

Tradicionālajos embriotoksicitātes un fetotoksicitātes pētījumos novērota no devas atkarīga diafragmālās trūces veidošanās žurkām augļa attīstības periodā un kardiovaskulāras anomālijas trušiem sistēmiskas iedarbības gadījumā, kas apmēram 3 reizes (žurkām) un 2 reizes (trušiem) pārsniedza iedarbību, kāda rodas cilvēkam, lietojot ieteikto dienas devu (800 mg). Diafragmālās trūces veidošanās novērota arī perinatālās un postnatālās toksicitātes pētījumos žurkām, kuras tika pakļautas iedarbībai organogēnēzes perioda laikā. Šajā pētījumā sistēmiskās iedarbības viszemākais robežlīmenis, pie kura šī anomālija vēl radās vienam dzīvniekam, bija 2 reizes lielāks nekā iedarbība, kāda panākama ar cilvēkam ieteicamo dienas devu (800 mg).

Dzīvniekiem, kuri saņēma celekoksibu agrīnā embrionālās attīstības stadijā, novērota embriju bojāeja kā pirms, tā pēc implantācijas. Šie efekti bija sagaidāmi kā rezultāts prostaglandīnu sintēzes inhibīcijai.

Celekoksibs izdalās žurku mātišu pienā. Perinatālās un postnatālās toksicitātes pētījumos ar žurkām konstatēta toksiska iedarbība uz žurku mazuļiem.

Divus gadus ilgos toksicitātes pētījumos novērots, ka lielas devas žurku tēviņiem izraisa ar virsnierēm nesaistītu trombozes gadījumu skaita pieaugumu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kapsulas satur:
laktozes monohidrātu,
nātrija laurilsulfātu,
povidonu K30,
nātrija kroskarmelozi,
magnija stearātu.

Kapsulas apvalks satur:
želatīnu,
titāna dioksīdu (E171).

Uzrakstu tinte satur:
šellaku,
propilēnglikolu,
dzelzs oksīdu (E172),
briljantzilo FCF (E133).

6.2 Nesaderība

Nav zināma

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Necaurspīdīgi PVH/alumīnija folijas blisteri.
Iepakojumi ar 10 vai 60 kapsulām.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/03/259/005-006

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2003. gada 17. oktobris/ 2008. gada 17. oktobris.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Zāles vairs nav reģistrētas

PIELIKUMS II

- A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD
PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**
- C. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, KAS JĀIZPILDA REĢISTRĀCIJAS
APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

- Heinrich Mack Nachf. GmbH & Co. KG, Heinrich-Mack-Strasse 35, 89257 Illertissen, Vācija.

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Recepšu zāles.

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojami.

- **CITI NOSACĪJUMI**

Farmakovigilances sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā būtu ieviesta un darbotos farmakovigilances sistēma, kā tas aprakstīts 2.0 versijā, kas uzrādīta Reģistrācijas pieteikuma 1.8.1. modulī.

Riskvadības plāns

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apņemas veikt pētījumus un papildu farmakovigilances pasākumus, kas sīkāk aprakstīti farmakovigilances plānā (atbilstoši Reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī apstiprinātajai riska vadības plāna (RVP) 2005. gada 28. februāra versijai un veikt atbilstošus RVP papildinājumus, saskaņojot ar CHMP.

Saskaņā ar CHMP vadlīnijām attiecībā uz cilvēkiem paredzēto zāļu riska vadības sistēmām, papildināts RVP jāiesniedz vienlaicīgi ar nākamo periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu (PADZ). Turklāt, papildināts RVP jāiesniedz:

- ja saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt esošo drošības specifikāciju, farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas pasākumus,
- 60 dienu laikā pēc būtisku (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas,
- pēc EMA pieprasījuma.

PADZ

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāturpina katru gadu iesniegt periodiski atjaunojamus drošības ziņojumus (PADZ).

C. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, KAS JĀIZPILDA REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāizpilda sekojošā pētījumu programma noteiktajā laikā, un tās rezultāti būs pamatā ikgadējai ieguvumu/riska profila novērtēšanai.

Klīniskie aspekti

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir apņēmis veikt „III fāzes placebo kontrolētu celekoksiba pētījumu subjektiem ar ģimenes adematozo polipozi, kuriem ir pozitīvs genotips” (A3191193- CHIP pētījums), lai iegūtu papildu efektivitātes un drošības datus.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniegs CHIP pētījuma progresu ziņojumu, ieskaitot izmaiņas drošības informācijā, 8. ikgadējā profila novērtēšanas laikā un pabeigta pētījuma pilnu ziņojumu, kad tas būs pieejams.

Progresu ziņojums iekļaus pilnu dokumentāciju par mēģinājumiem gada laikā sasniegt paredzēto pētījumā iesaistīto pacientu skaitu: ir paredzams palielināt par 30 pacientiem gadā.

Zāles vairs nav reģistrētas

PIELIKUMS III

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA, VAI, JA ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA NAV, UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Ārējais kartona iepakojums – 200 mg cietās kapsulas (caurspīdīgs, necaurspīdīgs blisters)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onsenal 200 mg cietās kapsulas
Celecoxib

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS

Katra kapsula satur 200 mg celekoksiba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Laktoze
Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN AKT.VIELAS DAUDZUMS

10 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

EU/1/03/259/001, 002

13. RAŽOŠANAS SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Onsenal 200 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA, VAI, JA ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA NAV, UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Ārējais kartona iepakojums - 200 mg cietās kapsulas (caurspīdīgs, necaurspīdīgs blisters)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onsenal 200 mg cietās kapsulas
Celecoxib

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS

Katra kapsula satur 200 mg celekoksiba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Laktoze
Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN AKT.VIELAS DAUDZUMS

60 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

EU/1/03/259/003, 004

13. RAŽOŠANAS SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Onsenal 200 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onsenal 200 mg cietās kapsulas
Celecoxib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Pfizer Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA, VAI, JA ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA NAV, UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Ārējais kartona iepakojums - 400 mg cietās kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onsenal 400 mg cietās kapsulas
Celecoxib

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS

Katra kapsula satur 400 mg celekoksiba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Laktoze
Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN AKT.VIELAS DAUDZUMS

10 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

EU/1/03/259/005

13. RAŽOŠANAS SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Onsenal 400 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA, VAL, JA ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA NAV, UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Ārējais kartona iepakojums - 400 mg cietās kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onsenal 400 mg cietās kapsulas
Celecoxib

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS

Katra kapsula satur 400 mg celekoksiba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Laktoze
Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN AKT.VIELAS DAUDZUMS

60 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

EU/1/03/259/0006

13. RAŽOŠANAS SĒRIJAS NUMURS

Sēr.:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILĀ RAKSTĀ

Onsenal 400 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onsenal 400 mg cietās kapsulas
Celecoxib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Pfizer Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Onsenal 200 mg cietās kapsulas Celecoxib

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Onsenal un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Onsenal lietošanas
3. Kā lietot Onsenal
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Onsenal
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR ONSENAL UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Onsenal pieder pie zāļu grupas, ko sauc par ciklooksigenāzes-2 (COX-2) inhibitoriem. Ciklooksigenāze-2 ir enzīms, kurš pastiprināti izdalās iekaisuma vietā un nenormāli augošanās šūnās. Onsenal kavē COX-2, kura ietekmē šīs šūnas vairojas. Rezultātā nenormālās šūnas iet bojā.

Onsenal lieto, lai samazinātu polipu skaitu kuņģa-zarnu traktā pacientiem ar ģimenes adenomatozo polipozi (FAP-familial adenomatous polyposis). FAP ir iedzimta slimība, kurai raksturīga daudzu polipu veidošanās taisnajā un resnajā zarnā, kas var pārveidoties par resnās un taisnās zarnas vēzi. Onsenal jālieto līdztekus pasākumiem, kādus izmanto FAP pacientu aprūpē, proti, ķirurģiskām metodēm un endoskopiskai novērošanai.

2. PIRMS ONSENAL LIETOŠANAS

Nelietojiet Onsenal šādos gadījumos:

- ja Jums bijusi alerģiska reakcija pret kādu no Onsenal sastāvdaļām;
- ja Jums bijusi alerģiska reakcija pret zālēm, ko sauc par sulfonamīdiem. Tas attiecas arī uz dažiem pretmikrobu līdzekļiem, kā Bactrim, Septra, kuru sastāvā ietilpst sulfametoksazols un trimetoprimis, un ko izmanto infekciju ārstēšanā;
- ja Jums ir kuņģa vai 12-pirkstu zarnas čūla, vai arī asiņošana no kuņģa vai zarnām;
- ja Jums pēc aspirīna vai cita pretiekaisuma līdzekļa lietošanas ir bijuši deguna polipi vai izteiktas iesnas, vai alerģiska reakcija, piemēram, niezoši ādas izsitumi, sejas pietūkums, apgrūtināta vai sāpīga elpošana;
- ja esat sievietē dzemdēspējīgā vecumā un neizmantojat efektīvu pretapaugļošanās metodi;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti;
- ja Jums ir resnās zarnas iekaisums (čūlainais kolīts) vai zarnu trakta iekaisums (Krona slimība);
- ja Jums ir smaga aknu slimība;
- ja Jums ir smaga nieru slimība;
- ja Jums ir sirds mazspēja, diagnosticēta sirds išēmiskā slimība un/vai cerebrovaskulārā slimība, piemēram, bijusi sirdslēkme, insults, pārejoši išēmiski smadzeņu asinsrites traucējumi vai sirds vai smadzeņu asinsvadu nosprostojums;
- ja Jums izdarīta operācija nosprostojuma likvidēšanai vai šunta uzlikšanai;

- ja Jums ir bijušas asins cirkulācijas problēmas (perifēro artēriju slimība) vai kāju asinsvadu operācija.

Īpaša piesardzība, lietojot Onsenal, nepieciešama šādos gadījumos

Dažiem cilvēkiem nepieciešama īpaša piesardzība, lietojot Onsenal. Pirms Onsenal lietošanas pārliedzinieties, vai Jūsu ārsts zina:

- par stāvokļiem, kas var palielināt Jums sirds slimības risku, tādiem kā paaugstināts asinsspiediens, diabēts, augsts holesterīna līmenis, vai, ja Jūs smēķējat, Jums jāapspriežas ar ārstu vai Onsenal ir piemērots Jums,
- ja Jums ir bijusi kuņģa vai 12-pirkstu zarnas (zarnu) čūla, vai kuņģa vai zarnu asiņošana,
- ja Jums ir sirds, aknu vai nieru darbības traucējumi, ārsts gribēs regulāri pārbaudīt Jūsu veselības stāvokli,
- ja Jums ir tūska (pietūkušas potītes vai pēdas),
- ja Jūs pastiprināti zaudējat šķidrumu, piemēram, vemšanas vai caurejas dēļ, vai, ja Jūs saņemat diurētiskos līdzekļus (tabletes šķidruma izdalīšanai),
- ja Jums kādas zāles izraisījušas smagu alerģisku reakciju vai smagu ādas reakciju,
- ja Jūs lietojat acetilsalicilskābi,
- ja Jūs lietojat antikoagulantus,
- ja Jūs nepanesat dažus cukurus,
- ja Jums ir infekcija, jo Onsenal var maskēt drudzi, kas ir infekcijas pazīme,
- ja Jums ir vairāk par 65 gadiem, ārsts gribēs regulāri pārbaudīt Jūsu veselības stāvokli.

Šīs zāles tāpat kā citi nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSPL; piemēram, ibuprofēns vai diklofenaks) var izraisīt asinsspiediena paaugstināšanos, tādēļ ārsts vai Jūs lūgt regulāri sekot savam asinsspiedienam.

Citu zāļu lietošana

Lūdzu, pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Pirms Onsenal lietošanas, informējiet ārstu, ja lietojat:

- AKE inhibitorus vai angiotenzīna II receptoru antagonistus (lieto paaugstināta asinsspiediena un sirds mazspējas ārstēšanai),
- aspirīnu (acetilsalicilskābi) vai citus pretiekaisuma līdzekļus,
- ciklosporīnu un takrolimu (lieto imūnsistēmas nomākšanai, piemēram, pēc transplantācijas),
- deksametorfānu (lieto klepus novēršanai, ir klepus mikstūru sastāvdaļa),
- urīndzenošos līdzekļus (lieto šķidruma aiztures gadījumā),
- flukonazolu (lieto sēnīšu infekcijas ārstēšanai),
- litiju (lieto depresijas ārstēšanai),
- rifampicīnu (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai),
- varfarīnu (lieto, lai novērstu trombu veidošanos) vai kādu citu antikoagulantu,
- citas zāles, lai ārstētu depresiju, miega traucējumus, paaugstinātu asinsspiedienu vai neritmisku sirdsdarbību,
- neiroleptiskus līdzekļus (lieto dažu garīgu traucējumu ārstēšanai),
- metotreksātu (lieto reimatoīdā artrīta, psoriāzes un leikozes ārstēšanai),
- karbamazepīnu (lieto epilepsijas/krampju un dažu miega traucējumu ārstēšanai),
- barbiturātus (lieto epilepsijas/krampju un dažu miega traucējumu ārstēšanai).

Onsenal var lietot kopā ar mazām acetilsalicilskābes (aspirīna) devām. Pirms sākat lietot abas šīs zāles, konsultējieties ar savu ārstu.

Onsenal lietošana kopā ar uzturu

Onsenal var lietot ēšanas laikā vai starp ēdienreizēm.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Jūs nedrīkstat lietot Onsenal, ja gaidāt bērnu vai pastāv iespēja, ka Jums iestājas grūtniecība.

Jūs nedrīkstat lietot Onsenal, ja barojat bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja Jums rodas reibonis vai nogurums pēc Onsenal lietošanas, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus tikmēr, kamēr atjaunojas normāla pašsajūta.

Svarīga informācija par kādu no Onsenal sastāvdaļām

Onsenal satur laktozi (tas ir cukura veids). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. KĀ LIETOT ONSENAL

Vienmēr lietojiet Onsenal tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiest ārstam vai farmaceitam. Parastā deva ir 400 mg divas reizes dienā. Tad parasti jālieto pa divām 200 mg kapsulām divas reizes dienā.

Maksimālā ieteicamā dienas deva ir 800 mg.

Ja esat lietojis Onsenal vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz kapsulu, pēc iespējas ātrāk informējiet par to savu ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Onsenal

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Onsenal var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām pastāstīt ārstam vai farmaceitam.

Tālāk minētās blakusparādības novērotas artrīta pacientiem, kuri lietoja zāles ar tādu pašu aktīvo sastāvdaļu, kādu satur Onsenal.

Pārtrauciet lietot kapsulas un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu:

- ja Jums radusies alerģiska reakcija, piemēram, ādas izsitumi, sejas pietūkums, sāpīga vai apgrūtināta elpošana,
- ja Jums rodas sirds problēmas, piemēram, sāpes krūtīs,
- ja Jums attīstās aknu mazspēja (par to var liecināt tādi simptomi kā slikta dūša (nelabums), caureja, dzelte (āda vai acu baltumi kļuvuši dzelteni)),
- ja uz ādas rodas pūšļi vai āda izteikti lobās,
- ja rodas stipras sāpes vēderā vai pazīmes, ka Jums asiņo kuņģis vai zarnas, piemēram, parādās melni vai asiņaini izkārnījumi vai Jūs vemjat asinis.

Biežas blakusparādības, ko var novērot vairāk nekā 1 cilvēkam no 100, ir šādas:

- šķidrums uzkrāšanās organismā, kas var izpausties ar potīšu, apakšstilbu un/vai plaukstu pietūkumu,
- urīnceļu infekcijas,
- sinusīts (deguna blakusdobumu iekaisums, infekcija, pietūkums vai sāpes deguna blakusdobumu apvidū), aizlikts deguns vai iesnas, iekaisis kakls, klepus, saaukstēšanās simptomi, gripai līdzīgi simptomi,
- galvas reibonis, miega traucējumi,
- sāpes kuņģa apvidū, caureja, gremošanas traucējumi, pastiprināta gāzu izdalīšanās,
- ādas izsitumi, nieze,
- muskuļu stīvums,

- alerģiska stāvokļa pasliktināšanās.

Retākas blakusparādības, ko var novērot vairāk nekā 1 cilvēkam no 1000, ir šādas:

- sirds mazspēja, sirdsklauves (izjūtama sirdsdarbība), paātrināta sirdsdarbība,
- paaugstinātā asinsspiediena pieaugums,
- aknu funkcionālo rādītāju novirzes asinīs,
- nieru funkcionālo rādītāju novirzes asinīs,
- anēmija (eritrocītu pārmaiņas asinīs, kuras var radīt nespēku un elpas trūkumu),
- nemiers, depresija, nogurums, miegainība, ādas kņudēšana (tirpuma un durstīšanas sajūtas),
- augsts kālija līmenis asinīs (var izraisīt sliktu dūšu (nelabumu), nespēku, muskuļu vājumu vai sirdsklauves),
- pavājināta vai neskaidra redze, džinkstoņa ausīs, sāpes un čūlas mutē,
- aizcietējums, atraugas, gastrīts (gremošanas traucējumi, sāpes vēderā vai vemšana), kuņģa vai zarnu iekaisuma paasināšanās,
- krampji kāju muskuļos,
- niezoši, nedaudz pacelti ādas izsitumi (nātrene).

Retas blakusparādības, ko var novērot vairāk nekā 1 cilvēkam no 10 000, ir šādas:

- kuņģa, barības vada vai zarnu čūlas (asiņošana), vai zarnas plīsums (var radīt sāpes vēderā, drudzi, sliktu dūšu, vemšanu, zarnu nosprostošumu), tumši vai melni izkārnījumi, barības vada iekaisums (var būt apgrūtināta rīšana), aizkuņģa dziedzera iekaisums (var radīt sāpes vēderā),
- samazināts leukocītu (palīdz aizsargāt organismu no infekcijas) un trombocītu skaits (tieksme uz asiņošanu un zilumu veidošanos),
- traucēta spēja veikt saskaņotas muskuļu kustības,
- apjukums, garšas sajūtas izmaiņas,
- paaugstināta jutība pret gaismu,
- matu izkrišana.,

Zināts vēl par citām blakusparādībām, lietojot Onsenal aktīvo sastāvdaļu (novērotas praksē pēc tam, kad preparāts reģistrēts). Grūti novērtēt šo reakciju biežumu, taču tiek uzskatīts, ka tās ir ļoti retas (var novērot mazāk nekā 1 cilvēkam no 10 000).

- asiņošana galvas smadzenēs ar sekojošu nāvi,
- smagas alerģiskas reakcijas (ieskaitot anafilaktisko šoku, kas var beigties ar nāvi), kuras var izpausties ar ādas izsitumiem, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkumu, sēkšanu vai apgrūtinātu elpošanu, traucētu rīšanu),
- kuņģa vai zarnu asiņošana (var būt asiņaini izkārnījumi un asiņu vemšana), tievās vai resnās zarnas iekaisums, slikta dūša (nelabums),
- smagi ādas bojājumi kā Stīvensa-Džonsona sindroms, ekfoliatīvais dermatīts un toksiskā epidermas nekrolīze (var radīt ādas izsitumus, pūšļus uz ādas un ādas lobīšanos),
- aknu mazspēja, aknu bojājums un smags aknu iekaisums (dažreiz fatāls vai nepieciešama aknu transplantācija). Var būt tādi simptomi kā slikta dūša (nelabums), caureja, dzelte, ādas vai acu dzeltena nokrāsa, tumšs urīns, pelēki izkārnījumi, tieksme uz asiņošanu, nieze, drebuļi),
- nieru problēmas (iespējama nieru mazspēja, nieru iekaisums),
- trombi plaušu asinsvados. Var būt tādi simptomi kā pēkšņs elpas trūkums, asas sāpes elpojot vai kolapss,
- neritmiska sirdsdarbība,
- meningīts (galvas un muguras smadzeņu apvalka iekaisums),
- halucinācijas,
- epilepsijas paasināšanās (biežāki un/vai smagāki krampji),
- asinsvadu iekaisums (var būt drudzis, sāpes, purpursarkani plankumi uz ādas),
- artērijas vai vēnas nosprostošanās acī, kas izraisa daļēju vai pilnīgu redzes zudumu, konjunktivīts, acu infekcija (apsārtušas acis), asinsizplūdums acī,
- eritrocītu, leukocītu un trombocītu skaita samazināšanās (var izraisīt nogurumu, tieksmi uz zilumu veidošanos, deguna asiņošanas un infekciju paaugstinātu risku),
- sāpes krūtīs
- ožas sajūtas traucējumi,
- ādas krāsas maiņa (zilumi), muskuļu sāpes un vājums, sāpes locītavās,

- menstruālā cikla traucējumi,
- galvassāpes, pietvīkums,
- laboratoriskos testos pazemināts nātrija līmenis asinīs (var izraisīt ēstgribas zudumu, galvas sāpes, sliktu dūšu (nelabumu), krampjus muskuļos un muskuļu vājumu).

Klīniskajos pētījumos, kuros Onsenal lietots līdz 3 gadiem, lai novērstu spontānu resnās zarnas polipu rašanos, papildus novērotas sekojošas blakusparādības (ar zvaigznīti atzīmētās blakusparādības šajos pētījumos radās biežāk nekā artrīta pētījumos).

Ļoti biežas blakusparādības (var novērot vairāk nekā 1 cilvēkam no 10):

- augsts asinsspiediens*, caureja*.

Biežas blakusparādības:

- sirds problēmas: sirdslēkme*, stenokardija (sāpes krūtīs),
- kuņģa-zarnu trakta problēmas: slikta dūša, grēmas, divertikuls (izspīlējums kuņģa vai zarnas sienā, kas var radīt sāpes vai inficēties), vemšana*, kairinātu zarnu sindroms (var būt sāpes vēderā, caureja, gremošanas traucējumi, pastiprināta gāzu izdalīšanās),
- nierakmeņi (var būt sāpes vēderā vai mugurā, asiņains urīns), grūtfības nolaist urīnu, paaugstināts kreatinīna līmenis (ar nieru funkciju saistītas asins analīzes rezultāts),
- elpošanas grūtfības,
- muskuļu spazmas,
- tūska (šķidruma aizture, kas var radīt pietūkumu),
- priekšdziedzera palielināšanās vai iekaisums, palielināts prostatas specifiskā antigēna daudzums (laboratorisks tests),
- dažādas infekcijas,
- pieņemšanās svarā.

Retākas blakusparādības:

- insults,
- nestabilā stenokardija (sāpes krūtīs), sirds vārstuļu kaites, ritma traucējumi, vainagartēriju slimība vai palielināta sirds,
- dziļo vēnu tromboze (asins receklis, biežāk kājā, kas rada sāpes, apakšstilba pietūkumu vai apsārtumu, vai elpošanas problēmas), zilumi uz ādas,
- vēdera infekcija (var izraisīt kuņģa un zarnu kairinājumu un čūlas), hemoroīdu asiņošana, bieža vēdera izeja, iekaisušas vai asiņojošas smaganas/ čūliņas mutē,
- kājas lūzums, cīpslas plīsums vai iekaisums,
- jostas roze, ādas infekcija, alerģisks dermatīts (sausā, niezoša āda),
- apduļķojumi vai asinsizplūdums acī, kas pasliktina redzi, iekšējās auss bojājuma izraisīts reibonis, runas grūtības,
- miega traucējumi, bieža urinācija naktī,
- taukaidu veidojumi ādā vai citur, ganglija cista (nekaitīgs sabiezējums locītavas vai cīpslas tuvumā rokā vai kājā),
- asiņošana no maksts vai stipra menstruālā asiņošana, sāpīgas menstruācijas, sāpīgi krūts dziedzeri, olnīcas cista, menopauzes simptomi,
- asins analīzēs augsts nātrija vai hemoglobīna daudzums un zems hematokrīta vai testosterona līmenis,
- dzirdes pavājināšanās,
- asins šūnu skaita pārmaiņas.

5. KĀ UZGLABĀT ONSENAL

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Nelietot kapsulas pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu. Ja Jūsu kapsulām beidzies derīguma termiņš, nododiet tās savam farmaceitam drošai iznīcināšanai.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Onsenal satur

- Aktīvā viela ir celekoksibs (celecoxib).
- Citas sastāvdaļas ir želatīns, laktozes monohidrāts, nātrijs laurilsulfāts, povidons K30, nātrijs kroskarmeloze, magnija stearāts un krāsviela titāna dioksīds (E171).
- Uzrakstu tinte satur arī šellaku, propilēnglikolu un dzelzs oksīdu (E172).

Onsenal ārējais izskats un iepakojums

Kapsulas ir baltas, uz tām ar zeltītu tinti rakstīts „7767” un „200”. Onsenal ir iepakots blisteros, kas ievietoti kārbīņās pa 10 vai 60 kapsulām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Lielbritānija

Zāļu ražotājs

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

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

Belgique / België /Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Pfizer HCP Corporation
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Pfizer S.A.
Tél: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Romania

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 3180808

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Šīs zāles reģistrētas „ārkārtas apstākļos”.

Tas nozīmē, ka Jūsu reti sastopamās slimības dēļ nav iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šo zāļu lietošanu.

Eiropas Zāļu aģentūra (EMA) katru gadu pārskatīs visu pieejamo jaunāko informāciju par zālēm un, ja nepieciešams, papildinās šo lietošanas instrukciju.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā

<http://www.ema.europa.eu/>, kur ir arī saites uz citām mājas lapām par retām slimībām un to ārstēšanu.

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA : INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Onsenal 400 mg cietās kapsulas Celecoxib

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Onsenal un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Onsenal lietošanas
3. Kā lietot Onsenal
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Onsenal
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR ONSENAL UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETOT

Onsenal pieder pie zāļu grupas, ko sauc par ciklooksigenāzes-2 (COX-2) inhibitoriem. Ciklooksigenāze-2 ir enzīms, kurš pastiprināti izdalās iekaisuma vietā un nenormāli augošās šūnās. Onsenal kavē COX-2, kura ietekmē šīs šūnas vairojas. Rezultātā nenormālās šūnas iet bojā.

Onsenal lieto, lai samazinātu polipu skaitu kuņģa-zarnu traktā pacientiem ar ģimenes adenomatozo polipozi (FAP-familial adenomatous polyposis). FAP ir iedzimta slimība, kurai raksturīga daudzu polipu veidošanās taisnajā un resnajā zarnā, kas var pārveidoties par resnās un taisnās zarnas vēzi. Onsenal jālieto līdztekus pasākumiem, kādus izmanto FAP pacientu aprūpē, proti, ķirurģiskām metodēm un endoskopiskai novērošanai.

2. PIRMS ONSENAL LIETOŠANAS

Nelietojiet Onsenal šādos gadījumos:

- ja Jums bijusi alerģiska reakcija pret kādu no Onsenal sastāvdaļām;
- ja Jums bijusi alerģiska reakcija pret zālēm, ko sauc par sulfonamīdiem. Tas attiecas arī uz dažiem pretmikrobu līdzekļiem, kā Bactrim, Septra, kuru sastāvā ietilpst sulfametoksazols un trimetoprīms, un ko izmanto infekciju ārstēšanā;
- ja Jums ir kuņģa vai 12-pirkstu zarnas čūla, vai arī asiņošana no kuņģa vai zarnām;
- ja Jums pēc aspirīna vai cita pretiekaisuma līdzekļa lietošanas ir bijuši deguna polipi vai izteiktas iesnas, vai alerģiska reakcija, piemēram, niezoši ādas izsitumi, sejas pietūkums, apgrūtināta vai sāpīga elpošana;
- ja esat sieviete dzemdēspējīgā vecumā un neizmantojat efektīvu pretapaugļošanās metodi;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti;
- ja Jums ir resnās zarnas iekaisums (čūlainais kolīts) vai zarnu trakta iekaisums (Krona slimība);
- ja Jums ir smaga aknu slimība;
- ja Jums ir smaga nieru slimība;
- ja Jums ir sirds mazspēja, diagnosticēta sirds išēmiskā slimība un/vai cerebrovaskulārā slimība, piemēram, bijusi sirdslēkme, insults, pārejoši išēmiski smadzeņu asinsrites traucējumi vai sirds vai smadzeņu asinsvadu nosprostojums;

- ja Jums izdarīta operācija nosprostojuma likvidēšanai vai šunta uzlikšanai;
- ja Jums ir bijušas asins cirkulācijas problēmas (perifēro artēriju slimība) vai kāju asinsvadu operācija.

Īpaša piesardzība, lietojot Onsenal, nepieciešama šādos gadījumos

Dažiem cilvēkiem nepieciešama īpaša piesardzība, lietojot Onsenal. Pirms Onsenal lietošanas pārliedzinieties, vai Jūsu ārsts zina:

- par stāvokļiem, kas var palielināt Jums sirds slimības risku, tādiem kā paaugstināts asinsspiediens, diabēts, augsts holesterīna līmenis, vai, ja Jūs smēķējat, Jums jāapspriežas ar ārstu vai Onsenal ir piemērots Jums,
- ja Jums ir bijusi kuņģa vai 12-pirkstu zarnas (zarnu) čūla, vai kuņģa vai zarnu asiņošana,
- ja Jums ir sirds, aknu vai nieru darbības traucējumi, ārsts gribēs regulāri pārbaudīt Jūsu veselības stāvokli,
- ja Jums ir tūska (pietūkušas potītes vai pēdas),
- ja Jūs pastiprināti zaudējat šķidrumu, piemēram, vemšanas vai caurejas dēļ, vai, ja Jūs saņemat diurētiskos līdzekļus (tabletes šķidruma izdalīšanai),
- ja Jums kādas zāles izraisījušas smagu alerģisku reakciju vai smagu ādas reakciju,
- ja Jūs lietojat acetilsalicilskābi,
- ja Jūs lietojat antikoagulantus,
- ja Jūs nepanesat dažus cukurus,
- ja Jums ir infekcija, jo Onsenal var maskēt drudzi, kas ir infekcijas pazīme,
- ja Jums ir vairāk par 65 gadiem, ārsts gribēs regulāri pārbaudīt Jūsu veselības stāvokli.

Šīs zāles tāpat kā citi nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSPL; piemēram, ibuprofēns vai diklofenaks) var izraisīt asinsspiediena paaugstināšanos, tādēļ ārsts var Jūs lūgt regulāri sekot savam asinsspiedienam.

Citu zāļu lietošana

Lūdzu, pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Pirms Onsenal lietošanas, informējiet ārstu, ja lietojat:

- AKE inhibitorus vai angiotenzīna II receptoru antagonistus (lieto paaugstināta asinsspiediena un sirds mazspējas ārstēšanai),
- aspirīnu (acetilsalicilskābi) vai citus pretiekaisuma līdzekļus,
- ciklosporīnu un takrolimu (lieto imūnsistēmas nomākšanai, piemēram, pēc transplantācijas),
- deksametorfānu (lieto klepus novēršanai, ir klepus mikstūru sastāvdaļa),
- urīndzenošos līdzekļus (lieto šķidruma aiztures gadījumā),
- flukonazolu (lieto sēnīšu infekcijas ārstēšanai),
- litiju (lieto depresijas ārstēšanai),
- rifampicīnu (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai),
- varfarīnu (lieto, lai novērstu trombu veidošanos) vai kādu citu antikoagulantu,
- citas zāles, lai ārstētu depresiju, miega traucējumus, paaugstinātu asinsspiedienu vai neritmisku sirdsdarbību,
- neiroleptiskus līdzekļus (lieto dažu garīgu traucējumu ārstēšanai),
- metotreksātu (lieto reimatoīdā artrīta, psoriāzes un leikozes ārstēšanai),
- karbamazepīnu (lieto epilepsijas/krampju un dažu miega traucējumu ārstēšanai),
- barbiturātus (lieto epilepsijas/krampju un dažu miega traucējumu ārstēšanai).

Onsenal var lietot kopā ar mazām acetilsalicilskābes (aspirīna) devām. Pirms sākat lietot abas šīs zāles, konsultējieties ar savu ārstu.

Onsenal lietošana kopā ar uzturu

Onsenal var lietot ēšanas laikā vai starp ēdienreizēm.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Jūs nedrīkstat lietot Onsenal, ja gaidāt bērnu vai pastāv iespēja, ka Jums iestājas grūtniecība.
Jūs nedrīkstat lietot Onsenal, ja barojat bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja Jums rodas reibonis vai nogurums pēc Onsenal lietošanas, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus tikmēr, kamēr atjaunojas normāla pašsajūta.

Svarīga informācija par kādu no Onsenal sastāvdaļām

Onsenal satur laktozi (tas ir cukura veids). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. KĀ LIETOT ONSENAL

Vienmēr lietojiet Onsenal tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam. Parastā deva ir 400 mg divas reizes dienā. Tad parasti jālieto pa vienai 400 mg kapsulai divas reizes dienā.

Maksimālā ieteicamā dienas deva ir 800 mg.

Ja esat lietojis Onsenal vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz kapsulu, pēc iespējas ātrāk informējiet par to savu ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Onsenal

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Onsenal var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

Tālāk minētās blakusparādības novērotas artrīta pacientiem, kuri lietoja zāles ar tādu pašu aktīvo sastāvdaļu, kādu satur Onsenal.

Pārtrauciet lietot kapsulas un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu:

- ja Jums radusies alerģiska reakcija, piemēram, ādas izsitumi, sejas pietūkums, sāpīga vai apgrūtināta elpošana,
- ja Jums rodas sirds problēmas, piemēram, sāpes krūtīs,
- ja Jums attīstās aknu mazspēja (par to var liecināt tādi simptomi kā slikta dūša (nelabums), caureja, dzelte (āda vai acu baltumi kļuvuši dzelteni)),
- ja uz ādas rodas pūšļi vai āda izteikti lobās,
- ja rodas stipras sāpes vēderā vai pazīmes, ka Jums asiņo kuņģis vai zarnas, piemēram, parādās melni vai asiņaini izkārnījumi vai Jūs vemjat asinis.

Biežas blakusparādības, ko var novērot vairāk nekā 1 cilvēkam no 100, ir šādas:

- šķidrums uzkrāšanās organismā, kas var izpausties ar potīšu, apakšstilbu un/vai plauktu pietūkumu,
- urīnceļu infekcijas,
- sinusīts (deguna blakusdobumu iekaisums, infekcija, pietūkums vai sāpes deguna blakusdobumu apvidū), aizlikts deguns vai iesnas, iekaisis kakls, klepus, saaukstēšanās simptomi, gripai līdzīgi simptomi,
- galvas reibonis, miega traucējumi,

- sāpes kuņģa apvidū, caureja, gremošanas traucējumi, pastiprināta gāzu izdalīšanās,
- ādas izsitumi, nieze,
- muskuļu stīvums,
- alerģiska stāvokļa pasliktināšanās.

Retākas blakusparādības, ko var novērot vairāk nekā 1 cilvēkam no 1000, ir šādas:

- sirds mazspēja, sirdsklauves (izjūtama sirdsdarbība), paātrināta sirdsdarbība,
- paaugstinātā asinsspiediena pieaugums,
- aknu funkcionālo rādītāju novirzes asinīs,
- nieru funkcionālo rādītāju novirzes asinīs,
- anēmija (eritrocītu pārmaiņas asinīs, kuras var radīt nespēku un elpastrūkumu),
- nemiers, depresija, nogurums, miegainība, ādas kņudēšana (tirpuma un durstīšanas sajūtas),
- augsts kālija līmenis asinīs (var izraisīt sliktu dūšu (nelabumu), nespēku, muskuļu vājumu vai sirdsklauves),
- pavājināta vai neskaidra redze, džinkstoņa ausīs, sāpes un čūlas mutē,
- aizcietējums, atraugas, gastrīts (gremošanas traucējumi, sāpes vēderā vai vemšana), kuņģa vai zarnu iekaisuma paasināšanās,
- krampji kāju muskuļos,
- niezoši, nedaudz pacelti ādas izsitumi (nātrene).

Retas blakusparādības, ko var novērot vairāk nekā 1 cilvēkam no 10 000, ir šādas:

- kuņģa, barības vada vai zarnu čūlas (asiņošana), vai zarnas plīsums (var radīt sāpes vēderā, drudzi, sliktu dūšu, vemšanu, zarnu nosprostošumu), tumši vai melni izkārnījumi, barības vada iekaisums (var būt apgrūtināta rīšana), aizkuņģa dziedzera iekaisums (var radīt sāpes vēderā),
- samazināts leukocītu (palīdz aizsargāt organismu no infekcijas) un trombocītu skaits (tieksme uz asiņošanu un zilumu veidošanos),
- traucēta spēja veikt saskaņotas muskuļu kustības,
- apjukums, garšas sajūtas izmaiņas,
- paaugstināta jutība pret gaismu,
- matu izkrišana.

Ziņots vēl par citām blakusparādībām, lietojot Onsenal aktīvo sastāvdaļu (novērotas praksē pēc tam, kad preparāts registrēts). Grūti novērtēt šo reakciju biežumu, taču tiek uzskatīts, ka tās ir ļoti retas (var novērot mazāk nekā 1 cilvēkam no 10 000).

- asiņošana galvas smadzenēs ar sekojošu nāvi,
- smagas alerģiskas reakcijas (ieskaitot anafilaktisko šoku, kas var beigties ar nāvi), kuras var izpausties ar ādas izsitumiem, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkumu, sēkšanu vai apgrūtinātu elpošanu, traucētu rīšanu),
- kuņģa vai zarnu asiņošana (var būt asiņaini izkārnījumi un asiņu vemšana), tievās vai resnās zarnas iekaisums, slikta dūša (nelabums),
- smagi ādas bojājumi kā Stīvensa-Džonsona sindroms, ekfoliatīvais dermatīts un toksiskā epidermas nekrolīze (var radīt ādas izsitumus, pūšļus uz ādas un ādas lobīšanos),
- aknu mazspēja, aknu bojājums un smags aknu iekaisums (dažreiz fatāls vai nepieciešama aknu transplantācija). Var būt tādi simptomi kā slikta dūša (nelabums), caureja, dzelte, ādas vai acu dzeltena nokrāsa, tumšs urīns, pelēki izkārnījumi, tieksme uz asiņošanu, nieze, drebuļi),
- nieru problēmas (iespējama nieru mazspēja, nieru iekaisums),
- trombi plaušu asinsvados. Var būt tādi simptomi kā pēkšņs elpas trūkums, asas sāpes elpojot vai kolapss,
- neritmiska sirdsdarbība,
- meningīts (galvas un muguras smadzeņu apvalka iekaisums),
- halucinācijas,
- epilepsijas paasināšanās (biežāki un/vai smagāki krampji),
- asinsvadu iekaisums (var būt drudzis, sāpes, purpursarkani plankumi uz ādas),
- artērijas vai vēnas nosprostošums acī, kas izraisa daļēju vai pilnīgu redzes zudumu, konjunktivīts, acu infekcija (apsārtušas acis), asinsizplūdums acī,
- eritrocītu, leukocītu un trombocītu skaita samazināšanās (var izraisīt nogurumu, tieksmi uz zilumu veidošanos, deguna asiņošanas un infekciju paaugstinātu risku),

- sāpes krūtīs,
- ožas sajūtas traucējumi,
- ādas krāsas maiņa (zilumi), muskuļu sāpes un vājums, sāpes locītavās,
- menstruālā cikla traucējumi,
- galvassāpes, pietvīkums,
- laboratoriskos testos pazemināts nātrijs līmenis asinīs (var izraisīt ēstgribas zudumu, galvas sāpes, sliktu dūšu (nelabumu), krampjus muskuļos un muskuļu vājumu).

Klīniskajos pētījumos, kuros Onsenal lietots līdz 3 gadiem, lai novērstu spontānu resnās zarnas polipu rašanos, papildus novērotas sekojošas blakusparādības (ar zvaigznīti atzīmētās blakusparādības šajos pētījumos radās biežāk nekā artrīta pētījumos).

Ļoti biežas blakusparādības (var novērot vairāk nekā 1 cilvēkam no 10):

- augsts asinsspiediens*, caureja*.

Biežas blakusparādības:

- sirds problēmas: sirdslēkme*, stenokardija (sāpes krūtīs),
- kuņģa-zarnu trakta problēmas: slikta dūša, grēmas, divertikuls (izspīlējums kuņģa vai zarnas sienā, kas var radīt sāpes vai inficēties), vemšana*, kairinātu zarnu sindroms (var būt sāpes vēderā, caureja, gremošanas traucējumi, pastiprināta gāzu izdalīšanās),
- nierakmeņi (var būt sāpes vēderā vai mugurā, asiņains urīns), grūtības nolaist urīnu, paaugstināts kreatinīna līmenis (ar nieru funkciju saistītas asinīs analīzes rezultāts),
- elpošanas grūtības,
- muskuļu spazmas,
- tūska (šķidruma aizture, kas var radīt pietūkumu),
- priekšdziedzera palielināšanās vai iekaisums, palielināts prostatas specifiskā antigēna daudzums (laboratorisks tests),
- dažādas infekcijas,
- pieņemšanās svarā.

Retākas blakusparādības:

- insults,
- nestabilā stenokardija (sāpes krūtīs), sirds vārstuļu kaites, ritma traucējumi, vainagartēriju slimība vai palielināta sirds,
- dziļo vēnu tromboze (asins receklis, biežāk kājā, kas rada sāpes, apakšstilba pietūkumu vai apsārtumu, vai elpošanas problēmas), zilumi uz ādas,
- vēdera infekcija (var izraisīt kuņģa un zarnu kairinājumu un čūlas), hemoroīdu asiņošana, bieža vēdera izeja, iekaisušas vai asiņojošas smaganas/ čūliņas mutē,
- kājas lūzums, cīpslas plīsums vai iekaisums,
- jostas roze, ādas infekcija, alerģisks dermatīts (sausā, niezoša āda),
- apduļķojumi vai asinsizplūdums acī, kas pasliktina redzi, iekšējās auss bojājuma izraisīts reibonis, runas grūtības,
- miega traucējumi, bieža urinācija naktī,
- taukaudu veidojumi ādā vai citur, ganglija cista (nekaitīgs sabiezējums locītavas vai cīpslas tuvumā rokā vai kājā),
- asiņošana no maksts vai stipra menstruālā asiņošana, sāpīgas menstruācijas, sāpīgi krūts dziedzeri, olnīcu cista, menopauzes simptomi,
- asins analīzēs augsts nātrijs vai hemoglobīna daudzums un zems hematokrīta vai testosterona līmenis,
- dzirdes pavājināšanās,
- asins šūnu skaita pārmaiņas.

5. KĀ UZGLABĀT ONSENAL

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Nelietot kapsulas pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu. Ja Jūsu kapsulām beidzies derīguma termiņš, nododiet tās savam farmaceitam drošai iznīcināšanai.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Onsenal satur

- Aktīvā viela ir celekoksibs (celecoxib).
- Citas sastāvdaļas ir želatīns, laktozes monohidrāts, nātrijs laurilsulfāts, povidons K30, nātrijs kroskarmeloze, magnija stearāts un krāsviela titāna dioksīds (E171).
- Uzrakstu tinte satur arī šellaku, propilēnglikolu un dzelzs oksīdu (E172), briljantzilo FCF (E133).

Onsenal ārējais izskats un iepakojums

Kapsulas ir baltas, uz tām ar zaļu tinti rakstīts „7767” un „400”. Onsenal ir iepakots blisteros, kas ievietoti kārbīņās pa 10 vai 60 kapsulām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Lielbritānija

Zāļu ražotājs

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

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

Belgique / België / Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Pfizer HCP Corporation
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

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

Česka republika

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

Malta

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Pfizer S.A.
Tél: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Romania

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 3180808

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Šīs zāles reģistrētas „ārkārtas apstākļos”.

Tas nozīmē, ka Jūsu reti sastopamās slimības dēļ nav iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šo zāļu lietošanu.

Eiropas Zāļu aģentūra (EMA) katru gadu pārskatīs visu pieejamo jaunāko informāciju par zālēm un, ja nepieciešams, papildinās šo lietošanas instrukciju.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā

<http://www.ema.europa.eu/>, kur ir arī saites uz citām mājas lapām par retām slimībām un to ārstēšanu.