

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Onsenal 200mg kapsuli iebsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula fiha 200 mg celecoxib

Sustanzi mhux attivi: Lactose Monohydrate 49.8 mg. Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa

Bajda, kapsuli opaki b'żewġ faxex tad-deheb immarkati b'7767 u 200

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Onsenal huwa indikat għat-tnaqqis tal-polipi intestinali adenomatuż f'kazijiet ta' polipi adenomatuż familjali (FAP) bħala aġġunt għal kirurġija u sorveljanza endoskopika fil-futur (ara sezzjoni 4.4).

L-effett tat-tnaqqis indott minn Onsenal ta' l-ammont ta' polipi fuq ir-riskju ta' kanċer intestinali għadu ma ntweriex (ara sezzjonijiet 4.4 and 5.1)

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Id-doża irrakomandata mill-ħalq hija ta' żewġ kapsuli ta' 200 mg darbtejn kuljum li tittiehed ma' l-ikel (ara sezzjoni 5.2).

Il-kura tas-soltu tal-pazjenti li jsofru minn FAP għandha tkompli waqt li qed jiehdu celecoxib. Id-doża massima ta' kuljum hija 800 mg.

Hsara/Indeboliment tal-Fwied: F'pazjenti bi hsara moderata fil-fwied (serum albumina ta' 25-35 gramma / litru) id-doża rakkomandata ta' celecoxib għandha titnaqqas b'50% (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2). Peress li ma hemmx esperjenza klinika f'dawn il-pazjenti b'doži ikbar minn 200 mg għandha tintuża kawtela.

Hsara/Indeboliment fil-kliwi: L-esperjenza b'celecoxib f'pazjenti bi hsara hafifa fil-fwied jew bi hsara moderata fil-fwied hija limitata, għallhekk dawn il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'kawtela (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 and 5.2).

Pazjenti pedjatriċi: L-esperjenza b'celecoxib f'pazjenti FAP ta' inqas minn 18-il sena hija limitata għal studju pilota wiehed f'popolazzjoni żgħira hafna, li fih il-pazjenti kienu kkurati b'celecoxib f'doži sa 16 mg/kg kuljum, li tikkorrispondi mad-doża rakkomandata għall-adulti FAP ta' 800 mg kuljum (ara sezzjoni 5.1).

Metabolizzaturi mhux daqstant tajbin ta' CYP2C9: Pazjenti magħrufa jew issuspettati li huma metabolizzaturi mhux daqstant tajbin ta' CYP2C9 fuq il-bażi tal-ġenotip jew l-istorja/esperjenza preċedenti b'substrati oħra ta' CYP2C9 għandhom jingħataw celecoxib b'kawtela, billi dawn għandhom riskju akbar ta' effetti ħżiena dipendenti fuq id-doża.

Pazjenti bil-*allele* CYP2C9*3, partikolarment dawk bil-CYP2C9*3*3 ta' ġenotip omozigota, jistghu

jkunu esposti għal livelli ta' celecoxib li huma oghla minn dawk li għalihom is-sigurtà giet studjata fil-provi kliniċi. Għalhekk, ir-riskju għall-esponiment għoli ta' celecoxib f'metabolizzaturi mhux daqstant tajbin, għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa f'pazjenti bl-FAP. Wiehed għandu jikkunsidra li jibda t-trattament b'doża mnaqqsqa (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani: Id-doża għal pazjenti anzjani li jbatu bl-FAP għadha ma gietx stabbilita. Għandha tingħata attenzjoni spejali għal dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi (ara sezzjoni 6.1).
- Sensittività eċċessiva għas-sulfonamidi.
- Ulċerazzjoni peptika attiva jew fsada gastro-intestinali (GI)
- Pazjenti li kellhom l-ażżma, rinite akuta, polipi nażali, edema angjonevrotika, urtikarija jew reazzjonijiet ta' tip allergiku ohra wara t-tehid ta' aċidu aċetilsaliċiliku jew mediċini anti-infjammatorji non-steroidali (NSAIDs) inklużi inibituri selettivi COX-2 (cyclooxygenase-2).
- Fit-tqala u f'nisa li jistgħu jgħorġu tqal sakemm ma jużawx metodu effettiv ta' kontraċezzjoni (ara sezzjonijiet 4.5, 4.6 u 5.3)
- Treddiġh (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3)
- Disfunzjoni severa fil-fwied (serum albumina <25 gramma / litru jew puntegg Child-Pugh ≥ 10) (Klassi C)
- Pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi bit-tnehhija tal-krejatina <30ml/minuta
- Mard infjammatorju fil-musrana.
- Attakk tal-qalb b'kongestjoni qalila (NYHA III-IV).
- Mard tal-qalb iskematiku, mard arterjali periferali u/jew mard ċerebrovaskulari.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Trattament b'celecoxib f'FAP għie studjat għal 6 xhur u ma kienx hemm sinjali ta' tnaqqis fir-riskju ta' kanċer gastro-intestinali jew ta' xi tip ieħor ta' kanċer jew il-bżonn ta' kirurġija. Allura, l-kura normali ta' pazjenti bl-FAP ma għandhiex tinbidel minhabba l-amministrazzjoni fl-istess hin ta' celecoxib. B'mod partikolari, il-frekwenza ta' sorveljanza endoskopika ta' rutina ma għandhiex titnaqqas u l-kirurġiji relatati mal-FAP ma għandhomx jiddewwmu.

Disturbi gastro-intestinali

Kumplikazzjonijiet fil-parti gastro-intestinali ta' fuq, ulċeri u telf ta' demm (PUBs), xi whud minnhom b'konsegwenza fatali, sehhew f'pazjenti li kienu qed jiġu ikkurati b'celecoxib. Għandha tintuża kawtela fit-trattament ta' pazjenti bl-akbar riskju li jiżviluppaw kumplikazzjonijiet gastro-intestinali bl-NSAIDs; l-anzjani, pazjenti li qed jużaw kwalunkwe NSAID ieħor jew acetylsalicylic acid flimkien ma' Celecoxib jew pazjenti bi storja ta' mard gastro-intestinali bħal ulċerazzjoni u telf ta' demm GI.

Hemm riskju akbar ta' effetti avversi gastro-intestinali (ulċerazzjoni gastro-intestinali jew kumplikazzjonijiet gastro-intestinali ohra) meta celocoxib jingħata flimkien ma' acetylsalicylic acid (anki f'doži baxxi). Ma ntwerietx differenza sinifikanti fis-sigurtà GI bejn inibituri COX-2 selettivi + acetylsalicylic acid vs. NSAIDs + acetylsalicylic acid fi provi kliniċi fuq perjodu fit-tul (ara 5.1). L-użu konkomitanti ta' celecoxib u NSAID li mhijiex aspirina għandu jiġi evitat.

F'pazjenti FAP li jkollhom anastamozi ileorettali jew anastamozi ileo pouch-anali jistgħu jiżviluppaw ulċerazzjoni anastomotika. Fi preżenza ta' ulċera anastomotika, pazjenti m'għandhomx jingħataw celecoxib fl-istess hin ma antikoagulanti jew acetylsalicylic acid.

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika / Disturbi fil-qalb u vaskulari

Fi studju ikkontrollat bi placebo fuq perjodu ta' żmien twil, kien hemm numru akbar ta' episodji kardjo-vaskulari serji, l-aktar minhabba infart mijokardijaku, f'suġġetti b'polipi adenomatuż sporadiku ittrattati b'celecoxib f'dożi ta' 200 mg BID u 400 mg BID meta mqabbla ma' placebo (ara sezzjoni 5.1).

Billi r-riskji kardjovaskulari ta' celecoxib żdiedu bid-doża ta' 400 mg darbtejn kuljum fil-prova APC (sezzjoni 5.1), ir-rispons tal-pazjent FAP għal celecoxib għandu jiġi eżaminat mill-gdid b'mod perjodiku sabiex jiġi evitat l-esponiment bla bżonn f'pazjenti FAP li għalihom celecoxib ma jkunx effettiv (sezzjonijiet 4.2, 4.3, 4.8 u 5.1).

Pazjenti b'fatturi ta' riskju sinifikanti għal episodji karjo-vaskulari (eż. pressjoni għolja, iperlipidemija, diabetes mellitus, tipjip) għandhom jiġu ttrattati b'celecoxib biss wara konsiderazzjoni attenta (ara sezzjoni 5.1).

Inibituri selettivi COX-2 mhumie x sostituti għal acetylsalicylic acid għal profilassi ta' mard kardjovaskulari trombo-emboliku minhabba n-nuqqas ta' effett tagħhom kontra l-pletlits. Għalhekk, terapija kontra l-pletlits m'għandhomx jitwaqqfu (ara sezzjoni 5.1).

Bhal f'medicini ohra li huma magħrufin li jinibixxu s-sintezi prostaglandin, ġew osservati żamma ta' fluwidi u edema f'pazjenti li qed jieħdu celecoxib. Allura, celecoxib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti bi storja ta' indeboliment kardijaku, disfunzjoni tal-ventrikula tax-xellug jew pressjoni għolja b'mod anormali u f'pazjenti b'edema li tkun diġà eżistenti minhabba xi raġuni ohra, minhabba li l-inibizzjoni ta' prostaglandini tista' tirriżulta fid-deterjorazzjoni tal-funzjoni tal-kliwi u żamma ta' fluwidi. Jehtieg li tingħata attenzjoni f'pazjenti li jkunu qed jieħdu trattament diuretiku jew inkella li jkollhom riskju ta' ipovolemija.

Bhal kull NSAIDS ohra, celecoxib jista' jwassal għall-bidu ta' pressjoni għolja ġdida jew għat-taħzin ta' pressjoni għolja diġà eżistenti, li kull waħda minnhom tista' tikkontribwixxi għall-inċidenza akbar ta' episodji kardjovaskulari. Għaldaqstant, il-pessjoni tad-demm għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib waqt il-bidu tat-terapija b'celecoxib u matul it-terapija kollha.

Fil-każ ta' pazjenti anzjani b'disfunzjoni kardijaka hafifa għal moderata li tkun tehtieg terapija, tehtieg li tingħata kura speċjali kif ukoll li jsir ilhom *follow-up*. Funzjoni kompromessa renali jew epatika u speċjalment id-disfunzjoni tal-qalb huma aktar probabbli fl-anzjani u għalhekk għandha tinzamm superviżjoni medika adegwata.

Indeboliment tal-kliwi u tal-fwied

In-NSAIDs, fosthom celecoxib, jistgħu jikkawżaw effetti tossiku renali. Provi kliniċi b'celecoxib urew effetti renali simili għal dawk osservati b'NSAIDs komparaturi. Il-pazjenti fl-akbar riskju ta' tossiċità renali huma dawk b'indeboliment fil-funzjoni renali, insuffiċjenza tal-qalb, disfunzjoni tal-fwied, u l-anzjani. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni waqt li jkunu qegħdin jirċievu t-trattament b'celecoxib.

L-esperjenza b'celecoxib f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliwi jew tal-fwied, hija limitata, għalhekk dawn il-pazjenti għandhom jiġu trattati b'kawtela. (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Jekk matul it-trattament, il-funzjonijiet tas-sistemi ta' l-organi deskritti fuq tal-pazjenti jmorru għall-aghbar, għandhom jittieħdu miżuri xierqa u għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tat-terapija b'celecoxib.

Reazzjonijiet tal-ġilda

Reazzjonijiet qawwija fil-ġilda, uħud minnhom fatali, inkluż dermatite li tqaxxar il-ġilda, is-sindromu ta' Stevens-Johnson, kif ukoll meta l-ġilda tibda tmut u tinqala ('epidermal necrolysis') ġew irrapportati fuq pazjenti li hađu celecoxib (ara sezzjoni 4.8). Jidher li l-pazjenti jkunu l-aktar f'riskju għal dawn ir-reazzjonijiet kmieni matul il-kors tat-trattament. Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva serji (anafilassi u anġiodema) ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu celecoxib (ara

sezzjoni 4.8). Pazjenti bi storja ta' allergija sulfonamida jew ta' kwalunkwe allergija għal medicina, jistgħu jkunu f'periklu ikbar li jsofru minn reazzjonijiet serji tal-ġilda jew minn reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (ara sezzjoni 4.3). Celecoxib għandu jitwaqqaf ma l-ewwel sinjal ta' raxx tal-ġilda, feriti b'mukus, jew ta' xi sinjal ieħor ta' sensittività eċċessiva.

Ohrajn

Pazjenti li huma magħrufin li mhumieq metabolizzaturi daqstant tajbin ta' CYP2C9 għandhom jiġu ttrattati b'kawtela (ara sezzjoni 5.2).

Celecoxib jista' jaħbi deni u sinjali oħra ta' infjammazzjoni.

F'pazjenti li jkunu qed jingħataw il-warfarina, ġew irrapportati episodji serji ta' telf ta' demm.

Għandha tkun eżerċitata kawtela meta celecoxib u warfarin u antikoagulanti li jittiehdu mill-halq oħra jingħataw fl-istess hin (ara sezzjoni 4.5).

Onsenal 200 mg kapsuli fih lactose (49.8 mg). Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, b'defiċjenza Lapp lactase jew b'assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Interazzjonijiet Farmakodinamiċi

Il-maġġoranza ta' l-istudji ta' interazzjoni saru b'dożi ta' celecoxib 200 mg BID (i.e. dawk użati għall-artrite ta' l-għadam/artrite reumatika). Effett iżjed evidenti b'400 mg BID ma jistax jiġi eskluż.

Attività antikoagulanti għandha tiġi mmonitorjata f'pazjenti li jkunu qed jiehdu l-warfarina jew xi antikoagulanti oħra, b'mod partikolari fl-ewwel ftit jiem wara li tinbeda jew titbiddel id-doża ta' celecoxib, minhabba li dawn il-pazjenti għandhom riskju akbar ta' kumplikazzjonijiet fit-telf ta' demm. Allura, pazjenti li qed jingħataw anti-koagulanti mill-halq għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa għal *prothrombin time INR* tagħhom. Ġew irrapportati episodji ta' telf ta' demm assoċjati ma' zieda fil-*prothrombin time* f'pazjenti bl-artrite (l-iżjed fl-anzjani) li kienu qed jirċievu celecoxib flimkien mal-warfarina, xi uħud minnhom fatali (ara sezzjoni 4.4).

NSAIDs jistgħu jnaqqsu l-effett ta' diuretici u ta' mediċini kontra l-pessjoni għolja. Fir-rigward ta' NSAIDs, ir-riskju ta' indeboliment tal-kliewi akut jista' jiżdied f'xi pazjenti b'funzjoni tal-kliewi kompromessa (eż. pazjenti deidratati jew pazjenti anzjani) meta inibituri ACE jew *angiotensin II receptor antagonists* jittiehdu f'kombinazzjoni ma' NSAIDs inkluż celecoxib. Għalhekk, kombinazzjoni bħal din għandha tingħata b'kawtela, b'mod speċjali f'pazjenti anzjani. Il-pazjenti għandhom jiġu idratati b'mod adegwat u għandha tingħata kunsiderazzjoni għall-monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi wara l-bidu ta' terapija konkormittanti, u perjodikament minn hemm 'il quddiem.

Fi studju kliniku ta' 28 gurnata fuq pazjenti bi pressjoni għolja ta' Stadju I u II ikkontrollata b'lisinopril, l-ghoti ta' celecoxib 200 mg BID ma rriżulta f'ebda żidiet klinikament sinifikanti, meta mqabbel mat-trattament bil-plaċebo, fil-pessjoni sistolika jew diastolika medja kuljum tad-demm kif stabbilita bl-użu ta' monitoraġġ ambulatorju tal-pessjoni tad-demm fuq 24 siegħa. Fost il-pazjenti ttrattati b'celecoxib 200 mg BID, 48% tqiesu li ma rrispondewx għal lisinopril fl-aħħar żjara klinika (definita bħala cuff diastolic blood pressure >90 mmHg jew zieda fil-cuff diastolic blood pressure >10% pparagunata mal-linja bażi), meta mqabbel ma' 27% tal-pazjenti ttrattati bi plaċebo; din id-differenza kienet statistikament sinifikanti.

Amministrazzjoni flimkien ta' NSAIDs u derivattivi taċ-ciclosporin D jew tacrolimus indikat zieda fl-effett nefrotossiku ta' cyclosporin u tacrolimus. Il-funzjoni renali trid tiġi mmonitorjata meta celecoxib jingħata flimkien ma' xi medicina minn dawn.

Celecoxib jista' jintuża b'doża baxxa ta' acetylsalicylic acid, iżda ma jistax jitqies bħala sostitut għal acetylsalicylic acid għal profilassi kardjovaskolari. Bħal b'NSAIDs oħra, intwera riskju oghla ta'

ulċerazzjoni gastro-intestinali jew ta' kumplikazzjonijiet gastro-intestinali oħra meta mqabbla ma' l-użu ta' celecoxib waħdu għal għoti fl-istess hin ta' acetylsalicylic acid ta' doża baxxa.

Interazzjonijiet Farmakokinetiċi

Effetti ta' celecoxib fuq mediċini oħra

Celecoxib huwa inibitur dgħajjed ta' CYP2D6. Waqt il-kura/trattament b'celecoxib, il-konċentrazzjonijiet medji tas-substrat ta' CYP2D6 dextromethorphan fil-plasma żdiedu b'136%. Il-konċentrazzjonijiet fil-plasma ta' mediċini li huma substrati ta' din l-enzima jistgħu jiżdiedu meta celecoxib jingħata fl-istess hin magħhom. Eżempji ta' mediċini li huma metabolizzati b'CYP2D6 huma mediċini kontra d-depressjoni (triċikliċi u SSRIs), newrolettici, anti-arritmiċi. Id-doża ta' substrati CYP2D6 titrati individwalment tista' teħtieg li titnaqqas meta jinbeda trattament, jew inkella li tiżdied jekk it-trattament b'celecoxib jitwaqqaf.

Studji *in vitro* urew xi potenzjal għal celecoxib li jinibixxi metabolizmu kkatalizzat minn CYP2C19. Is-sinifikat kliniku ta' dan ir-riżultat *in vitro* mhuwiex magħruf. Eżempji ta' prodotti mediċinali li huma metabolizzati minn CYP2C19 huma diazepam, citalopram u imipramine.

Fi studju tal-interazzjonijiet, celecoxib ma kellux effetti kliniċi rilevanti fuq il-farmakokinetiċi tal-kontraċettivi orali (1 mg norethisterone /35 microg ethinylestradiol).

Celecoxib ma jaffettwax il-farmakokinetiċi ta' tolbutamide (substrat ta' CYP2C9), jew glibenclamide f'miżura klinikament rilevanti.

F'pazjenti bl-artrite reumatika, celecoxib ma kellu ebda effett statistiku sinifikanti fuq il-farmakokinetiċi (tnehhija mill-plażma jew renali) ta' methotrexate (f'doži reumatologiċi). Madankollu, għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ adegwat għat-tossicità relatata ma' methotrexate meta dawn iż-żewġ mediċini jingħataw flimkien.

F'suġġetti b'saħħithom, it-tehid ta' 200 mg celecoxib darbtejn kuljum flimkien ma' 450 mg darbtejn kuljum ta' litju rriżulta f'żieda medja fis- C_{max} ta' 16% u fl-AUC ta' 18% ta' litju. Għaldaqstant pazjenti fuq trattament bil-litju għandhom jiġu immonitorati bir-reqqa meta celecoxib jibda jingħata jew jitwaqqaf.

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq celecoxib

F'individwi li mhumx metabolizzaturi daqstant tajbin ta' CYP2C9 u juru esponiment sistemiku miżjud għal celecoxib, it-trattament simultanju b'inibituri ta' CYP2C9 (eż. fluconazole, amiodarone) jista' jirriżulta f'żidiet ulterjuri fl-esponiment għal celecoxib. Tali kombinazzjonijiet għandhom jiġu evitati f'metabolizzaturi magħrufa mhux daqstant tajbin ta' CYP2C9 (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Minhabba li celecoxib huwa fil-biċċa l-kbira metabolizzat minn CYP2C9, għandu jintuża f'nofs id-doża rakkomandata f'pazjenti li jkunu qed jingħataw fluconazole. It-tehid flimkien ta' doża waħdanija ta' 200 mg ta' celecoxib u ta' doża waħdanija ta' 200 mg ta' fluconazole, inibitur qawwi ta' CYP2C9, jirriżulta f'żieda medja fis- C_{max} ta' celecoxib ta' 60% u f'AUC ta' 130% (studji analogi ma ġewx imwettqa fuq amiodarone jew inibituri ta' CYP2C9 oħra magħrufa). It-tehid flimkien ta' indutturi ta' CYP2C9 bħal rifampicin, carbamazepine u barbiturates jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plasma ta' celecoxib.

4.6 Tqala u Treddigh

Għal celecoxib m'hemmx tagħrif kliniku dwar l-użu waqt it-tqala. Studji fuq il-bhejjem (firien u fniek) urew hsara fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 4.3 u 5.3). Ir-riskju li jista' jkun hemm fuq in-nies, mhux magħruf. Celecoxib, bħal fil-każ ta' mediċini oħra li jinibixxi s-sintesi ta' prostaglandin, jista' jikkawża inerzja uterina u għeluq prematur tad-*ductus arteriosus* fl-aħħar tliet xhur tat-tqala. Celecoxib huwa kontra-indikat fit-tqala u f'nisa li jistgħu joħorgu tqal jekk ma jużawx metodu effettiv

ta' kontraċezzjoni (ara sezzjoni 4.3). Jekk mara tohroġ tqila waqt it-trattament, celecoxib għandu jitwaqqaf.

Celecoxib johroġ fil-halib ta' firien ireddegħu f'konċentrazzjonijiet simili għal dawk fil-plażma. L-ghoti ta' celecoxib lil numru limitat ta' nisa wera trasferiment baxx hafna ta' celecoxib għal ġol-halib tas-sider. In-nisa li jiehdu celecoxib m'għandhomx ireddegħu.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, pazjenti li jesperjenzaw sturdament, vertigo jew hedla m'għandhomx isuqu jew ihaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u mpoġġija skont il-frekwenza f'**Tabella 1**, biex jirriflettu d-dejta mis-sorsi li ġejjin:

- Reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti bl-osteoartrite u f'pazjenti bl-artrite rewmatika b'rati ta' incidenza akbar minn 0.01% u akbar minn dawk irrappurtati għall-placebo waqt 12-il prova klinika kkontrollati bil-placebo u/jew bis-sustanza attiva li damu għaddejjin sa 12-il ġimgħa b'dozi ta' celecoxib minn 100 mg sa 800 mg kuljum. Fi studji addizzjonali bl-użu ta' komparaturi NSAID mhux selettivi, madwar 7400 pazjent bl-artrite ngħataw trattament b'celecoxib f'dozi sa 800 mg kuljum, fosthom madwar 2300 pazjent ikkurati għal sena jew aktar. Ir-reazzjonijiet avversi osservati b'celecoxib f'dawn l-istudji addizzjonali kienu konsistenti ma' dawk għall-pazjenti bl-osteoartrite u l-artrite rewmatika elenkati f'**Tabella 1**.
- Reazzjonijiet avversi għall-medicina mis-sorveljanza ta' wara t-tqeghid tal-prodott fis-suq kif irrappurtati b'mod spontanju matul perjodu li fih madwar >70 miljun pazjent ingħataw kura b'celecoxib (diversi dozi, tul ta' zmien, u indikazzjonijiet). Billi mhux ir-reazzjonijiet avversi kollha għall-medicina huma rrapportati lill-MAH u inklużi fid-dejtabejż tas-sigurtà, il-frekwenzi ta' dawn ir-reazzjonijiet ma jistgħux jiġu stabbiliti b'mod affidabbli.

TABELLA 1	Komuni (≥1/100 sa <1/10)	Mhux komuni (≥1/1000 sa <1/100)	Rari (≥1/10,000 sa <1/1000)	Mhix maghrufa l-frekwenza (Esperjenza ta' wara t-tqeghid fis- suq)¹
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Sinozite, infezzjoni fil- parti ta' fuq tal- apparat respiratorju, infezzjoni fl- apparat urinarju			
Disturbi tad- demm u tas- sistema limfatika		Anemija	Lewkopenija, tromboċitopenija	Panċitopenija
Disturbi fis- sistema immuni	Allergija aggravata			Reazzjonijiet allergici serji, xokk anafilatiku, anafilassi
Disturbi psikjatriċi	Nuqqas ta' rqađ	Ansjetà, depressjoni, gheja	Konfużjoni	Allucinazzjonijiet

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Iperkalimja		
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament, ipertonija	Parasteżija, nghan	Atassja, bidla fit-toġhma	Ugħi ta' ras, epilessija aggravata, meningite asettika, agewżja, anosmija, emorraġija ġol-kranju fatali
Disturbi fl-ghajnejn		Vista mċajpra		Konguntivite, emorraġija mill-ghajnejn, okklużjoni tal-arterja jew tal-vina tar-retina
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Żanzin tal-widnejn		Tnaqqis fis-smigh
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza tal-qalb, palpitazzjonijiet, takikardija	Infart mijokardijaku ²	Arritmija
Disturbi vaskulari		Pressjoni għolja, pressjoni għolja aggravata		Fwawar, vaskulite, emboliżmu pulmonari
Disturbi respiratorji, toraċiċi, u medjastinali	Faringite, rinite, sogħla	Dispneja		Bronkospazmu
Disturbi gastrointestinali	Ugħi addominali, dijarea, dispepsja, gass fl-istonku	Stitikezza, tifwiq, gastrite, stomatite, rimettar, aggravazzjoni tal-infjammazzjoni gastrointestinali	Ulċerazzjoni duodenali, gastrika, esofagali, intestinali u tal-musrana l-hoxna; disfaġja, perforazzjoni intestinali, esofagite, meleni, pankreatite	Dardir, pankreatite akuta, emorraġija gastrointestinali, kolite/kolite aggravata
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Funzjoni abnormali epatika, żieda fis-SGOT u s-SGPT	Żieda fl-enzimi epatiċi	Epatite, insuffiċjenza tal-fwied, suffeġra
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx, ħakk	Urtikarja	Alopeċja, fotosensittività	Ekkimozi, imsiemer, dermatite esfoljattiva, eritema multiformi, sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolizi epidermika tossika, angjoedema

Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue		Bughawwieg fis-saqajn		Artralgja, mijosite
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Żieda fil-kreatinina, żieda fil-BUN		Insuffiċjenza renali akuta, nefrite interstizjali, iponatrimija
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider				Disturb fil-mestrawwazzjoni
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Sintomi bħall-influwenza, edema periferali/żamma tal-fluwidu			Ugħigh fis-sider

¹ Reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati b'mod spontanju għad-dejtabejż dwar is-sorveljanza tas-sigurtà fuq perjodu li matulu xi >70 miljun pazjent inghataw kura b'celecoxib (diversi dozi, tul ta' żmien, u indikazzjonijiet). Minhabba f'hekk, il-frekwenzi ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina ma jistgħux jiġu determinati b'mod affidabbli. Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina elenkati għall-popolazzjoni ta' wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq huma biss dawk li mhumiex diġà elenkati għall-provi dwar l-artrite (Tabella 1) jew il-provi għall-prevenzjoni tal-polipi (Tabella 2).

² F'analisi miġbura ta' 20 studju kkontrollati bil-placebo li damu aktar minn ġimagħtejn sa sena f'pazjenti b'OA u RA, ir-rata żejda ta' infart mijokardjaku fil-pazjenti kkurati b'celecoxib 200 jew 400 mg kuljum fuq il-placebo kienet ta' 0.7 episodji għal kull 1000 pazjent (Rari) u ma kien hemm ebda eċċess ta' puplesiji.

Ir-reazzjonijiet avversi addizzjonali elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u mpoġġija skont il-frekwenza f' Tabella 2 ġew irrappurtati b'rati ta' inċidenza akbar mill-placebo fil-każ tal-persuni ttrattati b'celecoxib 400 mg sa 800 mg kuljum fil-provi fuq perjodu fit-tul għall-prevenzjoni tal-polipi li damu sa 3 snin (il-provi APC u PreSAP, ara Sezzjoni 5.1, Tagħrif Farmakodinamiku: Sigurtà Kardjovaskulari – Studji fuq Perjodu fit-Tul li Jinvolvu Pazjenti b'Polipi Adenomatuzi Sporadiċi).

TABELLA 2	Komuni Hafna (≥1/10)	Komuni (≥1/100 sa <1/10)	Mhux komuni (≥1/1000 sa <1/100)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Infezzjoni fil-widnejn, infezzjoni fungali (l-infezzjonijiet fungali kienu prinċipalment mhux sistemici)	Infezzjoni tal-helicobacter, herpes zoster, irsipla, infezzjoni fil-ferita, infezzjoni fil-ħniek, labirintite
Neoplazmi			Lipoma
Disturbi psikjatriċi			Disturb tal-irqad
Disturbi fis-sistema nervuża			Infart ċerebrali;
Disturbi fl-ghajnejn			<i>Vitreous floaters</i> ; emorragija mill-konguntiva
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Ipoakusi

Disturbi fil-qalb		Angina pectoris; infart mijokardijaku	Angina instabbli, inkompetenza tal-valv aortiku, aterosklerozi tal-arterja koronarja, sinus bradycardia, ipertrofija ventrikulari
Disturbi vaskulari	Pressjoni gholja*		Trombozi fil-vini fondi; ematoma
Disturbi respiratorji, toraċiċi, u medjastinali		Qtugħ ta' nifs	Disfonja
Disturbi gastrointestinali	Dijarea*	Dardir, mard tar-rifluss gastroesofagali, divertikulu, rimettar,* disfaġja, sindrome tal-imsaren irritabbli	Emorraġija mill-marli, movimenti frekwenti tal-imsaren, ulċera tal-halq, stomatite
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda			Dermatite allergika
Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue		Spazmi fil-muskoli	Ċista
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja		Nefrolitjasi, zieda fil-kreatinina fid-demm	Nokturja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		Iperplasija beninna tal-prostata, infjammazzjoni tal-prostata, zieda fl-antigeni specifici għall-prostata	Emorraġija mill-vagina, sensibilità fis-sider, mestrwazzjoni diffiċli jew li twegġa', ċista fl-ovarju, sintomi tal-menopawsa
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Edema	
Investigazzjonijiet		Żieda fil-piż	Żieda fil-livelli fid-demm: potassju, sodju, emoglobina Tnaqqis tal-livelli fid-demm: ematokrit, testosterone
Korriment, avvelenament, u kumplikazzjonijiet ta' xi proċedura			Ksur fis-saqajn, ksur fir-riglejn, epikondilite, ftuq tal-għeruq, ksur
* Il-pressjoni gholja, ir-rimettar u d-dijarea huma inkluzi f'Tabella 2 minhabba li ġew irrappurtati b'mod aktar frekwenti f'dawn l-istudji, li damu għaddejjin 3 snin, meta mqabbel ma' Tabella 1, li tinkludi reazzjonijiet avversi minn studji li damu għaddejjin 12-il ġimgħa.			

Fid-dejta finali (aġġudikata) mill-prova APC f'pazjenti ttrattati b'celecoxib 800 mg kuljum sa perjodu ta' 3 snin, ir-rati ta' eċċess fuq il-plaċebo kienu 11-il episodju għal kull 1000 pazjent fil-każ tal-infart mijokardijaku (komuni); u 5 episodji għal kull 100 pazjent fil-każ tal-puplesija (mhux komuni; ma saritx differenza bejn it-tipi ta' pupilsija).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda esperjenza klinika ta' doża eċċessiva fil-provi kliniċi. Dozi wahdenin sa 1200 mg u dozi multipli sa 1200 mg darbtejn kuljum ingħataw lil persuni b'saħħithom għal disat ijiem mingħajr

ebda episodji avversi klinikament sinifikanti. F'każ ta' suspett ta' doża eċċessiva, għandha tiġi provduta kura medika ta' appoġġ xierqa eż. bit-tneħħija tal-kontenut gastriku, superviżjoni klinika u, jekk neċessarju, istituzzjoni ta' trattament simtomatiku. Id-dijalizi għandu mnejn ma jkunx il-metodu ideali li tneħħi l-prodott mediċinali minhabba tagħqid mall-proteini għoli.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Antineoplastics, Kodiċi ATC: L01XX33

Celecoxib huwa pyrazole sostitwit fil-parti diarili, huwa kimikament simili għal sulfonamidi oħra li m'għandhomx arylamine (eż. thiazides, furosemide) imma li huma differenti minn sulfonamidi li għandhom arylamine (eż. sulphamethoxazole u antibijotiċi sulfonamidi oħra).

Celecoxib huwa inibitur selettiv attiv ta' ċiklo-ossigenaġi-2 (COX-2) li jittiehed mill-halq. L-ebda inibizzjoni statistikament sinifikanti ta' COX-1 (stmata bħala inibizzjoni ex vivo ta' formazzjoni ta' thromboxane B₂) ma ġiet osservata f'volontiera b'saħħithom fid-doża terapewtika għal FAP ta' 400 mg BID.

Cyclooxygenase huwa responsabbli għall-ġenerazzjoni ta' prostaglandini. Gew identifikati żewġ iżoform, COX-1 U COX-2. COX-2 hija l-iżoforma ta' l-enzim li nterwa li jiġi indott minn stimuli li jiffavorixxu l-infjammazzjoni u ġie postulat li huwa responsabbli b'mod ewlieni għas-sinteżi ta' medjaturi prostanojdi ta' l-uġiġħ, infjammazzjoni u deni. Livelli għoljin ta' COX-2 jinstabu f'haġna feriti pre-malinji (polipi adenomatużi kolorettali) u kanċer epiteljali. Polipożi Familjali Adenomatūza (FAP) hija marda ġenetika li tirriżulta minn alterazzjoni ġenetika dominanti autosomal ta' ġene li jrażżan it-tumuri, il-ġene Koli Adenomatūz Polipożi (APC). Polipi li għandhom il-mutazzjoni APC jesprimu COX-2 iżżejjed u jekk jithallew mhux trattati, dawn il-polipi jibqgħu jiffurmaw u jikbru fil-kolon u fir-rettum b'riżultat ta' 100% żvilupp ta' kanċer kolorettali. Huwa mahsub ukoll li COX-2 hija involuta fl-ovulazzjoni, impjantazzjoni u għeluq tad-*ductus arteriosus*, regolament tal-funzjoni renali u funzjonijiet tas-sistema nervuża centrali (bidu ta' deni, perċezzjoni ta' uġiġħ u funzjoni konjittiva). Jista' jkun li għandha rwol fil-fejqan ta' l-ulċeri. COX-2 ġiet identifikata f'tessuti madwar ulċeri gastrici fil-bniedem iżda r-rilevanza tagħha fil-fejqan ta' l-ulċeri gastrici għadu ma ġiex stabbilit.

Id-differenza fl-attività kontra l-plejtlits bejn xi COX-1 li jinibixxu NSAIDs u inibituri selettivi COX-2 tista' tkun ta' sinifikanza klinika f'pazjenti b'riskju ta' reazzjonijiet tromboemboliċi. Inibituri ta' COX-2 inaqqsu l-formazzjoni ta' prostacyclin sistemiku (u allura possibilmement endoteljali) mingħajr ma jaffettwaw it-thromboxane tal-plejtlits. Ir-relevanza klinika ta' dawn l-osservazzjonijiet għadha ma ġietx stabilita.

Effett li jiddependi fuq id-doża fuq il-formazzjoni ta' TxB₂ ġie osservat wara li nġhataw doži għoljin ta' celecoxib. Madankollu, fi studji żgħar b'doži multipli fuq suġġetti b'saħħithom b'600 mg BID, celecoxib ma kellu l-ebda effett fuq l-aggregazzjoni tal-plejtlits u l-ħin ta' telf ta' demm meta inqabbel ma' placebo.

Evidenza sperimentali tindika li l-mekkanizmu(i) ta' azzjoni li bih(om) celecoxib iwassal għall-mewta tat-tumur tista' tkun relatata ma' l-induzzjoni ta' apoptożi u inibizzjoni ta' anġjoġenesi. Inibizzjoni ta' COX-2 jista' jkollha konsegwenzi fuq il-vijabilità tat-tumur li mhumiex relatati ma' infjammazzjoni.

Celecoxib jinibixxi formazzjoni tat-tumur f'mudelli preklinikali ta' kanċer tal-kolon, li jespremu COX-2, kemm jekk hu indott b'mutazzjoni kimika (mudell AOM tal-firien) kif ukoll jekk indott b'mutazzjoni ġenetika (mudell MIN tal-ġurdien).

Intwera li celecoxib inaqqs in-numru u d-daqs ta' polipi adenomatużi kolorettali. Sar studju b'mod każwali fejn la t-tabib u lanqas il-pazjent ma kienu jafu x'qed jingħata, ikkontrollat bil-placebo fi 83

pazjent bl-FAP. Il-popolazzjoni ta' l-istudju kienet tinkludi 58 pazjent b'kolektomija subtotali preċedenti jew totali u 25 pazjent b'kolon intatt. Tlettax-il pazjent kellhom il-fenotip FAP attenwat. It-tnaqqis medju fin-numru ta' polipi kolorettali wara sitt xhur kien ta' 28% (SD $\pm$ 24%) għal celecoxib 400 mg BID li kien statistikament superjuri għal placebo (medja ta' 5%, SD $\pm$ 16%). Għe osservat tnaqqis sinifikanti fl-erja ta' l-adenoma dwodenali meta mqabbel ma' placebo (14.5% celecoxib 400 mg BID kontra 1.4% placebo), li madankollu ma kienx statistikament sinifikanti.

Studju Pilota fuq Pazjenti FAP Minorenni: Total ta' 18-il tifel/tifla ta' 10 sa 14-il sena li kellhom FAP pożittiv ta' genotip jew fenotip ingħataw kura b'celecoxib 4 mg/kg/kuljum (4 pazjenti, meta mqabbel ma' 2 pazjenti ttrattati bi placebo), celecoxib 8 mg/kg/kuljum (4 pazjenti, meta mqabbel ma' 2 pazjenti ttrattati bi placebo), jew celecoxib 16 mg/kg/kuljum (4 pazjenti, meta mqabbel ma' 2 pazjenti ttrattati bi placebo). Ir-riżultati wrew tnaqqis statistiku sinifikanti fil-problema tal-polipi fil-gruppi kollha tat-trattament b'celecoxib meta mqabbel mal-gruppi korrispondenti li kienu qegħdin jiġu ttrattati bi placebo. L-akbar tnaqqis kien osservat f'pazjenti ttrattati b'celecoxib 16 mg/kg/kuljum, li tikkorrispondi għad-doża rakkomandata ta' 800 mg kuljum għal FAP fl-adulti. L-informazzjoni dwar is-sigurtà għet eżaminata b'reqqa minn Kumitat għall-Monitoraġġ tad-Dejta dwar is-Sigurtà, li kkonkluda li celecoxib 16 mg/kg/kuljum kienet doża sigura biex tiġi rakkomandata għal aktar studji f'pazjenti FAP minorenni.

It-tossicità kardjovaskulari fuq perjodu fit-tul fi tfal esposti għal celecoxib ma għetx evalwata u mhux magħruf jekk ir-riskju fuq perjodu fit-tul jistax ikun simili għal dak li deher f'persuni adulti esposti għal celecoxib jew NSAIDs oħra COX-2 selettivi u mhux selettivi (ara sezzjoni 4.4; effetti kardjovaskulari).

Sigurtà Kardjovaskulari – Studji fuq Perjodu fit-Tul li Jinvolvu Persuni b'Polipi Adenomatuzi Sporadiċi: Saru żewġ studji b'celecoxib li kienu jinvolvu persuni b'polipi adenomatuzi sporadiċi, jiġifieri l-prova APC (Prevenzjoni tal-Adenomi b'Celecoxib) u l-prova PreSAP (Prevenzjoni tal-Polipi Adenomatuzi Spontanji). Fil-prova APC, kien hemm żieda relatata mad-doża fl-endpoint kompost ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku, jew puplesija (aġġudikati) b'celecoxib meta mqabbel ma' placebo fuq 3 snin ta' kura. Il-prova PreSAP ma wrietx żieda statistika sinifikanti fir-riskju għall-istess endpoint kompost.

Fil-prova APC, ir-riskji relattivi meta mqabbla mal-placebo għal endpoint kompost (aġġudikat) ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku, jew puplesija kienu 3.4 (95% CI 1.4 - 8.5) b'celecoxib 400 mg darbtejn kuljum u 2.8 (95% CI 1.1 - 7.2) b'celecoxib 200 mg darbtejn kuljum. Ir-rati kumulattivi għal dan l-endpoint kompost fuq 3 snin kienu 3.0% (20/671 persuna) u 2.5% (17/685 persuna), rispettivament, meta mqabbel ma' 0.9% (6/679 persuna) għall-placebo. Iż-żidiet għaż-żewġ gruppi fuq dozi ta' celecoxib kontra l-placebo kienu dovuti prinċipalment għal inċidenza akbar ta' infart mijokardijaku.

Fil-prova PreSAP, ir-riskju relattiv ipparagunat mal-placebo għal dan l-istess endpoint kompost (aġġudikat) kien ta' 1.2 (95% CI 0.6 - 2.4) b'celecoxib 400 mg darba kuljum meta mqabbel ma' placebo. Ir-rati kumulattivi għal dan l-endpoint kompost fuq 3 snin kienu 2.3% (21/933 persuna) u 1.9% (12/628 persuna), rispettivament. L-inċidenza tal-infart mijokardijaku (aġġudikata) kienet ta' 1.0% (9/933 persuna) b'celecoxib 400 mg darba kuljum u 0.6% (4/628 persuna) bi placebo.

Informazzjoni mit-tielet studju fuq perjodu fit-tul, ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), ma wrietx żieda sinifikanti fir-riskju kardjovaskulari b'celecoxib 200mg BID meta mqabbel ma' placebo. Ir-riskju relattiv ipparagunat mal-placebo għal endpoint simili kompost (mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku, puplesija) kien ta' 1.14 (95% CI 0.61 - 2.12) b'celecoxib 200 mg darbtejn kuljum. L-inċidenza ta' infart mijokardijaku kienet ta' 1.1% (8/717 pazjent) b'celecoxib 200 mg darbtejn kuljum u 1.2% (13/1070 pazjent) bi placebo.

Tagħrif mill-analiżi miġbura ta' provi randomised kkontrollati jissuggerixxi wkoll li r-riskju kardjovaskulari jista' jkun assoċjat mal-użu ta' celecoxib meta mqabbel ma' placebo, b'evidenza għal differenzi fir-riskju bbażati fuq id-doża ta' celecoxib.

Dan il-prodott mediċinali kien awtorizzat taht 'Ċirkustanzi ta' Eċċezzjoni'. Dan ifisser li minhabba li l-marda li qed tbat minnha hija rari ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni kompleta dwar il-benefiċċji u r-riskji ta' dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini (EMA) ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li tohrog kull sena u ser taggorna dan is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, skond il-bżonn.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

L-assorbiment ta' celecoxib huwa tajjeb bl-akbar konċentrazzjonijiet fil-plażma jintlahqu wara bejn wiehed u iehor 2-3 sghat. Id-dożagġ ma' l-ikel (ikla b'kontenut xahmi gholi) jittardja l-assorbiment b'madwar siegħa b'zieda fl-assorbiment totali (AUC) ta' 10 sa 20%.

Celecoxib huwa eliminat primarjament bil-metabolizmu. Inqas minn 1% tad-doża jitnehha mhux mibdul fl-awrina. Il-varjabilità bejn sugġett u iehor fl-esponiment ta' celecoxib hija ta' xi 10 darbiet. Celecoxib juri farmakokinetiċi indipendenti mid-doża u l-hin fil-medda tad-doża terapewtika. It-twahhil mal-proteini tal-plasma hu madwar 97% f'konċentrazzjonijiet terapewtiċi fil-plasma u celecoxib ma jaqbadx b'mod preferenzjali ma' l-eritroċiti. Il-half-life ta' l-eliminazzjoni hija 8-11-il siegħa. Konċentrazzjonijiet stabbli fil-plażma jintlahqu fi żmien 5 ijiem ta' kura. L-attività farmakologika tinsab fis-sustanza oriġinali. Il-metaboliti prinċipali li jinstabu fiċ-ċirkulazzjoni m'għandhom l-ebda attività COX-1 jew COX-2 rilevabbli.

Il-metabolizmu ta' celecoxib huwa medjat prinċipalment permezz taċ-ċitokromu P450 CYP2C9. Tliet metaboliti, inattivi bhall-inibituri COX-1 jew COX-2, ġew identifikati fil-plażma umana, jiġifieri alkohol primarju, carboxylic acid korrispondenti u l-konjugat glucuronide tiegħu. L-attività taċ-ċitokromu P450 CYP2C9 hija mnaqqa f'individwi li għandhom polimorfizmi ġenetiċi li jwasslu għal attività ridotta tal-enzimi, bħal dawk omozigoti għall-polimorfizmu ta' CYP2C9*3.

Fi studju farmakokinetiku ta' celecoxib 200 mg mogħti darba kuljum lil voluntiera b'saħħithom, ġenotipati bħala CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, jew CYP2C9*3/*3, il-C_{max} u l-AUC 0-24 medjan ta' celecoxib f'jum 7 kienu bejn wiehed u iehor 4 darbiet aktar u 7 darbiet aktar, rispettivament, f'individwi ġenotipati bħala CYP2C9*3/*3 meta mqabbel ma' ġenotipi oħra. Fi tliet studji separati b'doża wahda, li kienu jinvolvu total ta' 5 persuni ġenotipati bħala CYP2C9*3/*3, l-AUC 0-24 ta' doża wahda żdiedet b'madwar 3 darbiet meta pparagunat ma' metabolizzaturi normali. Huwa smat li l-frekwenza tal-ġenotip omozigota *3/*3 huwa 0.3-1.0% fost gruppi etniċi differenti.

Il-pazjenti magħrufin jew issuspettati li mhumix metabolizzaturi daqstant tajbin ta' CYP2C9 fuq il-bazi tal-istorja/esperjenza preċedenti b'substrati oħra ta' CYP2C9 għandhom jingħataw celecoxib b'kawtela (ara Sezzjoni 4.2).

Ma nstabu l-ebda differenzi klinikament sinifikanti fil-parametri farmakokinetiċi ta' celecoxib bejn persuni Afro-Amerikani u Kawkasi. Il-konċentrazzjoni ta' celecoxib fil-plażma hija madwar 100% oghla f'nisa anzjani (>65 sena).

Meta mqabbla ma' sugġetti b'funzjoni normali tal-fwied, il-pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied kellhom zieda medja fil-C_{max} ta' 53% u fl-AUC ta' 26% ta' celecoxib. Meta ngħataw doża ta' 200 mg kuljum, il-valuri korrispondenti f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied kienu 41% u 146% rispettivament. Il-kapaċità metabolika f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif għal moderat kienet korrelatata l-aħjar mal-valuri ta' l-albumina tagħhom. F'pazjenti FAP b'indeboliment moderat tal-fwied (albumina fis-serum ta' 25-35 g/l), id-doża ta' kuljum rakkomandata ta' celecoxib għandha titnaqqas b'50%. Pazjenti b'indeboliment tal-fwied serju hafna (albumina fis-serum <25 gramma / litru) ma ġewx studjati u celecoxib huwa kontra-indikat f'dan il-grupp ta' pazjenti.

Il-farmakokinetika ta' celecoxib ma ġietx studjata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi iżda mhux probabbli li jkun hemm tibdil markat f'dawn il-pazjent minhabba li jiġi eliminat primarjament bil-metabolizmu tal-fwied. Ftit hemm esperjenza ta' l-użu ta' celecoxib f'indeboliment tal-kliewi u

għalhekk hija rakkomandata kawtela meta jiġu kkurati pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. L-użu f'indeboliment sever tal-kliwi huwa kontra-indikat.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Studji konvenzjonali ta' tossiċità embriju-fetali rrizultaw f'okkorrenzi dipendenti fuq id-doża ta' ftuq dijaframmatiku fil-feti tal-firien u ta' malformazzjonijiet kardjovaskulari fil-feti tal-fniek f'esponimenti sistemiċi għal celecoxib liberu xi 3 darbiet (firien) u darbtejn (fniek) oghla minn dawk miksuba bid-doża ta' kuljum rakkomandata għall-bniedem (800 mg). Ftug dijaframmatiku kien osservat ukoll fi studji ta' tossiċità peri-post natali fil-firien, li kien jinkludi esponiment fil-perjodu organoġenetiku. F'dan l-istudju, fl-inqas esponiment sistemiku fejn din l-anomaliya grāt f'animal wiehed, il-margini stmat f'relazzjoni mad-doża umana rakkomandata ta' kuljum kienet darbtejn iktar mid-doża umana rakkomandata ta' kuljum ta' (800 mg).

Fl-animalli, l-esponiment għal celecoxib matul l-iżvilupp embrijoniku tal-bidu irrizulta f'telf qabel u wara l-implantazzjoni. Dawn l-effetti huma mistennija wara l-inibizzjoni tas-sintesi tal-prostaglandin. Celecoxib kien imneħhi fil-halib tal-ġrieden. Fi studju ta' qabel u wara t-twelid fil-ġrieden, kienet osservata tossiċità tal-frieħ.

Fi studju ta' sentejn dwar it-tossiċità kienet osservata zieda fit-trombozi nonadrenali fil-firien maskili b'dozi għoljin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Il-kapsuli fihom:

lactose monohydrate
sodium lauryl sulphate
povidone K30
croscarmellose sodium
magnesium stearate

Il-qoxra tal-kapsula fiha:

gelatin
titanium dioxide (E171)

Il-linka ta' l-istampa fiha:

shellac
propylene glycol
iron oxide (E172)

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

6.5 In-natura tal-materjal tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji ta' PVC opak/Aclar/fojl ta' l-aluminju

Pakketti ta' 10 jew 60 kapsula

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

L-ebda htigijiet speċjali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/259/001-004

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

17 ta' Ottubru 2003//17 ta' Ottubru 2008

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Onsenal 400 mg kapsuli iebsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula fiha 400 mg celecoxib

Sustanzi mhux attivi: Lactose Monohydrate 99.6 mg. Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa

Bajda, kapsuli opaki b'żewġ faxex hodur immarkati b'7767 u 400

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Onsenal huwa indikat għat-tnaqqis tal-polipi intestinali adenomatuż f'kazijiet ta' polipi adenomatuż familjali (FAP) bħala aġġunt għal kirurġija u sorveljanza endoskopika fil-futur (ara sezzjoni 4.4).

L-effett tat-tnaqqis indott minn Onsenal ta' l-ammont ta' polipi fuq ir-riskju ta' kanċer intestinali għadu ma ntweriex (ara sezzjonijiet 4.4 and 5.1)

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Id-doża irrakomandata mill-ħalq hija ta' kapsula waħda ta' 400 mg darbtejn kuljum li tittehed ma' l-ikel (ara sezzjoni 5.2).

Il-kura tas-soltu tal-pazjenti li jsofru minn FAP għandha tkompli waqt li qed jiehdu celecoxib. Id-doża massima ta' kuljum hija 800 mg.

Hsara/Indeboliment tal-Fwied: F'pazjenti bi hsara moderata fil-fwied (serum albumina ta' 25-35 gramma / litru) id-doża rakkomandata ta' celecoxib għandha titnaqqas b'50% (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2). Peress li ma hemmx esperjenza klinika f'dawn il-pazjenti b'doži ikbar minn 200 mg għandha tintuża kawtela.

Hsara/Indeboliment fil-kliwi: L-esperjenza b'celecoxib f'pazjenti bi hsara hafifa fil-fwied jew bi hsara moderata fil-fwied hija limitata, għallhekk dawn il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'kawtela (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 and 5.2).

Pazjenti pedjatriċi: L-esperjenza b'celecoxib f'pazjenti FAP ta' inqas minn 18-il sena hija limitata għal studju pilota wiehed f'popolazzjoni żgħira hafna, li fih il-pazjenti kienu kkurati b'celecoxib f'doži sa 16 mg/kg kuljum, li tikkorrispondi mad-doża rakkomandata għall-adulti FAP ta' 800 mg kuljum (ara sezzjoni 5.1).

Metabolizzaturi mhux daqstant tajbin ta' CYP2C9: Pazjenti magħrufa jew issuspettati li huma metabolizzaturi mhux daqstant tajbin ta' CYP2C9 fuq il-bażi tal-ġenotip jew l-istorja/esperjenza preċedenti b'substrati oħra ta' CYP2C9 għandhom jingħataw celecoxib b'kawtela, billi dawn għandhom riskju akbar ta' effetti ħżiena dipendenti fuq id-doża.

Pazjenti bil-*allele* CYP2C9*3, partikolarment dawk bil-CYP2C9*3*3 ta' ġenotip omozigota, jistghu

jkunu esposti għal livelli ta' celecoxib li huma oghla minn dawk li għalihom is-sigurtà għet studjata fil-provi kliniċi. Għalhekk, ir-riskju għall-esponiment għoli ta' celecoxib f'metabolizzaturi mhux daqstant tajbin, għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa f'pazjenti bl-FAP. Wiehed għandu jikkunsidra li jibda t-trattament b'doża mnaqqsa (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani: Id-doża għal pazjenti anzjani li jbatu bl-FAP għadha ma għetx stabbilita. Għandha tingħata attenzjoni speċjali għal dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi (ara sezzjoni 6.1).
- Sensittività eċċessiva għas-sulfonamidi.
- Ulċerazzjoni peptika attiva jew fsada gastro-intestinali (GI)
- Pazjenti li kellhom l-ażżma, rinite akuta, polipi nażali, edema angjonevrotika, urtikarja jew reazzjonijiet ta' tip allergiku ohra wara t-tehid ta' aċidu aċetilsaliċiliku jew mediċini anti-infjammatorji non-steroidali (NSAIDs) inklużi inibituri selettivi COX-2 (cyclooxygenase-2).
- Fit-tqala u f'nisa li jistgħu jgħorġu tqal sakemm ma jużawx metodu effettiv ta' kontraċezzjoni (ara sezzjonijiet 4.5, 4.6 u 5.3)
- Treddiġh (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3)
- Disfunzjoni severa fil-fwied (serum albumina <25 gramma / litru jew puntegg Child-Pugh ≥10) (Klassi C)
- Pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi bit-tnehhija tal-kreatina <30ml/minuta
- Mard infjammatorju fil-musrana.
- Attakk tal-qalb b'kongestjoni qalila (NYHA III-IV).
- Mard tal-qalb iskematiku, mard arterjali periferali u/jew mard ċerebrovaskulari.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Trattament b'celecoxib f'FAP għet studjat għal 6 xhur u ma kienx hemm sinjali ta' tnaqqis fir-riskju ta' kanċer gastro-intestinali jew ta' xi tip ieħor ta' kanċer jew il-bżonn ta' kirurġija. Allura, l-kura normali ta' pazjenti bl-FAP ma għandhiex tinbidel minhabba l-amministrazzjoni fl-istess hin ta' celecoxib. B'mod partikolari, il-frekwenza ta' sorveljanza endoskopika ta' rutina ma għandhiex titnaqqas u l-kirurġija relatati mal-FAP ma għandhomx jiddewwmu.

Disturbi gastro-intestinali

Kumplikazzjonijiet fil-parti gastro-intestinali ta' fuq, ulċeri u telf ta' demm (PUBs), xi whud minnhom b'konsegwenza fatali, sehhew f'pazjenti li kienu qed jiġu ikkurati b'celecoxib. Għandha tintuża kawtela fit-trattament ta' pazjenti bl-akbar riskju li jiżviluppaw kumplikazzjonijiet gastro-intestinali bl-NSAIDs; l-anzjani, pazjenti li qed jużaw kwalunkwe NSAID ieħor jew acetylsalicylic acid flimkien ma' Celecoxib jew pazjenti bi storja ta' mard gastro-intestinali bħal ulċerazzjoni u telf ta' demm GI.

Hemm riskju akbar ta' effetti avversi gastro-intestinali (ulċerazzjoni gastro-intestinali jew kumplikazzjonijiet gastro-intestinali ohra) meta celocoxib jingħata flimkien ma' acetylsalicylic acid (anki f'doži baxxi). Ma ntwerietx differenza sinifikanti fis-sigurtà GI bejn inibituri COX-2 selettivi + acetylsalicylic acid vs. NSAIDs + acetylsalicylic acid fi provi kliniċi fuq perjodu fit-tul (ara 5.1).

L-użu konkomitanti ta' celecoxib u NSAID li mhijiex aspirina għandu jiġi evitat

F'pazjenti FAP li jkollhom anastomozi ileorettali jew anastomozi ileo pouch-anali jistgħu jiżviluppaw ulċerazzjoni anastomotika. Fi preżenza ta' ulċera anastomotika, pazjenti m'għandhomx jingħataw celecoxib fl-istess hin ma antikoagulanti jew acetylsalicylic acid.

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika / Disturbi fil-qalb u vaskulari

Fi studju ikkontrollat bi placebo fuq perjodu ta' żmien twil, kien hemm numru akbar ta' episodji kardjo-vaskulari serji, l-aktar minhabba infart mijokardijaku, f'suġġetti b'polipi adenomatuż sporadiku ittrattati b'celecoxib f'dożi ta' 200 mg BID u 400 mg BID meta mqabbla ma' placebo (ara sezzjoni 5.1).

Billi r-riskji kardjovaskulari ta' celecoxib żdiedu bid-doża ta' 400 mg darbtejn kuljum fil-prova APC (sezzjoni 5.1), ir-rispons tal-pazjent FAP għal celecoxib għandu jiġi eżaminat mill-gdid b'mod perjodiku sabiex jiġi evitat l-esponiment bla bżonn f'pazjenti FAP li għalihom celecoxib ma jkunx effettiv (sezzjonijiet 4.2, 4.3, 4.8 u 5.1).

Pazjenti b'fatturi ta' riskju sinifikanti għal episodji karjo-vaskulari (eż. pressjoni għolja, iperlipidemija, diabetes mellitus, tipjip) għandhom jiġu ttrattati b'celecoxib biss wara konsiderazzjoni attenta (ara sezzjoni 5.1).

Inibituri selettivi COX-2 mhumie x sostituti għal acetylsalicylic acid għal profilassi ta' mard kardjovaskulari trombo-emboliku minhabba n-nuqqas ta' effett tagħhom kontra l-plejtlits. Għalhekk, terapija kontra l-plejtlits m'għandhomx jitwaqqfu (ara sezzjoni 5.1).

Bhal f'medicini ohra li huma magħrufin li jinibixxu s-sintezi prostaglandin, ġew osservati żamma ta' fluwidi u edema f'pazjenti li qed jieħdu celecoxib. Allura, celecoxib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti bi storja ta' indeboliment kardijaku, disfunzjoni tal-ventrikula tax-xellug jew pressjoni għolja b'mod anormali u f'pazjenti b'edema li tkun diġà eżistenti minhabba xi raġuni ohra, minhabba li l-inibizzjoni ta' prostaglandini tista' tirriżulta fid-deterjorazzjoni tal-funzjoni tal-kliwi u żamma ta' fluwidi. Jehtieg li tingħata attenzjoni f'pazjenti li jkunu qed jieħdu trattament dijuretiku jew inkella li jkollhom riskju ta' ipovolemija.

Bhal kull NSAIDS ohra, celecoxib jista' jwassal għall-bidu ta' pressjoni għolja ġdida jew għat-taħzin ta' pressjoni għolja diġà eżistenti, li kull waħda minnhom tista' tikkontribwixxi għall-inċidenza akbar ta' episodji kardjovaskulari. Għaldaqstant, il-pressjoni tad-demm għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib waqt il-bidu tat-terapija b'celecoxib u matul it-terapija kollha.

Fil-każ ta' pazjenti anzjani b'disfunzjoni kardijaka hafifa għal moderata li tkun tehtieg terapija, tehtieg li tingħata kura speċjali kif ukoll li jsir ilhom *follow-up*. Funzjoni kompromessa renali jew epatika u speċjalment id-disfunzjoni tal-qalb huma aktar probabbli fl-anzjani u għalhekk għandha tinzamm superviżjoni medika adegwata.

Disturbi tal-kliwi u tal-fwied

In-NSAIDs, fosthom celecoxib, jistgħu jikkawżaw effetti tossiku renali. Provi kliniċi b'celecoxib urew effetti renali simili għal dawk osservati b'NSAIDs komparaturi. Il-pazjenti fl-akbar riskju ta' tossiċità renali huma dawk b'indeboliment fil-funzjoni renali, insuffiċjenza tal-qalb, disfunzjoni tal-fwied, u l-anzjani. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni waqt li jkunu qegħdin jirċievu t-trattament b'celecoxib.

L-esperjenza b'celecoxib f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliwi jew tal-fwied, hija limitata, għalhekk dawn il-pazjenti għandhom jiġu trattati b'kawtela. (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Jekk matul it-trattament, il-funzjonijiet tas-sistemi ta' l-organi deskritti fuq tal-pazjenti jmorru għall-aghbar, għandhom jittieħdu miżuri xierqa u għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tat-terapija b'celecoxib.

Reazzjonijiet tal-ġilda

Reazzjonijiet qawwija fil-ġilda, uħud minnhom fatali, inkluż dermatite li tqaxxar il-ġilda, is-sindromu ta' Stevens-Johnson, kif ukoll meta l-ġilda tibda tmut u tinqala ('epidermal necrolysis') ġew irrapportati fuq pazjenti li hađu celecoxib (ara sezzjoni 4.8). Jidher li l-pazjenti jkunu l-aktar f'riskju għal dawn ir-reazzjonijiet kmieni matul il-kors tat-trattament. Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva serji (anafilassi u anġjodema) ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu celecoxib (ara

sezzjoni 4.8). Pazjenti bi storja ta' allergija sulfonamida jew ta' kwalunkwe allergija għal medicina, jistgħu jkunu f'periklu ikbar li jsofru minn reazzjonijiet serji tal-ġilda jew minn reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (ara sezzjoni 4.3). Celecoxib għandu jitwaqqaf ma l-ewwel sinjal ta' raxx tal-ġilda, feriti b'mukus, jew ta' xi sinjal ieħor ta' sensittività eċċessiva.

Ohrajn

Pazjenti li huma magħruffin li mhumex metabolizzaturi daqstant tajbin ta' CYP2C9 għandhom jiġu ttrattati b'kawtela (ara sezzjoni 5.2).

Celecoxib jista' jahbi deni u sinjali oħra ta' infjammazzjoni.

F'pazjenti li jkunu qed jingħataw il-warfarina, ġew irrapportati episodji serji ta' telf ta' demm. Għandha tkun eżerċitata kawtela meta celecoxib u warfarin u antikoagulanti li jittiehdu mill-halq oħra jingħataw fl-istess hin (ara sezzjoni 4.5).

Onsenal 400 mg kapsuli fih lactose (99.6 mg). Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, b'defiċjenza Lapp lactase jew b'assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Interazzjonijiet Farmakodinamiċi

Il-maġġoranza ta' l-istudji ta' interazzjoni saru b'dożi ta' celecoxib 200 mg BID (i.e. dawk użati għall-artrite ta' l-għadam/artrite reumatika). Effett iżjed evidenti b'400 mg BID ma jistax jiġi eskluż.

Attività antikoagulanti għandha tiġi mmonitorjata f'pazjenti li jkunu qed jieħdu l-warfarina jew xi antikoagulanti oħra, b'mod partikolari fl-ewwel ftit jiem wara li tinbeda jew titbiddel id-doża ta' celecoxib, minhabba li dawn il-pazjenti għandhom riskju akbar ta' kumplikazzjonijiet fit-telf ta' demm. Allura, pazjenti li qed jingħataw anti-koagulanti mill-halq għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa għal *prothrombin time INR* tagħhom. Ġew irrapportati episodji ta' telf ta' demm assoċjati ma' zieda fil-*prothrombin time* f'pazjenti bl-artrite (l-iżjed fl-anzjani) li kienu qed jirċievu celecoxib flimkien mal-warfarina, xi uħud minnhom fatali (ara sezzjoni 4.4).

NSAIDs jistgħu jnaqqsu l-effett ta' diuretici u ta' mediċini kontra l-pressjoni għolja. Fir-rigward ta' NSAIDs, ir-riskju ta' indeboliment tal-kliwi akut jista' jiżdied f'xi pazjenti b'funzjoni tal-kliwi compromessa (eż. pazjenti deidratati jew pazjenti anzjani) meta inibituri ACE jew *angiotensin II receptor antagonists* jittiehdu f'kombinazzjoni ma' NSAIDs inkluż celecoxib. Għalhekk, kombinazzjoni bħal din għandha tingħata b'kawtela, b'mod speċjali f'pazjenti anzjani. Il-pazjenti għandhom jiġu idratati b'mod adegwat u għandha tingħata kunsiderazzjoni għall-monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi wara l-bidu ta' terapija konkonnittanti, u perjodikament minn hemm 'il quddiem.

Fi studju kliniku ta' 28 gurnata fuq pazjenti bi pressjoni għolja ta' Stadju I u II ikkontrollata b'lisinopril, l-ġhoti ta' celecoxib 200 mg BID ma rriżulta f'ebda zidiet klinikament sinifikanti, meta mqabbel mat-trattament bil-plaċebo, fil-pressjoni sistolika jew diastolika medja kuljum tad-demm kif stabbilita bl-użu ta' monitoraġġ ambulatorju tal-pressjoni tad-demm fuq 24 siegħa. Fost il-pazjenti ttrattati b'celecoxib 200 mg BID, 48% tqiesu li ma rrispondewx għal lisinopril fl-aħħar żjara klinika (definita bħala cuff diastolic blood pressure >90 mmHg jew zieda fil-cuff diastolic blood pressure >10% pparagunata mal-linja bażi), meta mqabbel ma' 27% tal-pazjenti ttrattati bi plaċebo; din id-differenza kienet statistikament sinifikanti.

Amministrazzjoni flimkien ta' NSAIDs u derivattivi taċ-ciclosporin D jew tacrolimus indikat zieda fl-effett nefrotossiku ta' cyclosporin u tacrolimus. Il-funzjoni renali trid tiġi mmonitorjata meta celecoxib jingħata flimkien ma' xi medicina minn dawn.

Celecoxib jista' jintuża b'doża baxxa ta' acetlysalicyclic acid, iżda ma jistax jitqies bħala sostitut għal acetlysalicyclic acid għal profilassi kardjovaskolari. Bħal b'NSAIDs oħra, intwera riskju oghla ta'

ulċerazzjoni gastro-intestinali jew ta' kumplikazzjonijiet gastro-intestinali oħra meta mqabbla ma' l-użu ta' celecoxib waħdu għal għoti fl-istess hin ta' acetylsalicylic acid ta' doża baxxa.

Interazzjonijiet Farmakokinetiċi

Effetti ta' celecoxib fuq mediċini oħra

Celecoxib huwa inibitur dgħajfef ta' CYP2D6. Waqt il-kura/trattament b'celecoxib, il-konċentrazzjonijiet medji tas-substrat ta' CYP2D6 dextromethorphan fil-plasma żdiedu b'136%. Il-konċentrazzjonijiet fil-plasma ta' mediċini li huma substrati ta' din l-enzima jistgħu jiżdiedu meta celecoxib jingħata fl-istess hin magħhom. Eżempji ta' mediċini li huma metabolizzati b'CYP2D6 huma mediċini kontra d-depressjoni (triċikliċi u SSRIs), newrolettici, anti-arritmiċi. Id-doża ta' substrati CYP2D6 titrati individwalment tista' teħtieġ li titnaqqas meta jinbeda trattament, jew inkella li tiżdied jekk it-trattament b'celecoxib jitwaqqaf.

Studji *in vitro* urew xi potenzjal għal celecoxib li jinibixxi metabolizmu kkatalizzat minn CYP2C19. Is-sinifikat kliniku ta' dan ir-riżultat *in vitro* mhuwiex magħruf. Eżempji ta' prodotti mediċinali li huma metabolizzati minn CYP2C19 huma diazepam, citalopram u imipramine.

Fi studju tal-interazzjonijiet, celecoxib ma kellux effetti kliniċi rilevanti fuq il-farmakokinetiċi tal-kontraċettivi orali (1 mg norethisterone /35 microg ethinylestradiol).

Celecoxib ma jaffettwax il-farmakokinetiċi ta' tolbutamide (substrat ta' CYP2C9), jew glibenclamide f'miżura klinikament rilevanti.

F'pazjenti bl-artrite reumatika, celecoxib ma kellu ebda effett statistiku sinifikanti fuq il-farmakokinetiċi (tnehhija mill-plażma jew renali) ta' methotrexate (f'doži reumatologiċi). Madankollu, għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ adegwat għat-tossicità relatata ma' methotrexate meta dawn iż-żewġ mediċini jingħataw flimkien.

F'suġġetti b'saħħithom, it-tehid ta' 200 mg celecoxib darbtejn kuljum flimkien ma' 450 mg darbtejn kuljum ta' litju rriżulta f'żieda medja fis- C_{max} ta' 16% u fl-AUC ta' 18% ta' litju. Għaldaqstant pazjenti fuq trattament bil-litju għandhom jiġu immonitorati bir-reqqa meta celecoxib jibda jingħata jew jitwaqqaf.

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq celecoxib

F'individwi li mhumx metabolizzaturi daqstant tajbin ta' CYP2C9 u juru esponiment sistemiku miżjud għal celecoxib, it-trattament simultanju b'inibituri ta' CYP2C9 (eż. fluconazole, amiodarone) jista' jirriżulta f'żidiet ulterjuri fl-esponiment għal celecoxib. Tali kombinazzjonijiet għandhom jiġu evitati f'metabolizzaturi magħrufa mhux daqstant tajbin ta' CYP2C9 (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Minhabba li celecoxib huwa fil-biċċa l-kbira metabolizzat minn CYP2C9, għandu jintuża f'nofs id-doża rakkomandata f'pazjenti li jkunu qed jingħataw fluconazole. It-tehid flimkien ta' doża waħdanija ta' 200 mg ta' celecoxib u ta' doża waħdanija ta' 200 mg ta' fluconazole, inibitur qawwi ta' CYP2C9, jirriżulta f'żieda medja fis- C_{max} ta' celecoxib ta' 60% u f'AUC ta' 130% (studji analogi ma ġewx imwettqa fuq amiodarone jew inibituri ta' CYP2C9 oħra magħrufa). It-tehid flimkien ta' indutturi ta' CYP2C9 bħal rifampicin, carbamazepine u barbiturates jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plasma ta' celecoxib.

4.6 Tqala u Treddigh

Għal celecoxib m'hemmx tagħrif kliniku dwar l-użu waqt it-tqala. Studji fuq il-bhejjem (firien u fniek) urew hsara fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 4.3 u 5.3). Ir-riskju li jista' jkun hemm fuq in-nies, mhux magħruf. Celecoxib, bħal fil-każ ta' mediċini oħra li jinibixxi s-sintesi ta' prostaglandin, jista' jikkawża inerzja uterina u għeluq prematur tad-*ductus arteriosus* fl-aħħar tliet xhur tat-tqala.

Celecoxib huwa kontra-indikat fit-tqala u f'nis li jistgħu jhorgħu tqal jekk ma jużawx metodu effettiv ta' kontraċezzjoni (ara sezzjoni 4.3). Jekk mara tohroġ tqila waqt it-trattament, celecoxib għandu jitwaqqaf.

Celecoxib johroġ fil-halib ta' firien ireddegħu f'konċentrazzjonijiet simili għal daww fil-plażma. L-ghoti ta' celecoxib lil numru limitat ta' nisa wera trasferiment baxx hafna ta' celecoxib għal għol-halib tas-sider. In-nisa li jiehdu celecoxib m'għandhomx ireddegħu.

M'hemm l-ebda studju fuq it-tnehhija ta' celecoxib fil-halib uman. Celecoxib jitnehhja fil-halib ta' firien ireddegħu f'konċentrazzjonijiet simili għal daww li hemm fil-plażma. Celecoxib huwa kontra-indikat matul it-treddigh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, pazjenti li jesperjenzaw sturdament, vertigo jew hedla m'għandhomx isuqu jew ihaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u mpoġġija skont il-frekwenza f'**Tabella 1**, biex jirriflettu d-dejta mis-sorsi li ġejjin:

- Reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti bl-osteoartrite u f'pazjenti bl-artrite reumatika b'rati ta' incidenza akbar minn 0.01% u akbar minn daww irrappurtati għall-plaċebo waqt 12-il prova klinika kkontrollati bil-plaċebo u/jew bis-sustanza attiva li damu għaddejjin sa 12-il ġimgha b'dozi ta' celecoxib minn 100 mg sa 800 mg kuljum. Fi studji addizzjonali bl-użu ta' komparaturi NSAID mhux selettivi, madwar 7400 pazjent bl-artrite ngħataw trattament b'celecoxib f'dozi sa 800 mg kuljum, fosthom madwar 2300 pazjent ikkurati għal sena jew aktar. Ir-reazzjonijiet avversi osservati b'celecoxib f'dawn l-istudji addizzjonali kienu konsistenti ma' daww għall-pazjenti bl-osteoartrite u l-artrite reumatika elenkati f'**Tabella 1**.
- Reazzjonijiet avversi għall-medicina mis-sorveljanza ta' wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq kif irrappurtati b'mod spontanju matul perijodu li fih madwar >70 miljun pazjent ingħataw kura b'celecoxib (diversi dozi, tul ta' zmien, u indikazzjonijiet). Billi mhux ir-reazzjonijiet avversi kollha għall-medicina huma rrapportati lill-MAH u inkluzi fid-dejtabejż tas-sigurtà, il-frekwenzi ta' dawn ir-reazzjonijiet ma jistgħux jiġu stabbiliti b'mod affidabbli.

TABELLA 1	Komuni (≥1/100 sa <1/10)	Mhux komuni (≥1/1000 sa <1/100)	Rari (≥1/10,000 sa <1/1000)	Mhux magħrufa l-frekwenza (Esperjenza ta' wara t-tqegħid fis- suq)¹
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Sinožite, infezzjoni fil- parti ta' fuq tal- apparat respiratorju, infezzjoni fl- apparat urinarju			
Disturbi tad- demm u tas- sistema limfatika		Anemija	Lewkopenija, tromboċitopenija	Panċitopenija

Disturbi fis-sistema immuni	Allergija aggravata			Reazzjonijiet allergici serji, xokk anafilattiku, anafilassi
Disturbi psikjatriċi	Nuqqas ta' rqađ	Ansjetà, depressjoni, gheja	Konfużjoni	Allucinazzjonijiet
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Iperkalimja		
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament, ipertonija	Parasteżija, ngħas	Atassja, bidla fit-toġhma	Ugħigh ta' ras, epilessija aggravata, meningite asettika, agewżġa, anosmija, emorraġġja ġol-kranju fatali
Disturbi fl-ghajnejn		Vista mċajpra		Konġuntivite, emorraġġja mill-ghajnejn, okkluzjoni tal-arterja jew tal-vina tar-retina
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Żanżin tal-widnejn		Tnaqqis fis-smigh
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza tal-qalb, palpitazzjonijiet, takikardija	Infart mijokardijaku ²	Arritmija
Disturbi vaskulari		Pressjoni għolja, pressjoni għolja aggravata		Fwawar, vaskulite, emboliżmu pulmonari
Disturbi respiratorji, toraċiċi, u medjastinali	Faringite, rinrite, sogħla	Dispneja		Bronkospazmu
Disturbi gastrointestinali	Ugħigh addominali, dijarea, dispepsja, gass fl-istonku	Stitikezza, tifwiq, gastrite, stomatite, rimettar, aggravazzjoni tal-infjammazzjoni gastrointestinali	Ulċerazzjoni duodenali, gastrika, esofagali, intestinali u tal-musrana l-hoxna; disfaġġa, perforazzjoni intestinali, esofaġite, melena, pankreatite	Dardir, pankreatite akuta, emorraġġja gastrointestinali, kolite/kolite aggravata
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Funzjoni abnormali epatika, żieda fis-SGOT u s-SGPT	Żieda fl-enzimi epatici	Epatite, insuffiċjenza tal-fwied, suffeġġra

Disturbi fil- gilda u fit- tessuti ta' taht il-gilda	Raxx, ħakk	Urtikarja	Alopeċja, fotosensittività	Ekkimozi, insiemer, dermatite esfoljattiva, eritema multiformi, sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolizi epidermika tossika, anġioedema
Disturbi muskolu- skeltrali u tal- connective tissue		Buġhawwieġ fis- saqajn		Artralġja, mijosite
Disturbi fil- kliwi u fis- sistema urinarka		Żieda fil- kreatinina, żieda fil-BUN		Insuffiċjenza renali akuta, nefrite interstizjali, iponatrimija
Disturbi fis- sistema riproduttiva u fis-sider				Disturb fil- mestruwazzjoni
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jinghamata	Sintomi bħall- influenza, edema periferali/żamma tal-fluwidu			Uġigh fis-sider

¹ Reazzjonijiet avversi tal-medicina rappurtati b' mod spontanju għad-dejtabejż dwar is-sorveljanza tas-sigurtà fuq perjodu li matulu xi >70 miljun pazjent ingħataw kura b' celecoxib (diversi dozi, tul ta' żmien, u indikazzjonijiet). Minhabba f'hekk, il-frekwenzi ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina ma jistgħux jiġu determinati b' mod affidabbli. Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina elenkati għall-popolazzjoni ta' wara t-tqeghid tal-prodott fis-suq huma biss dawk li mhumiex diġà elenkati għall-provi dwar l-artrite (Tabella 1) jew il-provi għall-prevenzjoni tal-polipi (Tabella 2).

² F'analizi miġbura ta' 20 studju kkontrollati bil-plaċebo li damu aktar minn għimigħtejn sa sena f'pazjenti b' OA u RA, ir-rata żejda ta' infart mijokardijaku fil-pazjenti kkurati b' celecoxib 200 jew 400 mg kuljum fuq il-plaċebo kienet ta' 0.7 episodji għal kull 1000 pazjent (Rari) u ma kien hemm ebda eċċess ta' puplesiji.

Ir-reazzjonijiet avversi addizzjonali elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u mpogġija skont il-frekwenza f' Tabella 2 ġew irrappurtati b' rati ta' incidenza akbar mill-plaċebo fil-każ tal-persuni ttrattati b' celecoxib 400 mg sa 800 mg kuljum fil-provi fuq perjodu fit-tul għall-prevenzjoni tal-polipi li damu sa 3 snin (il-provi APC u PreSAP; ara Sezzjoni 5.1, Tagħrif Farmakodinamiku: Sigurtà Kardjovaskulari – Studji fuq Perjodu fit-Tul li Jinvolvu Pazjenti b' Polipi Adenomatuzi Sporadiċi).

TABELLA 2	Komuni Hafna ($\geq 1/10$)	Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	Mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Infezzjoni fil-widnejn, infezzjoni fungali (l- infezzjonijiet fungali kienu prinċipalment mhux sistemiċi)	Infezzjoni tal-helicobacter, herpes zoster, irsipla, infezzjoni fil-ferita, infezzjoni fil-ħniek, labirintite
Neoplażmi			Lipoma
Disturbi psikjatriċi			Disturb tal-irqad

Disturbi fis-sistema nervuża			Infart ċerebrali;
Disturbi fl-ghajnejn			<i>Vitreous floaters</i> ; emorraġġja mill-konguntiva
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Ipoakusi
Disturbi fil-qalb		Angina pectoris; infart mijokardijaku	Angina instabbli, inkompetenza tal-valv aortiku, aterosklerożi tal-arterja koronarja, sinus bradycardia, ipertrofija ventrikulari
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja*		Trombożi fil-vini fondi, ematoma
Disturbi respiratorji, toraċiċi, u medjastinali		Qtugħ ta' nifs	Disfonja
Disturbi gastrointestinali	Dijarea*	Dardir, mard tar-rifluss gastroesofagali, divertikulu, rimettar,* disfagġja, sindrome tal-imsaren irritabbli	Emorraġġja mill-murliti, movimenti frekwenti tal-imsaren, ulċera tal-ħalq, stomatite
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda			Dermatite allergika
Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue		Spazmi fil-muskoli	Ċista
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja		Nefrolitjażi, żieda fil-kreatinina fid-demm	Nokturja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		Iperplasija beninna tal-prostata, infjammazzjoni tal-prostata, żieda fl-antigens speċifiċi għall-prostata	Emorraġġja mill-vagina, sensibiltà fis-sider, mestrwazzjoni diffiċli jew li twegġa', ċista fl-ovarju, sintomi tal-menopawsa
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Edema	
Investigazzjonijiet		Żieda fil-piż	Żieda fil-livelli fid-demm: potassju, sodju, emoglobina Tnaqqis tal-livelli fid-demm: ematokrit, testosterone
Korriment, avvelenament, u kumplikazzjonijiet ta' xi proċedura			Ksur fis-saqajn, ksur fir-riglejn, epikondilite, ftuq tal-għeruq, ksur
* Il-pressjoni għolja, ir-rimettar u d-dijarea huma inklużi f'Tabella 2 minhabba li ġew irrappurtati b'mod aktar frekwenti f'dawn l-istudji, li damu għaddejjin 3 snin, meta mqabbel ma' Tabella 1, li tinkludi reazzjonijiet avversi minn studji li damu għaddejjin 12-il ġimgha.			

Fid-dejta finali (aġġudikata) mill-prova APC f'pazjenti ttrattati b'celecoxib 800 mg kuljum sa perjodu ta' 3 snin, ir-rati ta' eċċess fuq il-placebo kienu 11-il episodju għal kull 1000 pazjent fil-każ tal-infart mijokardijaku (komuni); u 5 episodji għal kull 100 pazjent fil-każ tal-puplesija (mhux komuni; ma saritx differenza bejn it-tipi ta' puplesija).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda esperjenza klinika ta' doża eċċessiva fil-provi kliniċi. Doži wahdenin sa 1200 mg u doži multipli sa 1200 mg darbtejn kuljum inghataw lil persuni b'saħħithom għal disat ijiem minghajr ebda episodji avversi klinikament sinifikanti. F'każ ta' suspett ta' doża eċċessiva, għandha tiġi provduta kura medika ta' appoġġ xierqa eż. bit-tneħħija tal-kontenut gastriku, supervizjoni klinika u, jekk neċċessarju, istituzzjoni ta' trattament simptomatiku. Id-dijalizi għandu mnejn ma jkunx il-metodu ideali li tneħħi l-prodott mediċinali minhabba tagħqid mall-proteini għoli.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Antineoplastics, Kodiċi ATC: L01XX33

Celecoxib huwa pyrazole sostitwit fil-parti diarili, huwa kimikament simili għal sulfonamidi oħra li m'għandhomx arylamine (eż. thiazides, furosemide) imma li huma differenti minn sulfonamidi li għandhom arylamine (eż. sulphamethoxazole u antibijotiċi sulfonamidi oħra).

Celecoxib huwa inibitur selettiv attiv ta' ċiklo-ossigenaġi-2 (COX-2) li jittiehed mill-halq. L-ebda inibizzjoni statistikament sinifikanti ta' COX-1 (stmata bħala inibizzjoni ex vivo ta' formazzjoni ta' thromboxane B₂) ma giet osservata f'volontiera b'saħħithom fid-doża terapewtika għal FAP ta' 400 mg BID.

Cyclooxygenase huwa responsabbli għall-ġenerazzjoni ta' prostaglandini. Ġew identifikati żewġ izoform, COX-1 U COX-2. COX-2 hija l-izoforma ta' l-enzim li nterwa li jiġi indott minn stimuli li jiffavorixxu l-infjammazzjoni u ġie postulat li huwa responsabbli b'mod ewlieni għas-sinteżi ta' medjaturi prostanojdi ta' l-uġiġh, infjammazzjoni u deni. Livelli għoljin ta' COX-2 jinstabu f'hafna feriti pre-malinji (polipi adenomatużi kolorettali) u kanċer epiteljali. Polipożi Familjali Adenomatuża (FAP) hija marda ġenetika li tirriżulta minn alterazzjoni ġenetika dominanti autosomal ta' gene li jrażzan it-tumuri, il-gene Koli Adenomatuż Polipożi (APC). Polipi li għandhom il-mutazzjoni APC jesprimu COX-2 iżżejjed u jekk jithallew mhux trattati, dawn il-polipi jibqgħu jiffurmaw u jikbru fil-kolon u fir-rettum b'riżultat ta' 100% żvilupp ta' kanċer kolorettali. Huwa mahsub ukoll li COX-2 hija involuta fl-ovulazzjoni, impjantazzjoni u għeluq tad-*ductus arteriosus*, regolament tal-funzjoni renali u funzjonijiet tas-sistema nervuża ċentrali (bidu ta' deni, perċezzjoni ta' uġiġh u funzjoni konjittiva). Jista' jkun li għandha rwol fil-fejqan ta' l-ulċeri. COX-2 giet identifikata f'tessuti madwar ulċeri gastrici fil-bniedem iżda r-rilevanza tagħha fil-fejqan ta' l-ulċeri gastrici għadu ma ġiex stabbilit.

Id-differenza fl-attività kontra l-plejtlits bejn xi COX-1 li jinibixxu NSAIDs u inibituri selettivi COX-2 tista' tkun ta' sinifikanza klinika f'pazienti b'riskju ta' reazzjonijiet tromboemboliċi. Inibituri ta' COX-2 inaqqsu l-formazzjoni ta' prostacyclin sistemiku (u allura possibilmment endoteljali) minghajr ma jaffettwaw it-thromboxane tal-plejtlits. Ir-relevanza klinika ta' dawn l-osservazzjonijiet għadha ma gietx stabilta.

Effett li jiddependi fuq id-doża fuq il-formazzjoni ta' TxB₂ ġie osservat wara li ngħataw doži għoljin ta' celecoxib. Madankollu, fi studji żgħar b'doži multipli fuq suġġetti b'saħħithom b'600 mg BID, celecoxib ma kellu l-ebda effett fuq l-aggregazzjoni tal-plejtlits u l-hin ta' telf ta' demm meta imqabbel ma' placebo.

Evidenza sperimentali tindika li l-mekkaniżmu(i) ta' azzjoni li bih(om) celecoxib iwassal għall-mewta tat-tumur tista' tkun relatata ma' l-induzzjoni ta' apoptożi u inibizzjoni ta' angjoġenesi. Inibizzjoni ta' COX-2 jista' jkollha konsegwenzi fuq il-vijabilità tat-tumur li mhumiex relatati ma' infjammazzjoni.

Celecoxib jinibixxi formazzjoni tat-tumur f'mudelli preklinikali ta' kanċer tal-kolon, li jesprimu

b'mod eċċessiv COX-2, kemm jekk hu indott b'mutazzjoni kimika (mudell AOM tal-firien) kif ukoll jekk indott b'mutazzjoni ġenetika (mudell MIN tal-ġurdien)

Intwera li celecoxib inaqqas in-numru u d-daqs ta' polipi adenomatużi kolorettali. Sar studju b'mod każwali fejn la t-tabib u lanqas il-pazjent ma kienu jafu x'qed jingħata, ikkontrollat bil-placebo fi 83 pazjent bl-FAP. Il-popolazzjoni ta' l-istudju kienet tinkludi 58 pazjent b'kolektomija subtotali preċedenti jew totali u 25 pazjent b'kolon intatt. Tlettax-il pazjent kellhom il-fenotip FAP attenwat. It-tnaqqis medju fin-numru ta' polipi kolorettali wara sitt xhur kien ta' 28% (SD $\pm$ 24%) għal celecoxib 400 mg BID li kien statistikament superjuri għal placebo (medja ta' 5%, SD $\pm$ 16%). Ġie osservat tnaqqis sinifikanti fl-erja ta' l-adenoma dwodenali meta mqabbel ma' placebo (14.5% celecoxib 400 mg BID kontra 1.4% placebo), li madankollu ma kienx statistikament sinifikanti.

Studju Pilota fuq Pazjenti FAP Minorenni: Total ta' 18-il tifel/tifla ta' 10 sa 14-il sena li kellhom FAP pozittiv ta' ġenotip jew fenotip ingħataw kura b'celecoxib 4 mg/kg/kuljum (4 pazjenti, meta mqabbel ma' 2 pazjenti ttrattati bi placebo), celecoxib 8 mg/kg/kuljum (4 pazjenti, meta mqabbel ma' 2 pazjenti ttrattati bi placebo), jew celecoxib 16 mg/kg/kuljum (4 pazjenti, meta mqabbel ma' 2 pazjenti ttrattati bi placebo). Ir-riżultati wrew tnaqqis statistiku sinifikanti fil-problema tal-polipi fil-gruppi kollha tat-trattament b'celecoxib meta mqabbel mal-gruppi korrispondenti li kienu qeghdin jiġu trattati bi placebo. L-akbar tnaqqis kien osservat f'pazjenti ttrattati b'celecoxib 16 mg/kg/kuljum, li tikkorrispondi għad-doża rakkomandata ta' 800 mg kuljum għal FAP fl-adulti. L-informazzjoni dwar is-sigurtà ġiet eżaminata b'reqqa minn Kumitat għall-Monitoraġġ tad-Dejta dwar is-Sigurtà, li kkonkluda li celecoxib 16 mg/kg/kuljum kienet doża sigura biex tiġi rakkomandata għal aktar studji f'pazjenti FAP minorenni.

It-tossiċità kardjovaskulari fuq perjodu fit-tul fi tfal esposti għal celecoxib ma ġietx evalwata u mhux magħruf jekk ir-riskju fuq perjodu fit-tul jistax ikun simili għal dak li deher f'persuni adulti esposti għal celecoxib jew NSAIDs ohra COX-2 selettivi u mhux selettivi (ara sezzjoni 4.4; effetti kardjovaskulari).

Sigurtà Kardjovaskulari – Studji fuq Perjodu fit-Tul li Jinvolvu Persuni b'Polipi Adenomatużi Sporadiċi: Saru żewġ studji b'celecoxib li kienu jinvolvu persuni b'polipi adenomatużi sporadiċi, jiġifieri l-prova APC (Prevenzjoni tal-Adenomi b'Celecoxib) u l-prova PreSAP (Prevenzjoni tal-Polipi Adenomatużi Spontanji). Fil-prova APC, kien hemm żieda relatata mad-doża fl-endpoint kompost ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku, jew puplesija (aġġudikati) b'celecoxib meta mqabbel ma' placebo fuq 3 snin ta' kura. Il-prova PreSAP ma wrietx żieda statistika sinifikanti fir-riskju għall-istess endpoint kompost.

Fil-prova APC, ir-riskji relattivi meta mqabbla mal-placebo għal endpoint kompost (aġġudikat) ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku, jew puplesija kienu 3.4 (95% CI 1.4 - 8.5) b'celecoxib 400 mg darbtejn kuljum u 2.8 (95% CI 1.1 - 7.2) b'celecoxib 200 mg darbtejn kuljum. Ir-rati kumulattivi għal dan l-endpoint kompost fuq 3 snin kienu 3.0% (20/671 persuna) u 2.5% (17/685 persuna), rispettivament, meta mqabbel ma' 0.9% (6/679 persuna) għall-placebo. Iż-żidiet għaž-żewġ gruppi fuq doži ta' celecoxib kontra l-placebo kienu dovuti prinċipalment għal inċidenza akbar ta' infart mijokardijaku.

Fil-prova PreSAP, ir-riskju relattiv ipparagunat mal-placebo għal dan l-istess endpoint kompost (aġġudikat) kien ta' 1.2 (95% CI 0.6 - 2.4) b'celecoxib 400 mg darba kuljum meta mqabbel ma' placebo. Ir-rati kumulattivi għal dan l-endpoint kompost fuq 3 snin kienu 2.3% (21/933 persuna) u 1.9% (12/628 persuna), rispettivament. L-inċidenza tal-infart mijokardijaku (aġġudikata) kienet ta' 1.0% (9/933 persuna) b'celecoxib 400 mg darba kuljum u 0.6% (4/628 persuna) bi placebo.

Informazzjoni mit-tielet studju fuq perjodu fit-tul, ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), ma wrietx żieda sinifikanti fir-riskju kardjovaskulari b'celecoxib 200mg BID meta mqabbel ma' placebo. Ir-riskju relattiv ipparagunat mal-placebo għal endpoint simili kompost (mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku, puplesija) kien ta' 1.14 (95% CI 0.61 - 2.12) b'celecoxib 200 mg darbtejn kuljum. L-inċidenza ta' infart mijokardijaku kienet ta' 1.1% (8/717 pazjent) b'celecoxib 200 mg darbtejn kuljum u 1.2% (13/1070 pazjent) bi placebo.

Tagħrif mill-analiżi miġbura ta' provi randomised kkontrollati jissuġġerixxi wkoll li r-riskju kardjovaskulari jista' jkun assoċjat mal-użu ta' celecoxib meta mqabbel ma' placebo, b'evidenza għal differenzi fir-riskju bbażati fuq id-doża ta' celecoxib.

Dan il-prodott mediċinali kien awtorizzat taħt 'Ċirkustanzi ta' Eċċezzjoni'. Dan ifisser li minhabba li l-marda li qed tbat minnha hija rari ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni kompleta dwar il-benefiċċji u r-riskji ta' dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini (EMA) ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li tohroġ kull sena u ser taġġorna dan is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, skond il-bżonn.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-assorbiment ta' celecoxib huwa tajjeb bl-akbar konċentrazzjonijiet fil-plażma jintlahqu wara bejn wiehied u iehor 2-3 sigħat. Id-dożaġġ ma' l-ikel (ikla b'kontenut xahmi għoli) jittardja l-assorbiment b'madwar siegħa b'żieda fl-assorbiment totali (AUC) ta' 10 sa 20%.

Celecoxib huwa eliminat primarjament bil-metabolizmu. Inqas minn 1% tad-doża jintneħħa mhux mibdul fl-awrina. Il-varjabilità bejn suġġett u iehor fl-esponiment ta' celecoxib hija ta' xi 10 darbiet. Celecoxib juri farmakokinetiċi indipendenti mid-doża u l-hin fil-medda tad-doża terapewtika. It-twaħħil mal-proteini tal-plasma hu madwar 97% f'konċentrazzjonijiet terapewtiċi fil-plasma u celecoxib ma jaqbadx b'mod preferenzjali ma' l-eritrociti. Il-half-life ta' l-eliminazzjoni hija 8-11-il siegħa. Konċentrazzjonijiet stabbli fil-plażma jintlahqu fi żmien 5 ijiem ta' kura. L-attività farmakoloġika tinsab fis-sustanza oriġinali. Il-metaboliti prinċipali li jinstabu fiċ-ċirkulazzjoni m'għandhom l-ebda attività COX-1 jew COX-2 rilevabbli.

Il-metabolizmu ta' celecoxib huwa medjat prinċipalment permezz taċ-ċitokromu P450 CYP2C9. Tliet metaboliti, inattivi bħall-inibituri COX-1 jew COX-2, ġew identifikati fil-plażma umana, jiġifieri alkohol primarju, carboxylic acid korrispondenti u l-konjugat glucuronide tiegħu. L-attività taċ-ċitokromu P450 CYP2C9 hija mnaqqsa f'individwi li għandhom polimorfizmi ġenetiċi li jwasslu għal attività ridotta tal-enzimi, bħal dawk omozigoti għall-polimorfizmu ta' CYP2C9*3.

Fi studju farmakokinetiku ta' celecoxib 200 mg mogħti darba kuljum lil voluntiera b'saħħithom, ġenotipati bħala CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, jew CYP2C9*3/*3, il-C_{max} u l-AUC 0-24 medjan ta' celecoxib f'jum 7 kienu bejn wiehied u iehor 4 darbiet aktar u 7 darbiet aktar, rispettivament, f'individwi ġenotipati bħala CYP2C9*3/*3 meta mqabbel ma' ġenotipi oħra. Fi tliet studji separati b'doża wahda, li kienu jnvolvu total ta' 5 persuni ġenotipati bħala CYP2C9*3/*3, l-AUC 0-24 ta' doża wahda żdiedet b'madwar 3 darbiet meta pparagunat ma' metabolizzaturi normali. Huwa smat li l-frekwenza tal-ġenotip omozigota *3/*3 huwa 0.3-1.0% fost gruppi etniċi differenti.

Il-pazjenti magħrufin jew issuspettati li mhumieq metabolizzaturi daqstant tajbin ta' CYP2C9 fuq il-bażi tal-istorja esperjenza preċedenti b'substrati oħra ta' CYP2C9 għandhom jingħataw celecoxib b'kawtela (ara Sezzjoni 4.2).

Ma nstabu l-ebda differenzi klinikament sinifikanti fil-parametri farmakokinetiċi ta' celecoxib bejn persuni Afro-Amerikani u Kawkasi. Il-konċentrazzjoni ta' celecoxib fil-plażma hija madwar 100% oghla f'nisa anzjani (>65 sena).

Meta mqabbla ma' suġġetti b'funzjoni normali tal-fwied, il-pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied kellhom żieda medja fil-C_{max} ta' 53% u fl-AUC ta' 26% ta' celecoxib. Meta ngħataw doża ta' 200 mg kuljum, il-valuri korrispondenti f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied kienu 41% u 146% rispettivament. Il-kapaċità metabolika f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif għal moderat kienet korrelatata l-aħjar mal-valuri ta' l-albumina tagħhom. F'pazjenti FAP b'indeboliment moderat tal-fwied (albumina fis-serum ta' 25-35 g/l), id-doża ta' kuljum rakkomandata ta' celecoxib għandha titnaqqas b'50%. Pazjenti b'indeboliment tal-fwied serju hafna (albumina fis-serum <25 gramma / litru) ma ġewx studjati u celecoxib huwa kontra-indikat f'dan il-grupp ta' pazjenti.

Il-farmakokinetika ta' celecoxib ma ġietx studjata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi iżda mhux probabbli li jkun hemm tibdil markat f'dawn il-pazjent minhabba li jiġi eliminat primarjament bil-metabolizmu tal-fwied. F'tit hemm esperjenza ta' l-użu ta' celecoxib f'indeboliment tal-kliwi u għalhekk hija rakkomandata kawtela meta jiġu kkurati pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. L-użu f'indeboliment sever tal-kliwi huwa kontra-indikat.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Studji konvenzjonali ta' tossiċità embriju-fetali rriżultaw f'okkorrenzi dipendenti fuq id-doża ta' ftuq dijaframmatiku fil-feti tal-firien u ta' malformazzjonijiet kardjovaskulari fil-feti tal-fniek f'esponimenti sistemici għal celecoxib liberu xi 3 darbiet (firien) u darbtejn (fniek) oghla minn dawkl miksuba bid-doża ta' kuljum rakkomandata għall-bniedem (800 mg). Ftuq dijaframmatiku kien osservat ukoll fi studji ta' tossiċità peri-post natali fil-firien, li kien jinkludi esponiment fil-perjodu organoġenetiku. F'dan l-istudju, fl-inqas esponiment sistemiku fejn din l-anomaliya ġrat f'annimal wiehed, il-margini stmat f'relazzjoni mad-doża umana rakkomandata ta' kuljum kienet darbtejn iktar mid-doża umana rakkomandata ta' kuljum ta' (800 mg).

Fl-annimali, l-esponiment għal celecoxib matul l-iżvilupp embrijoniku tal-bidu irriżulta f'telf qabel u wara l-implantazzjoni. Dawn l-effetti huma mistennija wara l-inibizzjoni tas-sintesi tal-prostaglandin.

Celecoxib kien imneħhi fil-halib tal-ġrieden. Fi studju ta' qabel u wara t-twelid fil-ġrieden, kienet osservata tossiċità tal-frieħ.

Fi studju ta' sentejn dwar it-tossiċità kienet osservata zieda fit-trombozi nonadrenali fil-firien maskili b'dozi għoljin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Il-kapsuli fihom:

lactose monohydrate
sodium lauryl sulphate
povidone K30
croscarmellose sodium
magnesium stearate

Il-qoxra tal-kapsula fiha:

gelatin
titanium dioxide (E171)

Il-linka ta' l-istampa fiha:

shellac
propylene glycol
iron oxide (E172)
Brilliant Blue FCF E133

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

6.5 In-natura tal-materjal tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji ta' PVC opak/fojl ta' l-aluminju

Pakketti ta' 10 jew 60 kapsula

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

L-ebda htigijiet speċjali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Limited.
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/259/005-006

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

17 ta' Ottubru 2003/17 ta' Ottubru 2008

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

ANNESS II

- A DETENTUR(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- Ċ. OBBLIGAZZJONIJIET SPECIFIĊI TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

A. DETENTUR(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL-FORNIMENT U L-UŻU IMPOSTI FUQ ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TA' L-UŻU MINGHAJR PERIKLU U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ma jghoddx f'dan il-każ.

- **KUNDIZZJONIJIET OHRA**

Sistema ta' farmakovigilanza

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq irid jassigura li s-sistema ta' farmakovigilanza, kif deskritta fil-verżjoni 2.0 ippreżentata fil-Modulu 1.8.1. ta' l-Applikazzjoni għall-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq, tkun fis-sehħ qabel u waqt li l-prodott ikun fis-suq.

Pjan ta' Ġestjoni tar-Riskji

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq jimpenja ruħu li jwettaq l-istudji u l-attivitajiet addizzjonali ta' farmakovigilanza dettaljati fil-Pjan ta' Farmakovigilanza, kif miftiehem fil-verżjoni datata 28 ta' Frar 2005 tal-Pjan ta' Ġestjoni tar-Riskji (RMP) ppreżentat fil-Modulu 1.8.2. ta' l-Applikazzjoni għall-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornamenti suċċessivi miftiehma mill-CHMP.

Skond il-Linja Gwida tal-CHMP dwar is-Sistemi ta' Ġestjoni tar-Riskji għal prodotti mediċinali li jintużaw mill-bniedem, il-Pjan aġġornat ta' Ġestjoni tar-Riskji għandu jiġi sottomess fl-istess hin tar-Rapport ta' Aġġornament Perjodiku li jmiss dwar is-Sigurtà (PSUR). Barra minn hekk, għandu jiġi ppreżentat RMP:

- Meta tasal informazzjoni ġdida li jista' jkollha impatt fuq l-Ispeċifikazzjoni attwali tas-Sigurtà, il-Pjan ta' Farmakovigilanza jew l-attivitajiet għat-tnaqqis tar-riskji
- Fi żmien 60 jum minn meta jinkiseb riżultat importanti (farmakovigilanza jew tnaqqis tar-riskji)
- Fuq talba ta' l-EMA.

PSUR

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għandu jkompli jissottometti ir-rapporti perjodiċi aġġornati dwar sigurtà (PSURs) kull sena.

Ċ. OBLIGAZZJONIJIET SPECIFIĊI TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għandu jtemm il-programm ta' studji li ġejjin fiż-żmien speċifikat u r-riżultati ta' dawn l-istudji għandhom iservu ta' bażi għall-istima tal-profil bejn il-benefiċċju/riskju li ssir kull sena.

Aspetti Kliniċi

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq kien preċedentement obbliga ruħu li jorganizza “Studju tal-Fażi III b’Celecoxib, kkontrollat bi Placebo, f’ suġġetti b’ ġenotip posittiv għal Poliposi Familjali Adenomatuża” (studju CHIP, Protocol A3191193) sabiex jiġġenera iktar informazzjoni dwar effikaċja u sigurtà’.

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq ser jissottometti fit-tmien ezami mill-ġdid ta' kull sena, rapport ta' progress għall-istudju CHIP, li jinkludi aġġornamenti dwar data ta' sigurtà', u ser jissottometti ukoll rapport shih dwar l-istudju komplut meta dan ikun lest. Ir-rapport ta' progress ser jinkludi dokumentazzjoni shiha ta' sforzi biex tintlaħaq il-mira għar-reklutaġġ ta' kull sena: numru akbar ta' 30 pazjent fis-sena huwa mistenni.

ANNES III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'ghadux awtorizzat

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Kartuna ta' barra - 200 mg kapsuli iebsin (folja ċara, opaka)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Onsenal 200 mg kapsuli iebsin
Celecoxib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 200 mg celecoxib

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Lactose
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 kapsuli iebsin

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LIL-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TA' L- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/259/001, 002

13. NUMRU TAL- LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Onsenal 200 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Kartuna ta' barra - 200 mg kapsuli iebsin (folja ċara, opaka)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Onsenal 200 mg kapsuli iebsin
Celecoxib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 200 mg celecoxib

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Lactose
Aqra l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LIL-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS [XX/SSSS]

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TA' L- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/259/003,004

13. NUMRU TAL- LOTT

Lott [numru]

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Onsenal 200 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI
--

1. ISEM TAL- PRODOTT MEDICINALI
--

Onsenal 200 mg kapsuli
Celecoxib

2. ISEM TA' SID L-AWTORIZZAZZJONI GHALL-KUMMERĊ
--

Pharmacia-Pfizer EEIG

3. DATA TA' META JISKADI

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Kartuna ta' barra - 400 mg kapsuli iebsin

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Onsenal 400 mg kapsuli iebsin
Celecoxib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 400 mg celecoxib

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Lactose.
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 kapsuli iebsin

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LIL-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS [XX/SSSS]

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TA' L- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/259/005

13. NUMRU TAL- LOTT

Lott {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Onsenal 400 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Kartuna ta' barra – 400 mg kapsuli iebsin

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Onsenal 400 mg kapsuli iebsin
Celecoxib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 400 mg celecoxib

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Lactose.
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LIL-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS {XX/SSSS}

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TA' L- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/259/006

13. NUMRU TAL- LOTT

Lott {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Onsenal 400 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Onsenal 400 mg kapsuli
Celecoxib

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Pfizer Limited

3. DATA TA' META JISKADI

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNHA

Onsenal 200 mg kapsuli iebsin celecoxib

Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina

- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek. TAGHTIHIEX lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-hsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tieghek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava, jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumieks imsemmijin f'dan il-fuljett, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Onsenal u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu Onsenal
3. Kif għandek tiehu Onsenal
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħżen Onsenal
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU ONSENAL U GHALXIEX JINTUŻA

Onsenal jappartjeni għal grupp ta' medicini msejha inibituri ta' *cyclo-oxygenase-2* (COX-2). *Cyclo-oxygenase-2* hija enzima li tizdied f'siti ta' infjammazzjoni u f'ċelloli li jikbru b'mod mhux normali. Onsenal jahdem billi jinibixxi COX-2, li tali ċelloni tal-qsim huma sensittivi għaliha. Bħala konsegwenza ta' hekk dawn iċ-ċelloli imutu.

Onsenal jintuża biex inaqqas l-ammont ta' polipi gastro-intestinali f'pazjenti b'*Familial Adenomatous Polyposis* (FAP). Il-FAP hija disturb ereditarju li fih ir-rektum u l-kolon ikunu miksija b'ħafna polipi li jistgħu jiżviluppaw kanċer koloretali. Onsenal għandu jintuża flimkien mal-kura tas-soltu għal pazjenti b'FAP bħall-kirurgija u s-sorveljanza endoskopika.

2. QABEL MA TIEHU ONSENAL

Tihux Onsenal:

- jekk kellek reazzjoni allergika għal xi sustanza ta' Onsenal
- jekk kellek reazzjoni allergika għal grupp ta' medicini msejha "sulfonamidi". Dawn jinkludu ċerti antibijotiċi (Bactrim u Septra użati f'taħlita ta' sulfamethoxazole u trimethoprim), li jistgħu jintużaw għall-kura ta' l-infezzjonijiet
- jekk għandek ulċera fl-istonku jew duodenali, jew fsada fl-istonku jew fl-intestini
- jekk wara li ħadt l-aspirina jew medicina oħra anti-infjammatorja kellek polipi nażali jew kongestjoni nażali akuta, jew xi reazzjoni allergika bħal raxx tal-ġilda li jgħiegħlek thokk, nefha, diffikultà biex tiehu n-nifs jew tharhir
- nisa li jistgħu jinqabdu tqal sakemm ma jkunux qegħdin jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni
- jekk qed tredda'
- jekk għandek infjammazzjoni tal-kolon (kolite ulċerattiva) jew ta' l-apparat intestinali (marda ta' Crohn)
- jekk għandek mard serju tal-fwied
- jekk għandek mard serju tal-kliwi
- jekk għandek insuffiċjenza tal-qalb, mard tal-qalb stabbilit u/jew mard ċerebrovaskulari, eż. jekk kellek attakk tal-qalb, puplesija, puplesija ħafifa (TIA) jew imblokkar tal-vini u l-arterji għall-qalb jew il-mohħ

- jekk ghamilt operazzjoni biex jitnehhew jew jiġu *bypassed* l-imblokki
- jew jekk ghandek jew kellek problemi biċ-ċirkolazzjoni tad-demem (mard ta' l-arterji periferali) jew jekk ghamilt operazzjoni fl-arterji ta' riġlejk

Oqghod attent hafna b'Onsenal:

- Xi nies ikollhom bżonn kura speċjali mit-tobba tagħhom meta jieħdu Onsenal. Kun żgur li t-tabib tiegħek ikun jaf qabel ma tibda tieħu Onsenal:
- jekk ghandek kondizzjonijiet li jżidu r-riskju tiegħek ta' mard tal-qalb bħal pressjoni għolja tad-demem, dijabete, kolesterol għoli jew tpejjep, inti ghandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek jekk Onsenal hux tajjeb għalik
- jekk kellek ulċera fl-istonku jew duwodenali (intestinali) jew fsada fl-istonku jew fl-intestin
- jekk qalbek, il-fwied, jew il-kliewi tiegħek mhumieq jahdmu sewwa, it-tabib tiegħek għandu mnejn ikun irid iżomm kontroll regolari fuqek
- jekk ghandek żamma ta' fluwidu (bħal għekiesi jew saqajn minfuħin)
- jekk inti deidratat/a, pereżempju b'mard jew dijarea jew jekk qed tieħu kura dijuretika (pilloli ta' l-ilma)
- jekk kellek reazzjoni allergika serja jew reazzjoni serja tal-ġilda għal xi mediċini
- jekk qed tieħu aċidu aċetilsaliċiliku
- jekk qed tieħu antikoagulanti
- jekk ghandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor
- jekk qed tiġi kkurat/a għal infezzjoni, minhabba li Onsenal jista' jgħid deni li jkun sintomu ta' infezzjoni
- jekk ghandek iżjed minn 65 sena, it-tabib tiegħek għandu mnejn ikun irid iżomm kontroll regolari fuqek

Bħal kull mediċina anti-infjammatorja, mhux steroidi oħra (NSAIDs; eż. ibuprofen jew diclofenac), din il-mediċina tista' twassal għal żieda fil-pressjoni tad-demem, u għalhekk it-tabib tiegħek jista' jistaqsi biex jimmonitorja l-pressjoni tad-demem tiegħek fuq bażi regolari.

Konsum ta' mediċini oħra:

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu jew hadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

Qabel ma tibda tieħu Onsenal kun żgur li t-tabib tiegħek jaf jekk qed tieħu:

- Inibituri ACE jew antagonisti tar-reċettur ta' angiotensin II (użati għall-pressjoni għolja tad-demem u insuffiċjenza tal-qalb)
- Cyclosporin u tacrolimus (użati għat-trażzin tas-sistema immunitarja eż. wara trapjanti)
- Dextromethorphan (użat bħala antitussiv f'mistura tas-sogħla)
- Dijuretici (użati għall-kura taż-żamma ta' fluwidu)
- Fluconazole (użat għall-kura ta' infezzjonijiet fungali)
- Lithium (użat għall-kura tad-depressjoni)
- Rifampicin (użat għall-kura ta' infezzjonijiet batterici)
- Warfarin (użat biex jimpedixxi t-tagħqid tad-demem) jew antikoagulanti oħra
- Mediċini oħra għall-kura tad-depressjoni, disturbi tal-irqad, il-pressjoni għolja tad-demem jew taħbita tal-qalb irregolari
- Newroleptici (użati għat-trattament ta' xi disturbi mentali)
- Methotrexate (użat għall-kura tal-artrite reumatika, il-psorjasi u l-lewkimja)
- Carbamazepine (użat għall-kura tal-epilessija/aċċessjonijiet u xi forom ta' uġiħ jew depressjoni)
- Barbiturati (użati għall-kura tal-epilessija/aċċessjonijiet u xi disturbi tal-irqad)

Onsenal jista' jittiehed ma' doża baxxa ta' acetylsalicylic acid (aspirina). Itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu dawn iż-żewġ mediċini flimkien.

Meta tieħu ONSENAL ma' l-ikel u max-xorb

Onsenal jista' jittiehed ma' l-ikel jew fuq stonku vojta.

Tqala u treddigh

M'ghandekx tiehu Onsenal jekk inti tqila jew jekk hu possibbli li tohrog tqila.

M'ghandekx tiehu Onsenal jekk qed tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thossok stordut/a jew ghajjen/a wara li tiehu Onsenal, issuqx jew tuza makkinarju sakemm terga' thossok normali.

Taghrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Onsenal:

Onsenal fih il-lactose (tip ta' zokkor). Jekk it-tabib tieghek qallek li ghandek intolleranza ghal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel tiehu dan il-prodott medicinali.

3. KIF GHANDEK TIEHU ONSENAL

Dejjem ghandek tiehu Onsenal skond il-parir tat-tabib. Dejjem ghandek ta'certa ruhek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju. Id-doza li s-soltu tinghata hija 400 mg darbtejn kuljum. Generalment ser tiehu zewg kapsuli ta 200 mg darbtejn kuljum.

Id-doza massima rakkomandata tal-gurnata hi 800 mg.

Jekk tiehu aktar ONSENAL milli suppost:

Jekk bi zball tiehu kapsuli zejda, ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek mill-aktar fis.

Jekk tinsa tiehu ONSENAL:

M'ghandekx tiehu doza doppja biex tpatti ghal kull doza li tkun insejt tiehu.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina ohra, ONSENAL jista' jkollu effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava, jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumix imsemmijin f'dan il-fuljett, ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

L-effetti sekondarji msemmija hawn isfel kienu osservati f'pazjenti bl-artrite li hadu medicini bl-istess sustanza attiva bhal Onsenal:

Ieqaf hu l-kapsuli u ghid lit-tabib tieghek immedjatament

- Jekk ghandek reazzjoni allergika bhal raxx fil-gilda, nefha tal-wicc, tharhir jew diffikulta biex tiehu n-nifs
- Jekk ghandek problemi fil-qalb bhal ughigh f'sidrek
- Jekk ghandek insufficjenza tal-fwied (is-sintomi jistghu jinkludu dardir (thossok ma tiflahx), dijarea, is-suffejra (il-gilda jew l-abjad ta' ghajnejk jidhru sofor)
- Jekk ghandek infafet jew qed titqaxxarlek il-gilda
- Jekk ghandek ughigh qawwi fl-istonku jew xi sinjali ta' fsada fl-istonku jew fl-intestini, jekk tipporga iswed jew imtebba' bid-demm jew qed tirremetti d-demm

Effetti sekondarji komuni li jistghu jaffettwaw izjed minn persuna minn kull 100, huma elenkati hawn taht

- Akkumulazzjoni ta' fluwidu b'ghekiesi, saqajn u/jew idejn minfuhin
- Infezzjonijiet urinarj

- Sinožite (infjammazzjoni tas-sinus, infezzjoni tas-sinus, sinus imblukkati jew juġġu), imnieher imblukkat jew iqattar, uġigh fil-grizmejn, sogħla, irjihat, sintomi bħall-influenza
- Sturdament, diffikultà biex torqod
- Uġigh fl-istonku, dijarea, indigestjoni, gass
- Raxx, ħakk
- Ebusija fil-muskoli
- Tahżin ta' allergiji ezistenti

Effetti sekondarji mhux komuni li jistghu jaffettwaw iżjed minn persuna minn kull 1000, huma elenkati hawn taht

- Insuffiċjenza tal-qalb, palpitazzjonijiet (konxju tat-taħbita ta' qalbek), taħbita tal-qalb mgħagħla
- Tahżin ta' pressjoni tad-demem għolja ezistenti
- Abnormalitajiet f'testijiet tad-demem relatati mal-fwied
- Abnormalitajiet f'testijiet tad-demem relatati mal-kliewi
- Anemija (bidliet fiċ-ċelloli homor tad-demem li jistghu jikkawżaw gheja u qtugħ ta' nifs)
- Ansjetà, depressjoni, gheja, nġhas, sensazzjonijiet ta' tmemnim (tingiż)
- Livelli għoljin ta' potassium fir-riżultati ta' testijiet tad-demem (jistghu jikkawżaw dardir (thossok ma tiflahx), gheja, dgħufija fil-muskoli jew palpitazzjonijiet)
- Indeboliment fil-vista jew vista mċajpra, żarżir fil-widnejn, uġigh u feriti fil-halq
- Stitikezza, tifwiq, infjammazzjoni fl-istonku (indigestjoni, uġigh fl-istonku jew rimettar), tahżin tal-infjammazzjoni fl-istonku jew fl-intestini
- Bughawwieġ fis-saqajn
- Raxx jieklok (horriqija)

Effetti sekondarji rari li jistghu jaffettwaw iżjed minn persuna minn kull 10,000, huma hawn elenkati hawn taht:

- Ulċeri (fsada) fl-istonku, fil-gerżuma jew fl-intestini; jew ftuq tal-intestini (jista' jikkawża wġigh fl-istonku, deni, dardir, rimettar, imblokk intestinali), ippurgar skur jew iswed, infjammazzjoni tal-gerżuma (tista' tikkawża diffikultà biex tibra'), infjammazzjoni tal-frixa (tista' twassal għal uġigh fl-istonku)
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelloli bojod tad-demem (li jghinu biex jipproteġu lill-ġisem mill-infezzjonijiet) u ta' plejtlits tad-demem (ċans akbar ta' fsada jew tbengi)
- Diffikultà biex tikkordina l-movimenti tal-muskoli
- Thossok konfuż, bidliet fil-mod kif itieghmu l-affarijiet
- Sensittività akbar għad-dawl
- Telf tax-xagħar

Ġew irrappurtati reazzjonijiet addizzjonali mill-użu proprju tas-sustanza attiva ta' Onsenal (fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq). Il-frekwenzi ta' dawn ir-reazzjonijiet huma diffiċli biex jiġu stabbiliti iżda ġeneralment huma kkunsidrati rari ħafna (jaffettwaw inqas minn persuna waħda minn kull 10,000)

- Fsada fil-mohħ li tikkawża l-mewt
- Reazzjonijiet allergiċi serji (fosthom xokk anafilattiku li jista' jkun fatali) li jistghu jikkawżaw raxx tal-ġilda, nefha tal-wiċċ, ix-xufftejn, il-halq, l-ilsien jew il-gerżuma, tharhir jew diffikultà biex tiehu n-nifs; diffikultà biex tibra'
- Fsada tal-istonku jew tal-intestini (tista' twassal għal ippurgar jew rimettar bid-demem), infjammazzjoni tal-intestini jew tal-musrana l-hoxra, dardir (thossok ma tiflahx)
- Kundizzjonijiet serji tal-ġilda bhas-sindrome ta' Stevens-Johnson, dermatite esfoljattiva u nekrolisi epidermika tossika (tista' tikkawża raxx, infafet jew tqaxxir tal-ġilda)
- Insuffiċjenza tal-fwied, ħsara fil-fwied u infjammazzjoni serja fil-fwied (kultant fatali jew li tehtieg trapjant tal-fwied). Is-sintomi jistghu jinkludu dardir (thossok ma tiflahx), dijarea, suffejra, tidnis isfar tal-ġilda jew tal-ġhajnejn, awrina skura, ippurgar ċar, tinfasad malajr, ħakk jew kesh

- Problemi fil-kliewi (insuffiċjenza possibbli tal-kliewi, infjammazzjoni tal-kliewi)
- Embolu tad-demmi fil-vini tal-pulmun. Sintomi jistgħu jinkludu qtugħ ta' nifs f'daqqa, uġiġħ qawwi meta tiegħu n-nifs il-ġewwa jew in-nifs il-barra.
- Tahbita tal-qalb irregolari
- Meningite (infjammazzjoni tal-membrana madwar il-moħħ u l-korda spinali)
- Allucinazzjonijiet
- Tahzin tal-epilessija (aċċessjonijiet li jistgħu jkunu aktar frekwenti u/jew serji)
- Vini u arterji infjammati (jistgħu jikkawżaw deni, uġiġħ, tbatija' vjola fuq il-ġilda)
- Imblokk ta' arterja jew vina fl-ġhajj li jwassal għat-telf parzjali jew komplet tal-vista, konguntivite, infezzjoni fl-ġhajj (ġhajj roża), fsada fl-ġhajj
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelloli ħomor u bojod tad-demmi u tal-plejtlits (jista' jikkawża gheja, titbengħel malajr, tinfaġar ta' spiss u riskju akbar ta' infezzjonijiet)
- Uġiġħ fis-sider
- Indeboliment fis-sens tax-xamm
- Tidnis tal-ġilda (tbengħil), uġiġħ u dgħufija fil-muskoli, ġogi juġġħuk
- Disturbi mestrwali
- Uġiġħ ta' ras, fwawar
- Livelli baxxi ta' sodju fir-riżultati ta' testijiet tad-demmi (jistgħu jikkawżaw telf tal-aptit, uġiġħ ta' ras, dardir (thossok ma tiflaħx), bughawwieġ u dgħufija fil-muskoli)

Fi studji kliniċi fejn Onsenal ittieded sa perjodu ta' 3 snin biex jiġi evitati polipi spontanji fil-musrana l-hoxra, ġew osservati l-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin (l-effetti sekondarji mmarkati b'asterisk kienu aktar komuni f'dawn l-istudji milli fl-istudji dwar l-artrite):

Effetti sekondarji Komuni Hafna (jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10):

- Pressjoni għolja tad-demmi*, dijarea*

Komuni

- Problemi fil-qalb: attakk tal-qalb*, angina (uġiġħ fis-sider)
- Problemi fl-istonku: dardir, qrusa fl-istonku, divertikulu (problema bl-istonku jew l-intestin li tista' tweggħek jew tinfetta), rimettar*, sindrome tal-imsaren irritabbli (tista' tinkludi wġiġħ fl-istonku, dijarea, indigestjoni, gass)
- Ġebel fil-kliewi (li jistgħu jwasslu għal uġiġħ fl-istonku jew fid-dahar, demmi fl-awrina), diffikultà biex tagħmel l-awrina, zieda fil-kreatinina (riżultat ta' test tad-demmi relatat mal-funzjoni tal-kliewi)
- Diffikultà biex tiegħu n-nifs
- Spażmi fil-muskoli
- Edema (żamma tal-ilma li tista' tikkawża nefha)
- Tkabbir jew infjammazzjoni fil-prostata, antiġen speċifiku għall-prostata (test tal-laboratorju)
- Infezzjonijiet ta' diversi tipi
- Zieda fil-piż

Mhux komuni

- Puplesija
- Angina instabbli (uġiġħ fis-sider), inkwiet bil-valvi tal-qalb, ir-ritmu, jew l-arterji koronarji, jew tkabbir fil-qalb
- Trombozi fil-vini fondi (embolu fis-sieq, li jista' jikkawża tbatija, nefha jew ħmura tal-qasba tas-sieq jew problemi tan-nifs), tbengħil
- Infezzjoni fl-istonku (li tista' tikkawża irritazzjoni u ulċeri tal-istonku u l-intestini), fsada mill-murliti, movimenti frekwenti tal-imsaren, ħniek infjammati jew bid-demmi/feriti fil-ħalq
- Ksur fir-riġlejn, ftuq jew infjammazzjoni tal-għeruq
- Hruq ta' Sant'Antnin, infezzjoni tal-ġilda, dermatite allergika (raxx xott li jieklok)
- Għawwiema jew emorraġija fl-ġhajnejn li tikkawża vista mċajpra jew mġarrqa, vertiġini minħabba inkwiet fil-widna ta' ġewwa, diffikultà biex titkellem
- Diffikultà biex torqod, urinazzjoni eċċessiva bil-lejl

- Għoqdiet xahmija fil-ġilda jew xi mkien ieħor, ċista (nefhiet mhux perikolużi fuq u madwar il-ġogi u l-għeruq fl-id jew fis-sieq)
- Fsada abnormali jew qawwija mill-vagina, mestrwazzjoni li twegġa', uġigh fis-sider, ċista fl-ovarju, sintomi tal-menopawsa
- Livelli għoljin ta' sodium jew emoglobina u livelli baxxi ta' ematokrit jew testosterone fir-riżultati ta' testijiet tad-demmi
- Tnaqqis fis-smigh
- Tibdil fl-ghadd tad-demmi

5. KIF TAĦZEN ONSENAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Taħzinx il-kapsuli tiegħek f'temperatura 'l fuq minn 30°C

Tihux il-kapsula wara d-'data ta' skadenza' li tidher fuq il-folja u l-kartuna. Jekk il-kapsuli tiegħek skadew, huđhom għand l-ispizjar tiegħek li jehles minnhom mingħajr periklu.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih ONSENAL

- Is-sustanza attiva hi celecoxib
- Is-sustanzi l-oħra huma gelatin, lactose monohydrate, sodium lauryl sulphate, povidone K30, croscarmellose sodium, magnesium stearate u l-aġent tal-kulur titanium dioxide E171.
- Il-linka ta' l-istampar fiha wkoll shellac, propylene glycol u iron oxide E172.

Id-dehra ta' ONSENAL u d-daqs tal-pakkett

Il-kapsuli huma bojod bin-numru '7767' u '200' immarkati b'linka kulur id-deheb. Onsenal huwa ppakkjat f'folji u fornut f'kaxxi ta' 10 jew 60 kapsula.

Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ir-Renju Unit

Manifattur

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Heinrich-Mack-Strasse 35
89257 Illertissen
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rapprezentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

Belgique / België / Belgien

Pfizer S.A. / N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Pfizer HCP Corporation

Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.

Тел.: +36-1-488-37-00

Česká republika

Pfizer s.r.o.

Тел.: +420-283-004-111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Тел. +356 212201 74

Danmark

Pfizer ApS

Тlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer BV

Тел: +31 (0)10 406 4301

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Тел: +49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS

Тlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Тел.: +372 6 405 328

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Тел: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.

Τηλ: +30 210 6785 800.

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o

Тел.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer S.A.

Тел: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Тел: +351 21 423 5500

France

Pfizer

Тél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer România S.R.L.

Тел: +40 21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Тел: +1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Тел.: + 386 1 52 11 400

Ísland

Vistor hf

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Тел.: + 421-2-5941 8500

Italia

Pfizer Italia S.r.l.

Тел: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh./Тел: +358 (0)9 43 00 40

Κύπρος

Geo. Pavlides & Araouzos Ltd.

Τηλ.: + 357 22 818087

Sverige

Pfizer AB

Тел: +46 (0)8 550-52000

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f'

Din il-medicina kienet awtorizzata taht “ċirkustanzi ta’ eċċezzjoni”.

Dan ifisser li minhabba li l-marda li qed tbat minnha hija rari kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompleta dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini (EMA) ser tirrevedi kull tip ta’ informazzjoni ġdida kull sena u dan il-fuljett ser jiġi aġġornat, skond il-bżonn.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta’ l-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Hemm ukoll *links* għal websites oħra dwar mard rari u kura.

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNHA

Onsenal 400 mg kapsuli iebsin celecoxib

Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina

- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bzonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek. TAGHTIHIEX lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-hsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tieghek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava, jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Onsenal u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu Onsenal
3. Kif għandek tiehu Onsenal
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħžen Onsenal
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU ONSENAL U GħALXIEX JINTUŻA

Onsenal jappartjeni għal grupp ta' medicini msejha inibituri ta' *cyclo-oxygenase-2* (COX-2). *Cyclo-oxygenase-2* hija enzima li tizdied f'siti ta' infjammazzjoni u f'ċelloli li jikbru b'mod mhux normali. Onsenal jahdem billi jinibixxi COX-2, li tali ċelloli tal-qsim huma sensitivi għaliha. Bħala konsegwenza ta' hekk dawn iċ-ċelloli imutu.

Onsenal jintuża biex inaqqas l-ammont ta' polipi gastro-intestinali f'pazjenti b'*Familial Adenomatous Polyposis* (FAP). Il-FAP hija disturb ereditarju li fih ir-rektum u l-kolon ikunu miksija b'hafna polipi li jistgħu jiżviluppaw kanċer kolorettali. Onsenal għandu jintuża flimkien mal-kura tas-soltu għal pazjenti b'FAP bħall-kirurgija u s-sorveljanza endoskopika.

2. QABEL MA TIEHU ONSENAL

Tihux Onsenal:

- jekk kellek reazzjoni allergika għal xi sustanza ta' Onsenal
- jekk kellek reazzjoni allergika għal grupp ta' medicini msejha "sulfonamidi". Dawn jinkludu ċerti antibijotiċi (Bactrim u Septra użati f'taħlita ta' sulfamethoxazole u trimethoprim), li jistgħu jintużaw għall-kura ta' l-infezzjonijiet
- jekk għandek ulċera fl-istonku jew duodenali, jew fsada fl-istonku jew fl-intestini
- jekk wara li hadt l-aspirina jew medicina oħra anti-infjammatorja kellek polipi nażali jew kongestjoni nażali akuta, jew xi reazzjoni allergika bħal raxx tal-ġilda li jġieghlek thokk, nefha, diffikultà biex tiehu n-nifs jew tharhir
- nisa li jistgħu jinqabdu tqal sakemm ma jkunux qegħdin jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni
- jekk qed tredda'
- jekk għandek infjammazzjoni tal-kolon (kolite ulċerattiva) jew ta' l-apparat intestinali (marda ta' Crohn)
- jekk għandek mard serju tal-fwied
- jekk għandek mard serju tal-kliewi
- jekk għandek insuffiċjenza tal-qalb, mard tal-qalb stabbilit u/jew mard ċerebrovaskulari, eż. jekk kellek attakk tal-qalb, puplesija, puplesija hafifa (TIA) jew imblokkar tal-vini u l-arterji

- għall-qalb jew il-mohh
- jekk għamilt operazzjoni biex jitnehhew jew jiġu *bypassed* l-imblokki;
- jew jekk għandek jew kellek problemi biċ-ċirkolazzjoni tad-demem (mard ta' l-arterji periferali) jew jekk għamilt operazzjoni fl-arterji ta' riġlejk

Oqghod attent hafna b'Onsenal:

- Xi nies ikollhom bżonn kura speċjali mit-tobba tagħhom meta jieħdu Onsenal. Kun żgur li t-tabib tiegħek ikun jaf qabel ma tibda tieħu Onsenal:
- jekk għandek kondizzjonijiet li jżidu r-riskju tiegħek ta' mard tal-qalb bħal pressjoni għolja tad-demem, dijabete, kolesterol għoli jew tpejje, inti għandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek jekk Onsenal hux tajjeb għalik
- jekk kellek ulċera fl-istonku jew duwodenali (intestinali) jew fsada fl-istonku jew fl-intestin
- jekk qalbek, il-fwied, jew il-kliewi tiegħek mhumieq jahdmu sewwa, it-tabib tiegħek għandu mnejn ikun irid iżomm kontroll regolari fuqek
- jekk għandek żamma ta' fluwidu (bħal għekiesi jew saqajn minfuħin)
- jekk inti deidratat/a, pereżempju b'mard jew dijarea jew jekk qed tieħu kura diuretika (pilloli ta' l-ilma)
- jekk kellek reazzjoni allergika serja jew reazzjoni serja tal-ġilda għal xi mediċini
- jekk qed tieħu aċidu aċetilsaliċiliku
- jekk qed tieħu antikoagulanti
- jekk għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor
- jekk qed tiġi kkurat/a għal infezzjoni, minhabba li Onsenal jista' jaħbi deni li jkun sintomu ta' infezzjoni
- jekk għandek iżjed minn 65 sena, it-tabib tiegħek għandu mnejn ikun irid iżomm kontroll regolari fuqek

Bħal kull mediċina anti-infjammatorja, mhux steroidi oħra (NSAIDs; eż. ibuprofen jew diclofenac), din il-mediċina tista' twassal għal żieda fil-pressjoni tad-demem, u għalhekk it-tabib tiegħek jista' jistaqsi biex jimmonitorja l-pressjoni tad-demem tiegħek fuq bażi regolari.

Konsum ta' mediċini oħra:

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu jew hadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

Qabel ma tibda tieħu Onsenal kun żgur li t-tabib tiegħek jaf jekk qed tieħu:

- Inibituri ACE jew antagonisti tar-reċettur ta' angiotensin II (użati għall-pressjoni għolja tad-demem u insuffiċjenza tal-qalb)
- Cyclosporin u tacrolimus (użati għat-trażżin tas-sistema immunitarja eż. wara trapjanti)
- Dextromethorphan (użat bħala antitussiv f'mistura tas-soghla)
- Diuretici (użati għall-kura taż-żamma ta' fluwidu)
- Fluconazole (użat għall-kura ta' infezzjonijiet fungali)
- Lithium (użat għall-kura tad-depressjoni)
- Rifampicin (użat għall-kura ta' infezzjonijiet batterici)
- Warfarin (użat biex jimpedixxi t-tagħqid tad-demem) jew antikoagulanti oħra
- Mediċini oħra għall-kura tad-depressjoni, problemi ta' l-irqad, pressjoni għolja tad-demem jew taħbit tal-qalb irregolari
- Newroleptici (użati għat-trattament ta' xi disturbi mentali)
- Methotrexate (użat għall-kura tal-artrite reumatika, il-psorjasi u l-lewkimja)
- Carbamazepine (użat għall-kura tal-epilessija/aċċessjonijiet u xi forom ta' uġiħ jew depressjoni)
- Barbiturati (użati għall-kura tal-epilessija/aċċessjonijiet u xi disturbi tal-irqad)

Onsenal jista' jittieħed ma' doża baxxa ta' acetylsalicylic acid (aspirina). Itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu dawn iż-żewġ mediċini flimkien.

Meta tiehu ONSENAL ma' l-ikel u max-xorb

Onsenal jista' jittiehed ma' l-ikel jew fuq stonku vojt.

Tqala u treddigh

M'ghandekx tiehu Onsenal jekk inti tqila jew jekk hu possibbli li tohrog tqila.

M'ghandekx tiehu Onsenal jekk qed tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thossok stordut/a jew ghajjen/a wara li tiehu Onsenal, issuqx jew tuza makkinarju sakemm terga' thossok normali.

Taghrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Onsenal:

Onsenal fih il-lactose (tip ta' zokkor). Jekk it-tabib tieghek qallek li ghandek intolleranza ghal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel tiehu dan il-prodott medicinali.

3. KIF GHANDEK TIEHU ONSENAL

Dejjem ghandek tiehu Onsenal skond il-parir tat-tabib. Dejjem ghandek taaccerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju. Id-doza li s-soltu tinghata hija 400 mg darbtejn kuljum. Generalment ser tiehu zewg kapsuli ta 200 mg darbtejn kuljum.

Id-doza massima rakkomandata tal-gurnata hi 800 mg.

Jekk tiehu aktar ONSENAL milli suppost:

Jekk bi zball tiehu kapsuli zejda, ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek mill-aktar fis.

Jekk tinsa tiehu ONSENAL:

M'ghandekx tiehu doza doppja biex tpatti ghal kull doza li tkun insejt tiehu.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina ohra, ONSENAL jista' jkollu effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava, jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumie x imsemmijin f'dan il-fulett, ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

L-effetti sekondarji imsemmija hawn isfel kienu osservati f'pazjenti bl-artrite li hadu medicini bl-istess sustanza attiva bhal Onsenal:

Ieqaf hu l-kapsuli u ghid lit-tabib tieghek immedjatament

Jekk ghandek reazzjoni allergika bhal raxx fil-gilda, nefha tal-wicc, tharhir jew diffikulta biex tiehu n-nifs

Jekk ghandek problemi fil-qalb bhal ughigh f'sidrek

Jekk ghandek insufficjenza tal-fwied (is-sintomi jistghu jinkludu dardir (thossok ma tiflahx), dijarea, suffejra (il-gilda jew l-abjad ta' ghajnejk jidhru sofor)

Jekk ghandek infafet jew qed titqaxxarlek il-gilda

Jekk ghandek ughigh qawwi fl-istonku jew xi sinjali ta' fsada fl-istonku jew fl-intestini, jekk tipporga iswed jew imtebba' bid-demm jew qed tirremetti d-demm

Effetti sekondarji komuni li jistghu jaffettwaw izjed minn persuna minn kull 100, huma elenkati hawn taht

- Akkumulazzjoni ta' fluwidu b'ghekiesi, saqajn u/jew idejn minfuhin
- Infezzjonijiet urinarj

- Sinożite (infjammazzjoni tas-sinus, infezzjoni tas-sinus, sinus imblukkati jew juġġu), imnieher imblukkat jew iqattar, uġigh fil-grizmejn, sogħla, irjihat, sintomi bħall-influenza
- Sturdament, diffikultà biex torqod
- Uġigh fl-istonku, dijarea, indigestjoni, gass
- Raxx, ħakk
- Ebusija fil-muskoli
- Tahżin ta' allergiji ezistenti

Effetti sekondarji mhux komuni li jistghu jaffettwaw iżjed minn persuna minn kull 1000, huma elenkati hawn taht

- Insuffiċjenza tal-qalb, palpitazzjonijiet (konxju tat-tahbita ta' qalbek), tahbita tal-qalb mghagħġla
- Tahżin ta' pressjoni tad-demmm għolja ezistenti
- Abnormalitajiet f'testijiet tad-demmm relatati mal-fwied
- Abnormalitajiet f'testijiet tad-demmm relatati mal-kliewi
- Anemija (bidliet fiċ-ċelloli homor tad-demmm li jistghu jikkawżaw gheja u qtugħ ta' nifs)
- Ansjetà, depressjoni, gheja, nġhas, sensazzjonijiet ta' tmemnim (tingiż)
- Livelli għoljin ta' potassium fir-riżultati ta' testijiet tad-demmm (jistghu jikkawżaw dardir (thossok ma tiflahx), gheja, dgħufija fil-muskoli jew palpitazzjonijiet)
- Indeboliment fil-vista jew vista mċajpra, żarżir fil-widnejn, uġigh u feriti fil-halq
- Stitikezza, tifwiq, infjammazzjoni fl-istonku (indigestjoni, uġigh fl-istonku jew rimettar), tahżin tal-infjammazzjoni fl-istonku jew fl-intestini
- Bughawwieġ fis-saqajn
- Raxx jieklok (horriqija)

Effetti sekondarji rari li jistghu jaffettwaw iżjed minn persuna minn kull 10,000, huma elenkati hawn taht:

- Ulċeri (fsada) fl-istonku, fil-gerżuma jew fl-intestini, jew ftuq tal-intestini (jista' jikkawża wġigh fl-istonku, deni, dardir, rimettar, imblokk intestinali), ippurgar skur jew iswed, infjammazzjoni tal-gerżuma (tista' tikkawża diffikultà biex tibra'), infjammazzjoni tal-frixa (tista' twassal għal uġigh fl-istonku)
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelloli bojod tad-demmm (li jghinu biex jipproteġu lill-ġisem mill-infezzjonijiet) u ta' plejtlits tad-demmm (ċans akbar ta' fsada jew tbengi)
- Diffikultà biex tikkoordina l-movimenti tal-muskoli
- Thossok konfuż, bidliet fil-mod kif itieghmu l-affarijiet
- Sensittività akbar għad-dawl
- Telf tax-xagħar

Ġew irrappurtati reazzjonijiet addizzjonali mill-użu proprju tas-sustanza attiva ta' Onsenal (fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq). Il-frekwenzi ta' dawn ir-reazzjonijiet huma diffiċli biex jiġu stabbiliti iżda ġeneralment huma kkunsidrati rari ħafna (jaffettwaw inqas minn persuna waħda minn kull 10,000)

- Fsada fil-moħħ li tikkawża l-mewt
- Reazzjonijiet allergiċi serji (fosthom xokk anafilattiku li jista' jkun fatali) li jistghu jikkawżaw raxx tal-ġilda, nefha tal-wieċ, ix-xufftejn, il-halq, l-ilsien jew il-gerżuma, tharhir jew diffikultà biex tiehu n-nifs; diffikultà biex tibra'
- Fsada tal-istonku jew tal-intestini (tista' twassal għal ippurgar jew rimettar bid-demmm), infjammazzjoni tal-intestini jew tal-musrana l-hoxra, dardir (thossok ma tiflahx)
- Kundizzjonijiet serji tal-ġilda bħas-sindrome ta' Stevens-Johnson, dermatite esfoljattiva u nekrolisi epidermika tossika (tista' tikkawża raxx, infafet jew tqaxxir tal-ġilda)
- Insuffiċjenza tal-fwied, ħsara fil-fwied u infjammazzjoni serja fil-fwied (kultant fatali jew li tehtieg trapjant tal-fwied). Is-sintomi jistghu jinkludu dardir (thossok ma tiflahx), dijarea, suffejra, tidnis isfar tal-ġilda jew tal-ġhajnejn, awrina skura, ippurgar ċar, tinfasad malajr, ħakk jew keshha
- Problemi fil-kliewi (insuffiċjenza possibbli tal-kliewi, infjammazzjoni tal-kliewi)
- Embolu tad-demmm fil-vini tal-pulmun. Sintomi jistghu jinkludu qtugħ ta' nifs f'daqqa, uġigh

- qawwi meta tiehu n-nifs il-ġewwa jew in-nifs il-barra.
- Tahbita tal-qalb irregolari
- Meningite (infjammazzjoni tal-membrana madwar il-moħħ u l-korda spinali)
- Allucinazzjonijiet
- Tahzin tal-epilessija (aċċessjonijiet li jistgħu jkunu aktar frekwenti u/jew serji)
- Vini u arterji infjammati (jistgħu jikkawżaw deni, uġigh, tbajja' vjola fuq il-ġilda)
- Imblokk ta' arterja jew vina fl-ġhajj li jwassal għat-telf parzjali jew komplet tal-vista, konguntivite, infezzjoni fl-ġhajj (ġhajj roża), fsada fl-ġhajj
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelloli ħomor u bojod tad-demmi u tal-plejtlits (jista' jikkawża għeja, titbenġel malajr, tinfaġar ta' spiss u riskju akbar ta' infezzjonijiet)
- Uġigh fis-sider
- Indeboliment fis-sens tax-xamm
- Tidnis tal-ġilda (tbengil), uġigh u dgħufija fil-muskoli, ġogi juġġhuk
- Disturbi mestrwali
- Uġigh ta' ras, fwawar
- Livelli baxxi ta' sodju fir-riżultati ta' testijiet tad-demmi (jistgħu jikkawżaw telf tal-aptit, uġigh ta' ras, dardir (thossok ma tflahx), bughawwieġ u dgħufija fil-muskoli)

Fi studji kliniċi fejn Onsenal ittieded sa perjodu ta' 3 snin biex jiġu evitati polipi spontanji fil-musrana l-hoxra, ġew osservati l-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin (l-effetti sekondarji mmarkati b'asterisk kienu aktar komuni f'dawn l-istudji milli fl-istudji dwar l-artrite):

Effetti sekondarji Komuni Hafna (jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10):

- Pressjoni għolja tad-demmi*, dijarea*

Komuni

- Problemi fil-qalb: attakk tal-qalb*, angina (uġigh fis-sider)
- Problemi fl-istonku: dardir, qrusa fl-istonku, divertikulu (problema bl-istonku jew l-intestin li tista' twegġġhek jew tinfetta), rimettar*, sindrome tal-imsaren irritabbli (tista' tinkludi wġigh fl-istonku, dijarea, indigestjoni, gass)
- Ġebel fil-kliewi (li jistgħu jwasslu għal uġigh fl-istonku jew fid-dahar, demmi fl-awrina), diffikultà biex tagħmel l-awrina, zieda fil-kreatinina (riżultat ta' test tad-demmi relatat mal-funzjoni tal-kliewi)
- Diffikultà biex tiehu n-nifs
- Spażmi fil-muskoli
- Edema (żamma tal-ilma li tista' tikkawża nefha)
- Tkabbir jew infjammazzjoni fil-prostata, antigen speċifiku għall-prostata (test tal-laboratorju)
- Infezzjonijiet ta' diversi tipi
- Zieda fil-piż

Mhux komuni

- Puplesija
- Angina instabbli (uġigh fis-sider), inkwiet bil-valvi tal-qalb, ir-ritmu, jew l-arterji koronarji, jew tkabbir fil-qalb
- Trombozi fil-vini fondi (embolu fis-sieq, li jista' jikkawża tbatija, nefha jew hmura tal-qasba tas-sieq jew problemi tan-nifs), tbengil
- Infezzjoni fl-istonku (li tista' tikkawża irritazzjoni u ulċeri tal-istonku u l-intestini), fsada mill-murliti, movimenti frekwenti tal-imsaren, ħniek infjammati jew bid-demmi/feriti fil-ħalq
- Ksur fir-riglejn, ftuq jew infjammazzjoni tal-għeruq
- Ħruq ta' Sant'Antnin, infezzjoni tal-ġilda, dermatite allergika (raxx xott li jieklok)
- Għawwiema jew emorraġija fl-ġhajnejn li tikkawża vista mċajpra jew mgħarrqa, vertiġini minhabba inkwiet fil-widna ta' ġewwa, diffikultà biex titkellem
- Diffikultà biex torqod, urinazzjoni eċċessiva billejl
- Għoqdiet xahmija fil-ġilda jew xi mkien ieħor, ċista (nefħiet mhux perikolużi fuq u madwar il-ġogi u l-għeruq fl-id jew fis-sieq)

- Fsada abnormali jew qawwija mill-vagina, mestrwazzjoni li twegġa', uġigh fis-sider, ċista fl-ovarju, sintomi tal-menopawsa
- Livelli għoljin ta' sodium jew emoglobina u livelli baxxi ta' ematokrit jew testosterone fir-riżultati ta' testijiet tad-demmi
- Tnaqqis fis-smigh

5. KIF TAHŻEN ONSENAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Taħżinx il-kapsuli tiegħek f'temperatura 'l fuq minn 30°C

Tihux il-kapsula wara d-'data ta' skadenza' li tidher fuq il-folja u l-kartuna. Jekk il-kapsuli tiegħek skadew, huwa għand l-ispiżjar tiegħek li jehles minnhom mingħajr periklu.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih ONSENAL

- Is-sustanza attiva hi celecoxib
- Is-sustanzi l-oħra huma gelatin, lactose monohydrate, sodium lauryl sulphate, povidone K30, croscarmellose sodium, magnesium stearate u l-aġent tal-kulur titanium dioxide E171.
- Il-linka ta' l-istampar fiha wkoll shellac, propylene glycol u iron oxide E172.

Id-dehra ta' ONSENAL u d-daqs tal-pakkett

Il-kapsuli huma bojod bin-numru '7767' u '400' immarkati b'linka kulur id-deheb. Onsenal huwa ppakkjat f'folji u forniet f'kaxxi ta' 10 jew 60 kapsula.

Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ir-Renju Unit

Manifattur

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Heinrich-Mack-Strasse 35
89257 Illertissen
Il-Germanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

Belgique / België / Belgien

Pfizer S.A. / N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Pfizer HCP Corporation

Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.

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

Česká republika

Pfizer s.r.o.

Tel.: +420-283-004-111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel. +356 212201 74

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer BV

Tel: +31 (0)10 406 4301

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel.: +372 6 405 328

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.

Τηλ: +30 210 6785 800.

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o

Tel: +48 22 335 61 00

España

Pfizer S.A.

Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel.: + 386 1 52 11 400

Ísland

Vistor hf

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel.: + 421-2-5941 8500

Italia

Pfizer Italia S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Κύπρος

Geo. Pavlides & Araouzos Ltd.

Τηλ.: + 357 22 818087

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550-52000

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f '

Din il-medicina kienet awtorizzata taht "ċirkustanzi ta' eċċezzjoni".

Dan ifisser li minhabba li l-marda li qed tbat minnha hija rari kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompleta dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini (EMA) ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida kull sena u dan il-fuljett ser jiġi aġġornat, skond il-bżonn.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Hemm ukoll *links* għal websites ohra dwar mard rari u kura.

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati