

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Onsenal 200 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 200 mg celekoksybu.
Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna 49,8 mg
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

Białe, nieprzezroczyste kapsułki z dwoma złotymi paskami oraz oznakowaniem 7767 i 200.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Onsenal jest stosowany w celu zmniejszenia liczby polipów gruczolakowatych jelita u pacjentów z rodzinną polipowatością gruczolakowatą (ang. *familial adenomatous polyposis* - FAP), jako leczenie wspomagające zabieg chirurgiczny oraz dalszy nadzór endoskopowy (patrz punkt 4.4).

Nie wykazano wpływu zmniejszenia liczby polipów osiągniętego w wyniku stosowania leku Onsenal na ryzyko rozwoju raka jelita grubego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Zalecaną dawką doustną są dwie kapsułki 200 mg przyjmowane dwa razy na dobę wraz z posiłkiem (patrz punkt 5.2).

W trakcie leczenia celekoksybem pacjent powinien być objęty opieką medyczną typową dla chorych z FAP. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 800 mg.

Niewydolność wątroby: U pacjentów z umiarkowaną nasiloną niewydolnością wątroby (stężenie albumin w surowicy 25-35 g/l) zalecaną dawkę dobową celekoksybu należy zmniejszyć o 50% (patrz punkty 4.3 i 5.2). Należy zachować ostrożność, ponieważ brak danych dotyczących stosowania u tych pacjentów dawek przekraczających 200 mg.

Niewydolność nerek: Doświadczenie ze stosowaniem celekoksybu u pacjentów z lekką do umiarkowaną nasiloną niewydolnością nerek jest ograniczone, dlatego w takich przypadkach należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież: Doświadczenie w stosowaniu celekoksybu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat z FAP (ang. *familial adenomatous polyposis* – rodzinna polipowatość gruczolakowata) ogranicza się do jednego badania pilotażowego, prowadzonego w bardzo małej populacji, w którym pacjenci otrzymywali celekoksyb w dawkach do 16 mg/kg na dobę, co odpowiada zalecanej u dorosłych z FAP dawce 800 mg na dobę (patrz punkt 5.1).

Pacjenci wolno metabolizujący z udziałem cytochromu CYP2C9: Należy zachować ostrożność podczas podawania celekoksybu u pacjentów, u których stwierdzono lub u których podejrzewa się wolny metabolizm z udziałem cytochromu CYP2C9 na podstawie badań genetycznych wywiadu/wcześniejszego stosowania innych substratów CYP2C9, ze względu na zwiększone ryzyko występowania działań niepożądanych zależnych od dawki.

U pacjentów posiadających allele CYP2C9*3, a w szczególności pacjentów będących homozygotami o genotypie CYP2C9*3*3 stężenie celekoksylu w osoczu może być wyższe i może wykroczyć poza wartości, dla których bezpieczeństwo oszacowano na podstawie danych z badań klinicznych. Dlatego w przypadku leczenia pacjentów z FAP należy starannie rozważyć ryzyko dużego całkowitego wpływu celekoksylu na organizm u osób wolno metabolizujących.

Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od zmniejszonej dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku: Dawka leku u osób w podeszłym wieku z FAP nie została ustalona. Należy zachować szczególną ostrożność u chorych należących do tej grupy wiekowej (patrz punkt 5.2).

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych (patrz punkt 6.1).
- Stwierdzona nadwrażliwość na sulfonamidy.
- Czynna choroba wrzodowa lub krwawienie z przewodu pokarmowego.
- Astma, ostre zapalenie błony śluzowej nosa, polipy nosa, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka lub inne reakcje alergiczne występujące po zażyciu kwasu acetylosalicylowego lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w tym selektywnych inhibitorów COX-2 (cyklooksygenazy-2).
- Okres ciąży i stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkty 4.5, 4.6 i 5.3).
- Okres karmienia piersią (patrz punkty 4.6 i 5.3)
- Ciężka niewydolność wątroby (stężenie albumin w surowicy < 25 g/l lub wynik w skali Child-Pugh ≥ 10) (Stopień C).
- Niewydolność nerek z oznaczonym klirensiem kreatyniny < 30 ml/min.
- Choroba zapalna jelit.
- Zastoinowa niewydolność serca (NYHA II-IV).
- Rozpoznana choroba niedokrwienna serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie celekoksylem pacjentów z FAP badano przez okres do 6 miesięcy i nie wykazano zmniejszenia ryzyka występowania raka przewodu pokarmowego lub innego rodzaju nowotworu, ani zredukowania konieczności leczenia operacyjnego. Z tego względu u pacjentów leczonych celekoksylem nie należy zmieniać postępowania medycznego typowego dla chorych z FAP. Nie powinno się, w szczególności, zmniejszać częstości kontroli endoskopowych ani opóźniać leczenia operacyjnego FAP.

Zaburzenia żołądka i jelit

Podczas leczenia celekoksylem opisywano przypadki powikłań ze strony przewodu pokarmowego (perforacje, owrzodzenia lub krwawienia), niektóre z nich zakończone zgonem pacjenta.

Należy zachować ostrożność, szczególnie u pacjentów obciążonych ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego po zastosowaniu NLPZ: osoby w podeszłym wieku, pacjenci stosujący jednocześnie inne NLPZ lub kwas acetylosalicylowy lub pacjenci z owrzodzeniem lub krwawieniem z przewodu pokarmowego w wywiadzie. W długoterminowych badaniach klinicznych nie wykazano znaczącej różnicy pod względem bezpieczeństwa dla przewodu pokarmowego pomiędzy stosowaniem selektywnych inhibitorów COX-2 + kwas acetylosalicylowy w porównaniu z NLPZ + kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 5.1).

Należy unikać jednoczesnego podawania celekoksylu i nieaspirynowych leków z grupy NLPZ.

Jednoczesne stosowanie celekoksylu i kwasu acetylosalicylowego (nawet w małych dawkach) powoduje dalszy wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego (owrzodzenia przewodu pokarmowego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe).

U pacjentów z FAP, u których wytworzono zespolenie krętniczo-odbytnicze lub zespolenie jelita krętego z kieszenią odbytu, może dojść do powstania owrzodzeń w zespoleniu. W razie powstania takich owrzodzeń, u pacjentów nie należy stosować jednoczesnego leczenia antykoagulantami lub kwasem acetylosalicylowym.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego lub zaburzenia serca i naczyń

W długotrwałym, kontrolowanym placebo badaniu stwierdzono podwyższoną częstość występowania ciężkich działań niepożądanych ze strony układu krążenia, głównie zawału serca, u osób z rzadko występującymi polipami gruczolakowatymi jelita, leczonych celekoksylem w dawkach 200 mg dwa razy na dobę i 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu do placebo (patrz punkt 5.1).

Ze względu na większe ryzyko wystąpienia zaburzeń ze strony układu krążenia w przypadku stosowania dawki 400 mg dwa razy na dobę w badaniu APC (patrz punkt 5.1), pacjenci z FAP stosujący celekoksyl powinni poddać się okresowym badaniom, aby uniknąć niepotrzebnego narażenia pacjentów z FAP, u których celekoksyl nie jest skuteczny (patrz punkt 4.2, 4.3, 4.8 i 5.1).

Pacjenci, u których istnieje istotne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu krążenia (np. z nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, osoby palące) mogą być leczeni celekoksylem jedynie po gruntownym rozważeniu celowości takiej terapii (patrz punkt 5.1).

Selektywne inhibitory COX-2 nie mogą być stosowane jako substytut kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce chorób zakrzepowo-zatorowych układu krążenia, ponieważ nie mają działania przeciwplateletowego. Z tego względu nie należy przerywać leczenia przeciwplateletowego (patrz punkt 5.1).

Podobnie jak w przypadku innych preparatów hamujących syntezę prostaglandyn, u pacjentów przyjmujących celekoksyl może dojść do zatrzymania płynów i powstania obrzęków. Dlatego należy zachować ostrożność stosując celekoksyl u pacjentów z niewydolnością serca, dysfunkcją lewej komory i nadciśnieniem w wywiadzie oraz u tych, u których uprzednio występowały obrzęki z jakiegokolwiek innej przyczyny, ponieważ zahamowanie wytwarzania prostaglandyn może powodować pogorszenie czynności nerek i zatrzymywanie płynów. Zachowanie ostrożności jest także wskazane u pacjentów przyjmujących leki moczopędne lub u tych, którzy z innych powodów mają zwiększone ryzyko wystąpienia hipowolemii.

Podobnie jak wszystkie leki z grupy NLPZ, celekoksyl może prowadzić do wystąpienia nadciśnienia tętniczego lub nasilenia istniejącego nadciśnienia, co w obu przypadkach może przyczyniać się do większej częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych. W związku z tym należy dokładnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi po rozpoczęciu stosowania celekoksylu oraz w trakcie trwania leczenia.

U pacjentów w wieku podeszłym z lekko lub umiarkowanie nasiloną niewydolnością serca wymagającą leczenia, konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności oraz obserwacja po zakończeniu leczenia. Występowanie zaburzeń czynności nerek lub wątroby oraz w szczególności zaburzenia czynności serca jest bardziej prawdopodobne u pacjentów w podeszłym wieku, w związku z czym należy ich odpowiednio monitorować medycznie.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Leki z grupy NLPZ, w tym celekoksyl, mogą być toksyczne dla nerek. Badania kliniczne z celekoksylem wykazały działania na nerki podobne do tych, które obserwowano po podaniu leków z grupy NLPZ stosowanych w grupie kontrolnej. Do grupy największego ryzyka wystąpienia działania toksycznego dla nerek należą pacjenci z niewydolnością nerek, niewydolnością serca, zaburzeniem czynności wątroby oraz pacjenci w podeszłym wieku. Pacjentów z tych grup należy dokładnie monitorować podczas leczenia celekoksylem.

Doświadczenie ze stosowaniem celekoksylu u pacjentów z lekko lub umiarkowanie nasiloną niewydolnością wątroby lub nerek jest ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność stosując lek u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Jeżeli podczas leczenia wystąpi pogorszenie czynności opisanych powyżej układów/narządów, należy podjąć właściwe postępowanie lecznicze i rozważyć przerwanie leczenia celekoksylu.

Reakcje skórne

Bardzo rzadko zgłaszano ciężkie, niektóre zakończone zgonem pacjenta objawy skórne obejmujące: złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, martwicę toksyczno-rozpływną naskórka, w związku z przyjmowaniem celekoksylu (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia tych działań jest prawdopodobnie największe na początku terapii; większość powikłań notowano w ciągu pierwszego miesiąca leczenia.

U pacjentów przyjmujących celekoksyl obserwowano objawy ciężkiej nadwrażliwości (reakcję anafilaktyczną, obrzęk naczynioruchowy) (patrz punkt 4.8). U pacjentów z nadwrażliwością na sulfonamidy lub inne leki w wywiadzie może występować większe ryzyko wystąpienia ciężkich objawów skórnych lub reakcji uczuleniowej (patrz punkt 4.3). Należy przerwać stosowanie celekoksylu w wypadku wystąpienia pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości.

Inne

Należy zachować ostrożność u pacjentów wolno metabolizujący z udziałem cytochromu CYP2C9 (patrz punkt 5.2).

Celekoksyl może maskować gorączkę i inne objawy stanu zapalnego.

Opisywano przypadki poważnych krwotoków u pacjentów przyjmujących jednocześnie warfarynę. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego zastosowania celekoksylu i warfaryny lub innych doustnych leków przeciwzakrzepowych (patrz punkt 4.5).

Produkt Onsenal 200 mg kapsułki, zawiera laktozę (49,8 mg). Pacjenci, u których występują rzadkie dziedziczne zespoły nietolerancji galaktozy, niedobór laktazy typu Lappa lub nieprawidłowe wchłanianie glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego preparatu.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Większość badań dotyczących interakcji przeprowadzono podając 200 mg celekoksylu, dwa razy na dobę (tj. dawkę stosowaną w chorobie zwyrodnieniowej stawów i reumatoidalnym zapaleniu stawów). Nie można wykluczyć silniejszego działania dawki 400 mg stosowanej dwa razy na dobę.

U pacjentów przyjmujących warfarynę lub inne leki przeciwzakrzepowe należy monitorować czynność układu krzepnięcia, zwłaszcza w ciągu pierwszych dni po rozpoczęciu terapii lub zmianie dawkowania celekoksylu, gdyż występuje u nich zwiększone ryzyko krwawień. Dlatego u pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwzakrzepowe należy dokładnie monitorować czas protrombinowy. Opisywano przypadki krwawień związanych z wydłużeniem czasu protrombinowego u pacjentów (głównie w podeszłym wieku) ze schorzeniami reumatoidalnymi, przyjmujących jednocześnie warfarynę i celekoksyl. Niektóre z nich były zakończone śmiercią (patrz punkt 4.4).

NLPZ mogą zmniejszać skuteczność leków moczopędnych i przeciw nadciśnieniu. Związane z tymi lekami ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, która jest na ogół odwracalna, może być podwyższone u niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. odwodnionych lub w podeszłym wieku) podczas stosowania inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II w skojarzeniu z NLPZ, w tym z celekoksylu. Dlatego leczenie skojarzone należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, należy pamiętać o kontrolowaniu czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a następnie okresowo powtarzać badania.

W badaniu klinicznym trwającym 28 dni z udziałem pacjentów z nadciśnieniem I i II stopnia kontrolowanym przez podawanie lizynoprylu, stosowanie celekoksylu w dawce 200 mg dwa razy na dobę nie powodowało klinicznie znaczącego podwyższenia średniego dziennego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oznaczanego za pomocą 24-godzinnej ambulatoryjnego kontrolowania ciśnienia tętniczego krwi. Spośród pacjentów przyjmujących celekoksyl w dawce 200 mg dwa razy na dobę, 48% uznano za nieodpowiadających na leczenie lizynoprylem podczas końcowej wizyty klinicznej (na podstawie ciśnienia rozkurczowego mierzonego na przegubie dłoni > 90 mmHg lub ciśnienia rozkurczowego mierzonego na przegubie dłoni > 10% w porównaniu ze stanem początkowym) w porównaniu do 27% pacjentów przyjmujących placebo; powyższa różnica była statystycznie istotna.

Sugeruje się, że jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ i pochodnych cyklosporyny D lub takrolimusu może zwiększać nefrotoksyczne działanie cyklosporyny i takrolimusu. Należy monitorować czynność nerek w przypadku jednoczesnego stosowania celekoksylu i któregośkolwiek z tych leków.

Celekoksyl może być podawany razem z małą dawką kwasu acetylosalicylowego, nie może być jednak stosowany zamiast kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce chorób układu krążenia. Wykazano, że tak jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, podczas stosowania celekoksylu w skojarzeniu z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego ryzyko wystąpienia owrzodzeń przewodu pokarmowego lub innych powikłań ze strony przewodu pokarmowego jest większe niż podczas stosowania celekoksylu w monoterapii (patrz punkt 5.1).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ celekoksylu na inne leki

Celekoksyl jest słabym inhibitorem CYP2D6. Podczas leczenia celekoksylem średnie stężenia w surowicy substratu CYP2D6 – dekskloretorfanu, wzrosły o około 136%. Stężenia w surowicy leków, które są substratami tego enzymu, mogą zwiększać się podczas jednoczesnego stosowania celekoksylu. Do leków metabolizowanych przez CYP2D6 należą między innymi leki przecidepresyjne (trójcykliczne i inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny), neuroleptyki i leki antyarytmiczne. Może zaistnieć konieczność zmniejszenia indywidualnie dobieranej dawki substratów CYP2D6 o wąskim przedziale terapeutycznym po rozpoczęciu leczenia celekoksylem lub zwiększenia jej po zakończeniu terapii celekoksylem.

W badaniach *in vitro* wykazano pewną zdolność celekoksylu do hamowania metabolizmu katalizowanego przez CYP2C19. Kliniczne znaczenie tych wyników *in vitro* nie jest znane. Przykładami leków metabolizowanych przez CYP2C19 są diazepam, cytalopram i imipramina.

W badaniu interakcji celekoksyl nie wpływał w sposób klinicznie istotny na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (1 mg noretysteronu / 35 mcg etynyloestradiolu).

Celekoksyl nie wpływa na farmakokinetykę tolbutamidu (substratu CYP2C9) lub glibenklamidu w stopniu istotnym klinicznie.

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów celekoksyl nie wpływał w sposób statystycznie istotny na farmakokinetykę (klirens osoczowy lub nerkowy) metotreksatu (w dawkach stosowanych w chorobach reumatologicznych). Należy jednak rozważyć kontrolowanie toksyczności związanej ze stosowaniem metotreksatu w przypadku jednoczesnego podawania obydwu leków.

U zdrowych osób jednoczesne stosowanie 200 mg celekoksylu dwa razy na dobę z 450 mg litu dwa razy na dobę powodowało średnie zwiększenie C_{max} litu o 16% i AUC litu o 18%. Dlatego należy ściśle obserwować pacjentów przyjmujących związki litu, podczas rozpoczynania lub odstawiania leczenia celekoksylem.

Wpływ innych leków na celekoksyb

U pacjentów, u których stwierdzono wolny metabolizm z udziałem cytochromu CYP2C9 oraz zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na celekoksyb, jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP2C9 (np. flukonazol, amiodaron) mogłoby powodować dalsze zwiększenie ekspozycji na celekoksyb. Należy unikać powyższych skojarzeń leków u pacjentów, u których stwierdzono wolny metabolizm z udziałem cytochromu CYP2C9 (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Ponieważ celekoksyb jest metabolizowany głównie przez CYP2C9, należy zmniejszyć o połowę jego dawkę u pacjentów otrzymujących flukonazol. Jednoczesne zastosowanie pojedynczej dawki 200 mg celekoksylu i 200 mg raz na dobę flukonazolu, który jest silnym inhibitorem CYP2C9, powodowało średnie zwiększenie C_{max} celekoksylu o 60% i AUC o 130% (nie przeprowadzono analogicznych badań z użyciem amiodaronu lub innych znanych inhibitorów CYP2C9).

Jednoczesne stosowanie induktorów CYP2C9, takich jak ryfampicyna, karbamazepina i barbiturany, może zmniejszać stężenia celekoksylu w surowicy.

4.6. Ciąża i laktacja

Nie ma danych klinicznych dotyczących przebiegu ciąży u kobiet poddanych działaniu celekoksylu. W badaniach na zwierzętach (szczury i króliki) wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkty 4.3 i 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Celekoksyb, tak jak inne leki hamujące syntezę prostaglandyn, może wywoływać atonię macicy i przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego w ostatnim trymestrze ciąży.

Stosowanie celekoksylu jest przeciwwskazane w okresie ciąży i u kobiet, które mogą zajść w ciążę, jeżeli nie stosują one skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkt 4.3).

Jeśli kobieta zajdzie w ciążę w czasie leczenia, należy przerwać podawanie celekoksylu.

Celekoksyb przenika do mleka karmiących szczurów w stężeniach podobnych do stężeń leku w osoczu.

Podawanie celekoksylu niewielkiej liczbie kobiet karmiących piersią wykazywało bardzo powolne przenikanie celekoksylu do mleka karmiącej matki. Celekoksyb jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Pacjenci, u których podczas leczenia celekoksylem występują zawroty głowy lub senność, powinni jednak powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz uporządkowane według częstości występowania w Tabeli 1, odzwierciedlając dane z następujących źródeł:

- Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów oraz pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów o częstości 0,01% i większej niż te, które były zgłaszane w grupie przyjmującej placebo w 12 badaniach klinicznych kontrolowanych placebo i (lub) substancją czynną, trwających do 12 tygodni, w których dawka dobową celekoksylu wynosiła od 100 mg aż do 800 mg. W dodatkowych badaniach z wykorzystaniem niselektywnych NLPZ jako komparatorów, około 7400 pacjentów z zapaleniem stawów przyjmowało celekoksyb w dawce dobowej do 800 mg, w tym około 2300 pacjentów było leczonych przez 1 rok lub dłużej. Działania niepożądane celekoksylu obserwowane w tych badaniach były zgodne z tymi, które obserwowano u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów oraz reumatoidalnym zapaleniem stawów, które wymieniono w Tabeli 1.
- Działania niepożądane po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszane spontanicznie w okresie, w którym celekoksyb podawano > 70 milionom pacjentów (w różnych dawkach, przez różny czas

oraz w różnych wskazaniach). Ponieważ nie wszystkie działania niepożądane są zgłaszane podmiotowi odpowiedzialnemu i włączane do baz danych dotyczących bezpieczeństwa leków, częstości występowania tych działań niepożądanych nie można określić w sposób dokładny.

TABELA 1	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10.000 do <1/1000)	Częstość nieznana (obserwacja po wprowadzeniu leku do obrotu)¹
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie zatok, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość	leukopenia, małopłytkowość	pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	nasilenie alergii			ciężkie reakcje alergiczne, wstrząs anafilaktyczny, anafilaksja
Zaburzenia psychiczne	bezsenność	lęk, depresja, zmęczenie	splątanie	omamy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperkaliemia		
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, hipertonia	paraestezje, senność	ataksja, zaburzenia smaku	bóle głowy, nasilenie padaczki, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, utrata smaku, utrata węchu, śmiertelny krwotok wewnątrzczaszkowy
Zaburzenia oka		niewyraźne widzenie		zapalenie spojówek, krwotok do gałki ocznej, niedrożność tętnicy lub żyły siatkówki
Zaburzenia ucha i błędnika		szum w uszach		osłabienie słuchu
Zaburzenia serca		niewydolność serca, kołatanie serca, tachykardia	zawał mięśnia sercowego ²	zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie, nasilenie nadciśnienia		nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy, zapalenie naczyń, zator tętnicy płucnej
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zapalenie gardła, nieżyt nosa, kaszel	duszność		skurcz oskrzeli

Zaburzenia żołądka i jelit	bóle brzucha, biegunka, objawy dyspeptyczne, wzdęcie	zaparcia, odbijania, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wymioty, nasilenie zapalenia w obrębie przewodu pokarmowego	owrzodzenia dwunastnicy, żołądka, przełyku, jelit i okrężnicy; zaburzenia połykania, perforacja jelit; zapalenie przełyku, smoliste stolce, zapalenie trzustki	nudności, ostre zapalenie trzustki, krwotok z przewodu pokarmowego, zapalenie okrężnicy/nasilenie zapalenia okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności AlAT i AspAT	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, świąd	pokrzywka	łysienie, nadwrażliwość na światło	wylewy podskórne, wysypka pęcherzowa, złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozplywna martwica naskórka, obrzęk naczyń ruchomy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		kurcze podudzi		bóle stawów, zapalenie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi		ostra niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, hiponatremia
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				zaburzenia miesiączkowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	objawy pseudogrypowe, obrzęki obwodowe / zatrzymanie płynów			ból w klatce piersiowej

- ¹ Działania niepożądane spontanicznie zgłoszone do bazy danych monitorowania bezpieczeństwa stosowania leku w okresie, w którym szacunkowo >70 milionów pacjentów było leczonych celekoksybem (w różnych dawkach, różnie długo i z powodu różnych wskazań). W rezultacie nie jest możliwe dokładne określenie częstości występowania tych działań niepożądanych. W przypadku populacji osób objętych obserwacją po wprowadzeniu leku do obrotu podano tylko te działania niepożądane, których nie wymieniono jako zaobserwowane w badaniach klinicznych nad zapaleniem stawów (tabela 1) lub w badaniach klinicznych nad zapobieganiem powstawaniu polipów (tabela 2).
- ² W połączonej analizie 20 badań kontrolowanych placebo trwających dłużej niż 2 tygodnie, a maksymalnie 1 rok, obejmujących osoby z chorobą zwyrodnieniową stawów i reumatoidalnym zapaleniem stawów, dodatkowa liczba przypadków zawału mięśnia sercowego u pacjentów leczonych celekoksybem w dawce 200 lub 400 mg na dobę w porównaniu do placebo wynosiła 0,7 zdarzenia na 1000 pacjentów (rzadko) i nie stwierdzono zwiększenia liczby udarów mózgu.

Dodatkowe działania niepożądane, wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz uporządkowane według częstości występowania w Tabeli 2, były zgłaszane z częstością większą niż w przypadku placebo u pacjentów przyjmujących celekoksyby w dawce dobowej 400 mg do 800 mg w długoterminowych badaniach zapobiegania polipom, trwającym do 3 lat (badania APC i PreSAP; patrz punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne: Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe – Długotrwałe badania obejmujące pacjentów ze sporadycznymi polipami gruczolakowatymi jelita grubego).

TABELA 1	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenia uszu, zakażenia grzybicze (zakażenia grzybicze miały głównie charakter inny niż ogólnoustrojowy)	zakażenia <i>Helicobacter</i> , półpasiec, róża, zakażenia ran, zakażenia dziąseł, zapalenia błędnika, zakażenia bakteryjne
Nowotwory			tłuszczaaki
Zaburzenia psychiczne			zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego			zawał mózgu
Zaburzenia oka			wtręty w ciele szkliste; krwotok do spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika			niedosłuch
Zaburzenia serca		dławica piersiowa; zawał mięśnia sercowego	niestabilna dławica piersiowa, niedomykalność zastawki aortalnej, miażdżycy tętnic wieńcowych, bradykardia zatokowa, przerost komory serca
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie*		zakrzepica żył głębokich; krwiak
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność	chrypka
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka*	nudności, choroba refluksowa przełyku, uchyłki, wymioty*, zaburzenia połykania, zespół jelita drażliwego	krwotok z guzków krwawniczych, częste wypróżnienia, owrzodzenia w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			uczuleniowe zapalenie skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		skurcz mięśniowy	ganglion
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		kamica nerkowa, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	nykturia
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		łagodny przerost gruczołu krokowego, zapalenie gruczołu krokowego, zwiększenie stężenia swoistego antygenu sterczowego	krwotok z pochwy, tkliwość piersi, zaburzenia miesiączkowania, torbiel jajnika, objawy menopauzalne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		obrzęki	
Badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała	zwiększenie stężenia we krwi: potasu, sodu, hemoglobiny zmniejszenie we krwi: wartości hematokrytu, stężenia testosteronu
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			złamanie kości stopy, złamanie kości kończyny dolnej, zapalenie nadkłykcia, zerwanie ścięgna, złamanie
* W tabeli 2 uwzględniono nadciśnienie, wymioty i biegunkę, ponieważ w badaniach, które trwały 3 lata, były zgłaszane częściej niż wskazano w tabeli 1, która obejmuje działania niepożądane z badań trwających 12 tygodni.			

W końcowych danych (zatwierdzonych) z badania APC u pacjentów przyjmujących celekoksyb w dawce dobowej 800 mg przez okres do 3 lat wzrost liczby zawałów mięśnia sercowego w stosunku do placebo wynosił 11 przypadków na 1000 pacjentów (często); oraz 5 przypadków na 1000 pacjentów w przypadku udaru (niezbyt często: nie różnicowano rodzajów udaru).

4.9. Przedawkowanie

Nie ma doświadczeń klinicznych związanych z przedawkowaniem leku w badaniach klinicznych. Pojedyncze dawki do 1200 mg i wielokrotne dawki do 1200 mg dwa razy na dobę podawano zdrowym osobom przez okres 9 dni bez klinicznie istotnych działań niepożądanych.

W przypadku podejrzenia przedawkowania należy zastosować właściwe leczenie wspomagające, np. usunięcie treści żołądkowej, nadzór lekarski i, w razie konieczności, wdrożenie leczenia objawowego. Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami dializa nie wydaje się być skuteczną metodą usuwania leku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwnowotworowy; kod ATC: L01XX33

Celekoksyb jest diarylo-podstawioną pochodną pirazolu i jest chemicznie podobny do innych nie-aryloaminowych sulfonamidów (np. tiazydów, furosemidu), jednak różni się od aryloaminosulfonamidów (np. sulfametoksazolu i innych antybiotyków sulfonamidowych).

Celekoksyb jest doustnym, selektywnym inhibitorem cyklooksygenazy-2 (COX-2). U zdrowych ochotników nie obserwowano statystycznie istotnego hamowania COX-1 (ocenianego jako zdolność

do hamowania *ex vivo* powstawania tromboksanu B₂ [TxB₂]) po dawkach terapeutycznych stosowanych w leczeniu FAP, tj. 400 mg dwa razy na dobę.

Cyklooksygenaza jest enzymem warunkującym powstawanie prostaglandyn. Zidentyfikowano dwie izoformy, COX-1 i COX-2. Wykazano, że izoforma COX-2 jest indukowana przez bodźce prozapalne i uważa się, że jest ona głównie odpowiedzialna za syntezę prostanoidowych mediatorów bólu, stanu zapalnego i gorączki. Zwiększoną aktywność COX-2 stwierdza się w wielu zmianach przednowotworowych (takich jak polipy gruczolakowate jelita grubego) i w rakach. Rodzinna polipowatość gruczolakowata (FAP) jest chorobą genetyczną związaną z mutacją autosomalnego dominującego genu hamującego wzrost nowotworów zwanego genem polipowatości gruczolakowatej jelita grubego (APC). Polipy z mutacją genu APC wykazują zwiększoną ekspresję COX-2 i pozostawione bez leczenia powiększają się w okrężnicy i odbytnicy, co skutkuje praktycznie 100% ryzykiem rozwoju raka jelita grubego. COX-2 bierze także udział w procesie owulacji, implantacji, zamknięciu przewodu tętniczego, regulacji czynności nerek i ośrodkowego układu nerwowego (wywoływanie gorączki, odczuwanie bólu oraz czynności poznawcze). Może brać także udział w gojeniu owrzodzeń. COX-2 występuje w tkankach w okolicy wrzodu żołądka u człowieka, jednak jej znaczenie w procesach gojenia wrzodu nie zostało ostatecznie ustalone.

Różnica aktywności przeciwplatekowej między niektórymi NLPZ hamującymi COX-1 i selektywnymi inhibitorami COX-2 może mieć znaczenie kliniczne u pacjentów należących do grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia zaburzeń zatorowo-zakrzepowych. Inhibitory COX-2 zmniejszają ogólnoustrojowe (i w związku z tym prawdopodobnie śródbłonkowe) powstawanie prostacyklin bez wpływu na tromboksan w płytkach krwi.

Po zastosowaniu dużych dawek celekoksylu obserwowano zależny od dawki wpływ na syntezę TxB₂. Natomiast w małych badaniach z udziałem zdrowych ochotników, którym podawano wielokrotne dawki 600 mg celekoksylu dwa razy na dobę, celekoksyl nie miał wpływu na agregację płytek i czas krwawienia w porównaniu do placebo.

Badania eksperymentalne wykazują, że mechanizmy działania, w których celekoksyl prowadzi do obumierania nowotworów, mogą być związane z wywoływaniem apoptozy i hamowaniem angiogenezy. Hamowanie COX-2 może powodować zmniejszenie żywotności nowotworu nie związane z procesem zapalnym.

Celekoksyl hamuje powstawanie nowotworu w modelach przedklinicznych raka okrężnicy, który wykazuje nadekspresję COX-2 wywołaną mutacją chemiczną (model szczurzy AOM) lub genetyczną (model myszy MIN).

Wykazano, że celekoksyl zmniejsza liczbę oraz wielkość polipów gruczolakowatych jelita grubego. Przeprowadzono randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane z użyciem placebo obejmujące 83 pacjentów z FAP. Populacja badana składała się z 58 pacjentów po uprzedniej subtotalnej lub totalnej kolektomii i 25 pacjentów bez uprzednich zabiegów chirurgicznych. U trzynastu pacjentów stwierdzono osłabiony fenotyp FAP. Średnie zmniejszenie liczby polipów jelita grubego po sześciu miesiącach terapii wyniosło 28% (SD±24%) w grupie leczonej celekoksylem 400 mg dwa razy na dobę, co było statystycznie lepszym wynikiem od placebo (średnio 5%, SD±16%). Obserwowano także znaczące zmniejszenie obszaru dwunastnicy objętego gruczolakami w porównaniu z placebo (14,5% w grupie leczonej celekoksylem 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu do 1,4% w grupie, w której podawano placebo), co jednak nie było istotne statystycznie.

Badanie pilotażowe u pacjentów z młodzieńczym FAP: Łącznie 18 dzieci w wieku od 10 do 14 lat, u których stwierdzono pozytywny genotyp lub fenotyp FAP przyjmowało celekoksyl w dawce 4 mg/kg/dobę (4 pacjentów w porównaniu do 2 pacjentów przyjmujących placebo), celekoksyl w dawce

8 mg/kg/dobę (4 pacjentów w porównaniu do 2 pacjentów przyjmujących placebo) lub celekoksyl w dawce 16 mg/kg/dobę (4 pacjentów w porównaniu do 2 pacjentów przyjmujących placebo). Wyniki wykazały statystycznie znaczące obniżenie obciążenia polipami we wszystkich grupach przyjmujących celekoksyl w porównaniu do odpowiadających im grup pacjentów przyjmujących placebo. Największe zmniejszenie obserwowano w grupie pacjentów przyjmujących celekoksyl w

dawce 16 mg/kg/dobę, która odpowiada zalecanej dawce dobowej 800 mg stosowanej u dorosłych z FAP. Dane dotyczące bezpieczeństwa były szczegółowo oceniane przez Komitet Monitorowania Danych o Bezpieczeństwie, który uznał, że celekoksyb w dawce 16 mg/kg/dobę może być bezpiecznie zalecany do dalszych badań u pacjentów z młodzieńczym FAP.

Odległe działania toksyczne ze strony układu krążenia u dzieci z ekspozycją na celekoksyb nie były oceniane i nie wiadomo, czy odległe ryzyko może być podobne do obserwowanego u dorosłych z ekspozycją na celekoksyb lub inne NLPZ selektywne lub nieselektywne w odniesieniu do COX-2 (patrz punkt 4.4; Układ sercowo-naczyniowy).

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe: Długoterminowe badania obejmujące pacjentów ze sporadycznymi polipami gruczolakowatymi jelita grubego. Przeprowadzono dwa badania obejmujące pacjentów ze sporadycznymi polipami gruczolakowatymi jelita grubego, otrzymujących celekoksyb, tj. badanie APC (ang. Adenoma Prevention with Celecoxib - Ocena celekoksylu w zapobieganiu sporadycznym polipom gruczolakowatym jelita grubego) oraz badanie PreSAP (ang. Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps – Zapobieganie sporadycznym polipom gruczolakowatym jelita grubego). W badaniu APC obserwowano zależne od dawki zwiększenie ryzyka złożonego punktu końcowego (zatwierdzonego) – zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru po podaniu celekoksylu w porównaniu do placebo w ciągu 3 lat trwania leczenia. Badanie PreSAP nie wykazało statystycznie istotnego zwiększenia ryzyka dla tego samego złożonego punktu końcowego.

W badaniu APC względne ryzyko, w porównaniu do placebo, złożonego punktu końcowego (zatwierdzonego) - zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru wynosiło 3,4 (przedział ufności 95% 1,4 – 8,5) przy dawce celekoksylu w wysokości 400 mg dwa razy na dobę oraz 2,8 (przedział ufności 95% 1,1 – 7,2) przy dawce celekoksylu w wysokości 200 mg dwa razy na dobę. Skumulowana częstość dla tego złożonego punktu końcowego w ciągu 3 lat wynosiła odpowiednio 3% (20/671 pacjentów) oraz 2,5% (17/685 pacjentów) w porównaniu do 0,9% (6/679 pacjentów) w przypadku placebo. Większa częstość dla tego złożonego punktu końcowego dla obu schematów dawkowania celekoksylu w porównaniu do placebo była spowodowana głównie zwiększeniem częstości występowania zawału mięśnia sercowego.

W badaniu PreSAP względne ryzyko w porównaniu do placebo dla tego samego punktu końcowego złożonego (zatwierdzonego) wynosiło 1,2 (przedział ufności 95% 0,6 – 2,4) przy dawce celekoksylu 400 mg raz na dobę w porównaniu do placebo. Skumulowana częstość dla tego złożonego punktu końcowego w ciągu 3 lat wynosiła odpowiednio 2,3% (21/933 pacjentów) oraz 1,9% (12/628 pacjentów). Częstość występowania zawału mięśnia sercowego (zatwierdzona) wynosiła 1,0% (9/933 pacjentów) przy dawce celekoksylu 400 mg raz na dobę oraz 0,6% (4/628 pacjentów) w przypadku placebo.

Dane z trzeciego długoterminowego badania ADAPT (ang. The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial – Badanie zapobiegania chorobie Alzheimera przez podawanie leków przeciwzapalnych) nie wykazały istotnie zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego przy podawaniu celekoksylu w dawce 200 mg dwa razy na dobę w porównaniu do placebo. Ryzyko względne w porównaniu do placebo dla podobnego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar) wynosiło 1,14 (przedział ufności 95% 0,61 – 2,12) przy dawce celekoksylu w wysokości 200 mg dwa razy na dobę. Częstość występowania zawału mięśnia sercowego wynosiła 1,1% (8/717 pacjentów) przy dawce celekoksylu 200 mg dwa razy na dobę oraz 1,2% (13/1070 pacjentów) w przypadku placebo.

Dane z przeprowadzonej łącznej analizy kontrolowanych randomizowanych badań sugerują również, że ryzyko wystąpienia zaburzenia czynności serca i naczyń może być związane z zastosowaniem celekoksylu w porównaniu do placebo z widocznymi różnicami ryzyka opartego na dawkowaniu celekoksylu.

Produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą „dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach“

Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem tego produktu leczniczego. Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych (EMA) dokona przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o produkcie raz do roku i uzupełni ChPL, jeśli to będzie konieczne.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Celekoksyb dobrze się wchłania, osiąga maksymalne stężenia w surowicy po mniej-więcej 3 godzinach. Przyjmowanie leku wraz z posiłkiem (zwłaszcza bogatotłuszczowym) opóźnia wchłanianie o mniej-więcej 1 godzinę i zwiększa całkowite wchłanianie (AUC) o 10% do 20%.

Główną drogą eliminacji celekoksylu jest metabolizm. Poniżej 1% dawki jest wydalone z moczem w postaci nie zmienionej. Różnice osobnicze dotyczące ekspozycji na celekoksyl mogą być nawet dziesięciokrotne. Celekoksyl podawany w zakresie dawek terapeutycznych ma farmakokinetykę niezależną od dawki i czasu. Wiązanie z białkami w zakresie terapeutycznych stężeń w surowicy wynosi około 97%, nie spostrzega się ponadto preferencyjnego wiązania celekoksylu z erytrocytami. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 11 godzin. Stan stacjonarny w surowicy zostaje osiągnięty w ciągu 5 dni leczenia. Aktywność farmakologiczną wykazuje substancja macierzysta. Główne metabolity wykrywane w surowicy nie wykazują wpływu na aktywności COX-1 i COX-2.

Metabolizm celekoksylu odbywa się głównie przy udziale cytochromu P450 CYP2C9. W ludzkim osoczu zidentyfikowano trzy metabolity, które nie są aktywne jako inhibitory COX-1 lub COX-2, tj. pierwszorzędowy alkohol, odpowiedni kwas karboksylowy oraz jego koniugat glukuronidowy. Aktywność cytochromu P450 CYP2C9 jest zmniejszona u pacjentów z polimorfizmem genetycznym, prowadzącym do zmniejszonej aktywności enzymów, takich jak te homozygotyczne w stosunku do polimorfizmu CYP2C9*3.

W badaniu farmakokinetyki celekoksylu przy dawce 200 mg podawanej raz na dobę zdrowym ochotnikom, zdiagnozowanym genotypowo jako CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, lub CYP2C9*3/*3, mediany C_{max} oraz AUC 0-24 celekoksylu 7 dnia leczenia były zwiększone odpowiednio około 4-krotnie i 7-krotnie u ochotników zdiagnozowanych genotypowo jako CYP2C9*3/*3, w porównaniu do innych genotypów. W trzech niezależnych badaniach po podaniu dawki jednokrotnej, obejmujących łącznie 5 pacjentów zdiagnozowanych genotypowo jako CYP2C9*3/*3, AUC 0-24 po podaniu jednokrotnym było podwyższone około 3-krotnie w porównaniu do osób z prawidłowym metabolizmem.

Szacuje się, że w zależności od grupy etnicznej, częstość występowania homozygotycznego genotypu *3/*3 wynosi 0,3 – 1,0 %.

Należy zachować ostrożność podczas podawania celekoksylu u pacjentów, u których stwierdzono lub u których podejrzewa się wolny metabolizm z udziałem cytochromu CYP2C9 na podstawie wywiadu / wcześniejszego stosowania innych substratów enzymu CYP2C9 (patrz punkt 4.2).

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych celekoksylu pomiędzy osobami rasy afroamerykańskiej i kaukaskiej. U kobiet w podeszłym wieku (> 65 roku życia) stężenie celekoksylu w osoczu zwiększa się o około 100%.

W porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby, pacjenci z umiarkowaną niewydolnością wątroby wykazują zwiększenie C_{max} celekoksylu o 53%, zaś AUC o 26%. Podczas podawania dawek 200 mg na dobę odpowiednie wartości u osób z umiarkowaną niewydolnością wątroby wyniosły odpowiednio 41% i 146%. Aktywność metaboliczna u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby najlepiej korelowała ze stężeniem albumin. U pacjentów z FAP z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stężenie albumin w surowicy 25-35 g/l) zaleca się obniżenie dawki dobowej celekoksylu o 50%.

Nie badano pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stężenie albumin w surowicy < 25 g/l) i stosowanie celekoksylu jest przeciwwskazane w tej grupie pacjentów.

Nie badano farmakokinetyki celekoksybu u pacjentów z niewydolnością nerek, jednak duże zmiany wydają się mało prawdopodobne ze względu na fakt, że lek jest eliminowany głównie w wyniku metabolizmu wątrobowego. Doświadczenie ze stosowaniem celekoksybu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest niewielkie, zaleca się więc ostrożność podczas podawania leku tym chorym. Ciężka niewydolność nerek stanowi przeciwwskazanie do stosowania leku.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Konwencjonalne badania dotyczące toksycznego wpływu na zarodek i płód wykazały przypadki przepukliny przeponowej u płodów szczurzych i wad sercowo-naczyniowych u płodów króliczych, gdy narażenie całkowite na wolny celekoksyb było około 3 razy większe (szczury) i 2 razy większe (króliki) niż występujące po zastosowaniu u ludzi zalecanej dawki dobowej (800 mg). Przypadki przepukliny przeponowej obserwowano także w badaniu toksyczności około- i pourodzeniowej u szczurów narażonych na działanie leku w okresie organogenezy. W badaniu tym najmniejsze narażenie układowe, przy którym zaobserwowano anomalie u jednego zwierzęcia dwukrotnie przekroczyło osiągnięte po zalecanej dawce u ludzi (800 mg).

U zwierząt narażenie na celekoksyb podczas wczesnego okresu zarodkowego powodowało przed- i poimplantacyjne poronienia. Było to związane prawdopodobnie z hamowaniem syntezy prostaglandyn.

Celekoksyb przenikał do mleka szczurów. W badaniu na szczurach obejmującym okres około- i pourodzeniowy obserwowano toksyczny wpływ celekoksybu na noworodki.

W dwuletnim badaniu toksyczności na szczurach zaobserwowano zwiększenie zakrzepicy nie związanej z czynnością nadnerczy po zastosowaniu wysokich dawek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:
laktoza jednowodna
sodu laurylosiarczan
powidon K30
kroscarmeloza sodowa
magnezu stearynian

Skład otoczki kapsułki:
żelatyna
tytanu dwutlenek (E171)

Tusz do nadruku:
szelak
glikol propylenowy
żelaza tlenek (E172)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste lub nieprzezroczyste blistry z folii PVC/Aclar/aluminium.

Opakowania po 10 lub 60 kapsułek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/259/001-004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

17 października 2003 r./17 października 2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Onsenal 400 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 400 mg celekoksybu.

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna 99,6 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

Białe, nieprzezroczyste kapsułki z dwoma zielonymi paskami oraz oznakowaniem 7767 i 400.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Onsenal jest stosowany w celu zmniejszenia liczby polipów gruczolakowatych jelita u pacjentów z rodzinną polipowatością gruczolakowatą (ang. familial adenomatous polyposis - FAP), jako leczenie wspomagające zabieg chirurgiczny oraz dalszy nadzór endoskopowy (patrz punkt 4.4).

Nie wykazano wpływu zmniejszenia liczby polipów osiągniętego w wyniku stosowania leku Onsenal na ryzyko rozwoju raka jelita grubego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Zalecaną dawką doustną jest jedna kapsułka 400 mg przyjmowana dwa razy na dobę podczas posiłku (patrz punkt 5.2). W trakcie leczenia celekoksybem pacjent powinien być objęty opieką medyczną typową dla chorych z FAP. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 800 mg.

Niewydolność wątroby: U pacjentów z umiarkowanie nasiloną niewydolnością wątroby (stężenie albumin w surowicy 25-35 g/l) zalecaną dawkę dobową celekoksybu należy zmniejszyć o 50% (patrz punkty 4.3 i 5.2). Należy zachować ostrożność, ponieważ brak danych dotyczących stosowania u tych pacjentów dawek przekraczających 200 mg.

Niewydolność nerek: Doświadczenie ze stosowaniem celekoksybu u pacjentów z lekką do umiarkowanie nasiloną niewydolnością nerek jest ograniczone, dlatego w takich przypadkach należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież: Doświadczenie w stosowaniu celekoksybu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat z FAP (ang. *familial adenomatous polyposis* – rodzinna polipowatość gruczolakowata) ogranicza się do jednego badania pilotażowego, prowadzonego w bardzo małej populacji, w którym pacjenci otrzymywali celekoksyb w dawkach do 16 mg/kg na dobę, co odpowiada zalecanej u dorosłych z FAP dawce 800 mg na dobę (patrz punkt 5.1).

Pacjenci wolno metabolizujący z udziałem cytochromu CYP2C9: Należy zachować ostrożność podczas podawania celekoksybu u pacjentów, u których stwierdzono lub u których podejrzewa się wolny metabolizm z udziałem cytochromu CYP2C9 na podstawie badań genetycznych wywiadu/wcześniejszego stosowania innych substratów CYP2C9, ze względu na zwiększone ryzyko występowania działań niepożądanych zależnych od dawki.

U pacjentów posiadających allele CYP2C9*3, a w szczególności pacjentów będących homozygotami o genotypie CYP2C9*3*3 stężenie celekoksylu w osoczu może być wyższe i może wykroczyć poza wartości, dla których bezpieczeństwo oszacowano na podstawie danych z badań klinicznych. Dlatego w przypadku leczenia pacjentów z FAP należy starannie rozważyć ryzyko dużego całkowitego wpływu celekoksylu na organizm u osób wolno metabolizujących. Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od zmniejszonej dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku: Dawka leku u osób w podeszłym wieku z FAP nie została ustalona. Należy zachować szczególną ostrożność u chorych należących do tej grupy wiekowej (patrz punkt 5.2).

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych (patrz punkt 6.1).
- Stwierdzona nadwrażliwość na sulfonamidy.
- Czynna choroba wrzodowa lub krwawienie z przewodu pokarmowego.
- Astma, ostre zapalenie błony śluzowej nosa, polipy nosa, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka lub inne reakcje alergiczne występujące po zażyciu kwasu acetylosalicylowego lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w tym selektywnych inhibitorów COX-2 (cyklooksygenazy-2).
- Okres ciąży i stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkty 4.5, 4.6 i 5.3).
- Okres karmienia piersią (patrz punkty 4.6 i 5.3)
- Ciężka niewydolność wątroby (stężenie albumin w surowicy < 25 g/l lub wynik w skali Child-Pugh ≥ 10) (Stopień C)
- Niewydolność nerek z oznaczonym klirensiem kreatyniny < 30 ml/min.
- Choroba zapalna jelit.
- Zastoinowa niewydolność serca (NYHA II-IV).
- Rozpoznana choroba niedokrwienna serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie celekoksylem pacjentów z FAP badano przez okres do 6 miesięcy i nie wykazano zmniejszenia ryzyka występowania raka przewodu pokarmowego lub innego rodzaju nowotworu, ani zredukowania konieczności leczenia operacyjnego. Z tego względu u pacjentów leczonych celekoksylem nie należy zmieniać postępowania medycznego typowego dla chorych z FAP. Nie powinno się, w szczególności, zmniejszać częstości kontroli endoskopowych ani opóźniać leczenia operacyjnego FAP.

Zaburzenia żołądka i jelit

Podczas leczenia celekoksylem opisywano przypadki powikłań ze strony przewodu pokarmowego (perforacje, owrzodzenia lub krwawienia), niektóre z nich zakończone zgonem pacjenta.

Należy zachować ostrożność, szczególnie u pacjentów obciążonych ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego po zastosowaniu NLPZ: osoby w podeszłym wieku, pacjenci stosujący jednocześnie inne NLPZ lub kwas acetylosalicylowy lub pacjenci z owrzodzeniem lub krwawieniem z przewodu pokarmowego w wywiadzie.

W długoterminowych badaniach klinicznych nie wykazano znaczącej różnicy pod względem bezpieczeństwa dla przewodu pokarmowego pomiędzy stosowaniem selektywnych inhibitorów COX-2 + kwas acetylosalicylowy w porównaniu z NLPZ + kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 5.1).

Należy unikać jednoczesnego podawania celekoksylu i nieaspirynowych leków z grupy NLPZ. Jednoczesne stosowanie celekoksylu i kwasu acetylosalicylowego (nawet w małych dawkach)

powoduje dalszy wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego (owrzodzenia przewodu pokarmowego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe). U pacjentów z FAP, u których wytworzono zespolenie krętniczo-odbytnicze lub zespolenie jelita krętego z kieszenią odbytu, może dojść do powstania owrzodzeń w zespoleniu. W razie powstania takich owrzodzeń, u pacjentów nie należy stosować jednoczesnego leczenia antykoagulantami lub kwasem acetylosalicylowym.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego lub zaburzenia serca i naczyń

W długotrwałym, kontrolowanym placebo badaniu stwierdzono podwyższoną częstość występowania ciężkich działań niepożądanych ze strony układu krążenia, głównie zawału serca, u osób z rzadko występującymi polipami gruczolakowatymi jelita, leczonych celekoksybem w dawkach 200 mg dwa razy na dobę i 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu do placebo (patrz punkt 5.1).

Ze względu na większe ryzyko wystąpienia zaburzeń ze strony układu krążenia w przypadku stosowania dawki 400 mg dwa razy na dobę w badaniu APC (patrz punkt 5.1), pacjenci z FAP stosujący celekoksyb powinni poddać się okresowym badaniom, aby uniknąć niepotrzebnego narażenia pacjentów z FAP, u których celekoksyb nie jest skuteczny (patrz punkt 4.2, 4.3, 4.8 i 5.1).

Pacjenci, u których istnieje istotne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu krążenia (np. z nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, osoby palące) mogą być leczeni celekoksybem jedynie po gruntownym rozważeniu celowości takiej terapii (patrz punkt 5.1).

Selektywne inhibitory COX-2 nie mogą być stosowane jako substytut kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce chorób zakrzepowo-zatorowych układu krążenia, ponieważ nie mają działania przeciwpłytkowego. Z tego względu nie należy przerywać leczenia przeciwpłytkowego (patrz punkt 5.1).

Podobnie jak w przypadku innych preparatów hamujących syntezę prostaglandyn, u pacjentów przyjmujących celekoksyb może dojść do zatrzymania płynów i powstania obrzęków. Dlatego należy zachować ostrożność stosując celekoksyb u pacjentów z niewydolnością serca, dysfunkcją lewej komory i nadciśnieniem w wywiadzie oraz u tych, u których uprzednio występowały obrzęki z jakiegokolwiek innej przyczyny, ponieważ zahamowanie wytwarzania prostaglandyn może powodować pogorszenie czynności nerek i zatrzymywanie płynów. Zachowanie ostrożności jest także wskazane u pacjentów przyjmujących leki moczopędne lub u tych, którzy z innych powodów mają zwiększone ryzyko wystąpienia hipowolemii.

Podobnie jak wszystkie leki z grupy NLPZ, celekoksyb może prowadzić do wystąpienia nadciśnienia tętniczego lub nasilenia istniejącego nadciśnienia, co w obu przypadkach może przyczyniać się do większej częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych. W związku z tym należy dokładnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi po rozpoczęciu stosowania celekoksybu oraz w trakcie trwania leczenia.

U pacjentów w wieku podeszłym z lekko lub umiarkowaną nasiloną niewydolnością serca wymagającą leczenia, konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności oraz obserwacja po zakończeniu leczenia. Występowanie zaburzeń czynności nerek lub wątroby oraz w szczególności zaburzenia czynności serca jest bardziej prawdopodobne u pacjentów w podeszłym wieku, w związku z czym należy ich odpowiednio monitorować medycznie.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Leki z grupy NLPZ, w tym celekoksyb, mogą być toksyczne dla nerek. Badania kliniczne z celekoksybem wykazały działania na nerki podobne do tych, które obserwowano po podaniu leków z grupy NLPZ stosowanych w grupie kontrolnej. Do grupy największego ryzyka wystąpienia działania toksycznego dla nerek należą pacjenci z niewydolnością nerek, niewydolnością serca, zaburzeniem czynności wątroby oraz pacjenci w podeszłym wieku. Pacjentów z tych grup należy dokładnie monitorować podczas leczenia celekoksybem.

Doświadczenie ze stosowaniem celekoksylu u pacjentów z lekko lub umiarkowanie nasiloną niewydolnością wątroby lub nerek jest ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność stosując lek u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Jeżeli podczas leczenia wystąpi pogorszenie czynności opisanych powyżej układów/narządów, należy podjąć właściwe postępowanie lecznicze i rozważyć przerwanie leczenia celekoksylu.

Reakcje skórne

Bardzo rzadko zgłaszano ciężkie, niektóre zakończone zgonem pacjenta objawy skórne obejmujące: złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, martwicę toksyczno-rozplywną naskórka, w związku z przyjmowaniem celekoksylu (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia tych działań jest prawdopodobnie największe na początku terapii; większość powikłań notowano w ciągu pierwszego miesiąca leczenia.

U pacjentów przyjmujących celekoksyl obserwowano objawy ciężkiej nadwrażliwości (reakcję anafilaktyczną, obrzęk naczynioruchowy) (patrz punkt 4.8). U pacjentów z nadwrażliwością na sulfonamidy lub inne leki w wywiadzie może występować większe ryzyko wystąpienia ciężkich objawów skórnych lub reakcji uczuleniowej (patrz punkt 4.3). Należy przerwać stosowanie celekoksylu w wypadku wystąpienia pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości.

Inne

Należy zachować ostrożność u pacjentów wolno metabolizujących z udziałem cytochromu CYP2C9 (patrz punkt 5.2).

Celekoksyl może maskować gorączkę i inne objawy stanu zapalnego.

Opisywano przypadki poważnych krwotoków u pacjentów przyjmujących jednocześnie warfarynę. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego zastosowania celekoksylu i warfaryny lub innych doustnych leków przeciwzakrzepowych (patrz punkt 4.5).

Produkt Onsenal 400 mg kapsułki, zawiera laktozę (99,6 mg). Pacjenci, u których występują rzadkie dziedziczne zespoły nietolerancji galaktozy, niedobór laktazy typu Lappa lub nieprawidłowe wchłanianie glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego preparatu.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Większość badań dotyczących interakcji przeprowadzono podając 200 mg celekoksylu, dwa razy na dobę (tj. dawkę stosowaną w chorobie zwyrodnieniowej stawów i reumatoidalnym zapaleniu stawów). Nie można wykluczyć silniejszego działania dawki 400 mg stosowanej dwa razy na dobę.

U pacjentów przyjmujących warfarynę lub inne leki przeciwzakrzepowe należy monitorować czynność układu krzepnięcia, zwłaszcza w ciągu pierwszych dni po rozpoczęciu terapii lub zmianie dawkowania celekoksylu, gdyż występuje u nich zwiększone ryzyko krwawień. Dlatego u pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwzakrzepowe należy dokładnie monitorować czas protrombinowy. Opisywano przypadki krwawień związanych z wydłużeniem czasu protrombinowego u pacjentów (głównie w podeszłym wieku) ze schorzeniami reumatoidalnymi, przyjmujących jednocześnie warfarynę i celekoksyl. Niektóre z nich były zakończone śmiercią (patrz punkt 4.4).

NLPZ mogą zmniejszać skuteczność leków moczopędnych i przeciw nadciśnieniu. Związane z tymi lekami ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, która jest na ogół odwracalna, może być podwyższone u niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. odwodnionych lub w podeszłym wieku) podczas stosowania inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II w skojarzeniu z NLPZ, w tym z celekoksylem. Dlatego leczenie skojarzone należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, należy pamiętać o kontrolowaniu czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a następnie okresowo powtarzać badania.

W badaniu klinicznym trwającym 28 dni z udziałem pacjentów z nadciśnieniem I i II stopnia kontrolowanym przez podawanie lizynoprylu, stosowanie celekoksylu w dawce 200 mg dwa razy na dobę nie powodowało klinicznie znaczącego podwyższenia średniego dziennego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oznaczanego za pomocą 24-godzinnej ambulatoryjnej kontroli ciśnienia tętniczego krwi. Spośród pacjentów przyjmujących celekoksyl w dawce 200 mg dwa razy na dobę, 48% uznano za nieodpowiadających na leczenie lizynoprylem podczas końcowej wizyty klinicznej (na podstawie ciśnienia rozkurczowego mierzonego na przegubie dłoni > 90 mmHg lub ciśnienia rozkurczowego mierzonego na przegubie dłoni > 10% w porównaniu ze stanem początkowym) w porównaniu do 27% pacjentów przyjmujących placebo; powyższa różnica była statystycznie istotna.

Sugeruje się, że jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ i pochodnych cyklosporyny D lub takrolimusu może zwiększać nefrotoksyczne działanie cyklosporyny i takrolimusu. Należy monitorować czynność nerek w przypadku jednoczesnego stosowania celekoksylu i któregośkolwiek z tych leków.

Celekoksyl może być podawany razem z małą dawką kwasu acetylosalicylowego, nie może być jednak stosowany zamiast kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce chorób układu krążenia. Wykazano, że tak jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, podczas stosowania celekoksylu w skojarzeniu z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego ryzyko wystąpienia owrzodzeń przewodu pokarmowego lub innych powikłań ze strony przewodu pokarmowego jest większe niż podczas stosowania celekoksylu w monoterapii (patrz punkt 5.1).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ celekoksylu na inne leki

Celekoksyl jest słabym inhibitorem CYP2D6. Podczas leczenia celekoksylem średnie stężenia w surowicy substratu CYP2D6 – dekskloretorfanu, wzrastały o około 136%. Stężenia w surowicy leków, które są substratami tego enzymu, mogą zwiększać się podczas jednoczesnego stosowania celekoksylu. Do leków metabolizowanych przez CYP2D6 należą między innymi leki przecidepresyjne (trójcykliczne i inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny), neuroleptyki i leki antyarytmiczne. Może zaistnieć konieczność zmniejszenia indywidualnie dobieranej dawki substratów CYP2D6 o wąskim przedziale terapeutycznym po rozpoczęciu leczenia celekoksylem lub zwiększenia jej po zakończeniu terapii celekoksylem.

W badaniach *in vitro* wykazano pewną zdolność celekoksylu do hamowania metabolizmu katalizowanego przez CYP2C19. Kliniczne znaczenie tych wyników *in vitro* nie jest znane. Przykładami leków metabolizowanych przez CYP2C19 są diazepam, citalopram i imipramina.

W badaniu interakcji celekoksyl nie wpływał w sposób klinicznie istotny na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (1 mg noretysteronu / 35 mcg etynyloestradiolu).

Celekoksyl nie wpływa na farmakokinetykę tolbutamidu (substratu CYP2C9) lub glibenklamidu w stopniu istotnym klinicznie.

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów celekoksyl nie wpływał w sposób statystycznie istotny na farmakokinetykę (klirens osoczowy lub nerkowy) metotreksatu (w dawkach stosowanych w chorobach reumatologicznych). Należy jednak rozważyć kontrolowanie toksyczności związanej ze stosowaniem metotreksatu w przypadku jednoczesnego podawania obydwu leków.

U zdrowych osób jednoczesne stosowanie 200 mg celekoksylu dwa razy na dobę z 450 mg litu dwa razy na dobę powodowało średnie zwiększenie C_{max} litu o 16% i AUC litu o 18%. Dlatego należy ściśle obserwować pacjentów przyjmujących związki litu, podczas rozpoczynania lub odstawiania leczenia celekoksylem.

Wpływ innych leków na celekoksyb

U pacjentów, u których stwierdzono wolny metabolizm z udziałem cytochromu CYP2C9 oraz zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na celekoksyb, jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP2C9 (np. flukonazol, amiodaron) mogłoby powodować dalsze zwiększenie ekspozycji na celekoksyb. Należy unikać powyższych skojarzeń leków u pacjentów, u których stwierdzono wolny metabolizm z udziałem cytochromu CYP2C9 (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Ponieważ celekoksyb jest metabolizowany głównie przez CYP2C9, należy zmniejszyć o połowę jego dawkę u pacjentów otrzymujących flukonazol. Jednoczesne zastosowanie pojedynczej dawki 200 mg celekoksylu i 200 mg raz na dobę flukonazolu, który jest silnym inhibitorem CYP2C9, powodowało średnie zwiększenie C_{max} celekoksylu o 60% i AUC o 130% (nie przeprowadzono analogicznych badań z użyciem amiodaronu lub innych znanych inhibitorów CYP2C9). Jednoczesne stosowanie induktorów CYP2C9, takich jak ryfampicyna, karbamazepina i barbiturany, może zmniejszać stężenia celekoksylu w surowicy.

4.6. Ciąża i laktacja

Nie ma danych klinicznych dotyczących przebiegu ciąży u kobiet poddanych działaniu celekoksylu. W badaniach na zwierzętach (szczury i króliki) wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkty 4.3 i 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Celekoksyb, tak jak inne leki hamujące syntezę prostaglandyn, może wywoływać atonię macicy i przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego w ostatnim trymestrze ciąży.

Stosowanie celekoksylu jest przeciwwskazane w okresie ciąży i u kobiet, które mogą zajść w ciążę, jeżeli nie stosują one skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkt 4.3).

Jeśli kobieta zajdzie w ciążę w czasie leczenia, należy przerwać podawanie celekoksylu.

Celekoksyb przenika do mleka karmiących szczurów w stężeniach podobnych do stężeń leku w osoczu.

Podawanie celekoksylu niewielkiej liczbie kobiet karmiących piersią wykazywało bardzo powolne przenikanie celekoksylu do mleka karmiącej matki. Celekoksyb jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Pacjenci, u których podczas leczenia celekoksylem występują zawroty głowy lub senność, powinni jednak powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz uporządkowane według częstości występowania w Tabeli 1, odzwierciedlając dane z następujących źródeł:

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów oraz pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów o częstości 0,01% i większej niż te, które były zgłaszane w grupie przyjmującej placebo w 12 badaniach klinicznych kontrolowanych placebo i (lub) substancją czynną, trwających do 12 tygodni, w których dawka dobową celekoksylu wynosiła od 100 mg aż do 800 mg. W dodatkowych badaniach z wykorzystaniem nieselektywnych NLPZ jako komparatorów, około 7400 pacjentów z zapaleniem stawów przyjmowało celekoksyb w dawce dobowej do 800 mg, w tym około 2300 pacjentów było leczonych przez 1 rok lub dłużej. Działania niepożądane celekoksylu obserwowane w tych badaniach były zgodne z tymi, które obserwowano u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów oraz reumatoidalnym zapaleniem stawów, które wymieniono w Tabeli 1.

- Działania niepożądane po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszane spontanicznie w okresie, w którym celekoksyb podawano > 70 milionom pacjentów (w różnych dawkach, przez różny czas oraz w różnych wskazaniach). Ponieważ nie wszystkie działania niepożądane są zgłaszane podmiotowi odpowiedzialnemu i włączane do baz danych dotyczących bezpieczeństwa leków, częstości występowania tych działań niepożądanych nie można określić w sposób dokładny.

TABELA 1	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10.000 do <1/1000)	Częstość nieznana (obserwacja po wprowadzeniu leku do obrotu)¹
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie zatok, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość	leukopenia, małopłytkowość	pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	nasilenie alergii			ciężkie reakcje alergiczne, wstrząs anafilaktyczny, anafilaksja
Zaburzenia psychiczne	bezsenność	lęk, depresja, zmęczenie	splątanie	omamy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperkaliemia		
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, hipertonia	paraestezje, senność	ataksja, zaburzenia smaku	bóle głowy, nasilenie padaczki, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, utrata smaku, utrata węchu, śmiertelny krwotok wewnątrzczaszkowy
Zaburzenia oka		niewyraźne widzenie		zapalenie spojówek, krwotok do gałki ocznej, niedrożność tętnicy lub żyły siatkówki
Zaburzenia ucha i błędnika		szum w uszach		osłabienie słuchu
Zaburzenia serca		niewydolność serca, kołatanie serca, tachykardia	zawał mięśnia sercowego ²	zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie, nasilenie nadciśnienia		nagłe zaostrzenie, zwłaszcza twarzy, zapalenie naczyń, zator tętnicy płucnej
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zapalenie gardła, nieżyt nosa, kaszel	Duszność		skurcz oskrzeli

Zaburzenia żołądka i jelit	bóle brzucha, biegunka, objawy dyspeptyczne, wzdęcie	zaparcia, odbijania, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wymioty, nasilenie zapalenia w obrębie przewodu pokarmowego	owrzodzenia dwunastnicy, żołądka, przełyku, jelit i okrężnicy; zaburzenia połykania, perforacja jelit; zapalenie przełyku, smoliste stolce, zapalenie trzustki	nudności, ostre zapalenie trzustki, krwotok z przewodu pokarmowego, zapalenie okrężnicy/nasilenie zapalenia okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności AlAT i AspAT	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, żółtaczk
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, świąd	pokrzywka	łysienie, nadwrażliwość na światło	wylewy podskórne, wysypka pęcherzowa, złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozplywna martwica naskórka, obrzęk naczyń ruchomy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		kurcze podudzi		bóle stawów, zapalenie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi		ostra niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, hiponatremia
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				zaburzenia miesiączkowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	objawy pseudogrypowe, obrzęki obwodowe / zatrzymanie płynów			ból w klatce piersiowej

¹ Działania niepożądane spontanicznie zgłoszone do bazy danych monitorowania bezpieczeństwa stosowania leku w okresie, w którym szacunkowo >70 milionów pacjentów było leczonych celekoksybem (w różnych dawkach, różnie długo i z powodu różnych wskazań). W rezultacie nie jest możliwe dokładne określenie częstości występowania tych działań niepożądanych. W przypadku populacji osób objętych obserwacją po wprowadzeniu leku do obrotu podano tylko te działania niepożądane, których nie wymieniono jako zaobserwowane w badaniach klinicznych nad zapaleniem stawów (tabela 1) lub w badaniach klinicznych nad zapobieganiem powstawaniu polipów (tabela 2).

² W połączonej analizie 20 badań kontrolowanych placebo trwających dłużej niż 2 tygodnie, a maksymalnie 1 rok, obejmujących osoby z chorobą zwyrodnieniową stawów i reumatoidalnym zapaleniem stawów, dodatkowa liczba przypadków zawału mięśnia sercowego u pacjentów leczonych celekoksybem w dawce 200 lub 400 mg na dobę w porównaniu do placebo wynosiła 0,7 zdarzenia na 1000 pacjentów (rzadko) i nie stwierdzono zwiększenia liczby udarów mózgu.

Dodatkowe działania niepożądane, wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz uporządkowane według częstości występowania w Tabeli 2, były zgłaszane z częstością większą niż w przypadku placebo u pacjentów przyjmujących celekoksyb w dawce dobowej 400 mg do 800 mg w długoterminowych badaniach zapobiegania polipom, trwającym do 3 lat (badania APC i PreSAP; patrz punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne: Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe – Długotrwałe badania obejmujące pacjentów ze sporadycznymi polipami gruczolakowatymi jelita grubego).

TABELA 2	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenia uszu, zakażenia grzybicze (zakażenia grzybicze miały głównie charakter inny niż ogólnoustrojowy)	zakażenia Helicobacter, półpasiec, róża, zakażenia ran, zakażenia dziąseł, zapalenia błędnika, zakażenia bakteryjne
Nowotwory			tłuszczeniaki
Zaburzenia psychiczne			zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego			zawał mózgu
Zaburzenia oka			wtręty w ciele szkliste; krwotok do spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika			niedosłuch
Zaburzenia serca		dławica piersiowa; zawał mięśnia sercowego	niestabilna dławica piersiowa, niedomykalność zastawki aortalnej, miażdżycy tętnic wieńcowych, bradykardia zatokowa, przerost komory serca
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie*		zakrzepica żył głębokich; krwotok
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność	chrypka
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka*	nudności, choroba refluksowa przełyku, uchyłki, wymioty*, zaburzenia połykania, zespół jelita drażliwego	krwotok z guzków krwawniczych, częste wypróżnienia, owrzodzenia w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			uczuleniowe zapalenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-		skurcz mięśniowy	ganglion

szkieletowe i tkanki łącznej			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		kamica nerkowa, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	nykturia
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		łagodny przerost gruczołu krokowego, zapalenie gruczołu krokowego, zwiększenie stężenia swoistego antygenu sterczowego	krwotok z pochwy, tklliwość piersi, zaburzenia miesiączkowania, torbiel jajnika, objawy menopauzalne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		obrzęki	
Badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała	zwiększenie stężenia we krwi: potasu, sodu, hemoglobiny Zmniejszenie we krwi: wartości hematokrytu, stężenia testosteronu
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			złamanie kości stopy, złamanie kości kończyny dolnej, zapalenie nadkłykcia, zerwanie ścięgna, złamanie
* W tabeli 2 uwzględniono nadciśnienie, wymioty i biegunkę, ponieważ w badaniach, które trwały 3 lata, były zgłaszane częściej niż wskazano w tabeli 1, która obejmuje działania niepożądane z badań trwających 12 tygodni.			

W końcowych danych (zatwierdzonych) z badania APC u pacjentów przyjmujących celekoksyb w dawce dobowej 800 mg przez okres do 3 lat wzrost liczby zawałów mięśnia sercowego w stosunku do placebo wynosił 11 przypadków na 1000 pacjentów (często); oraz 5 przypadków na 1000 pacjentów w przypadku udaru (niezbyt często: nie różnicowano rodzajów udaru).

4.9. Przedawkowanie

Nie ma doświadczeń klinicznych związanych z przedawkowaniem leku w badaniach klinicznych.

Pojedyncze dawki do 1200 mg i wielokrotne dawki do 1200 mg dwa razy na dobę podawano zdrowym osobom przez okres 9 dni bez klinicznie istotnych działań niepożądanych.

W przypadku podejrzenia przedawkowania należy zastosować właściwe leczenie wspomagające, np. usunięcie treści żołądkowej, nadzór lekarski i, w razie konieczności, wdrożenie leczenia objawowego. Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami dializa nie wydaje się być skuteczną metodą usuwania leku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwnowotworowy; kod ATC: L01XX33

Celekoksyb jest diarylo-podstawioną pochodną pirazolu i jest chemicznie podobny do innych nie-aryloaminowych sulfonamidów (np. tiazydów, furosemidu), jednak różni się od aryloaminosulfonamidów (np. sulfametoksazolu i innych antybiotyków sulfonamidowych).

Celekoksyb jest doustnym, selektywnym inhibitorem cyklooksygenazy-2 (COX-2). U zdrowych ochotników nie obserwowano statystycznie istotnego hamowania COX-1 (ocenianego jako zdolność do hamowania *ex vivo* powstawania tromboksanu B₂ [TxB₂]) po dawkach terapeutycznych stosowanych w leczeniu FAP, tj. 400 mg dwa razy na dobę.

Cyklooksigenaza jest enzymem warunkującym powstawanie prostaglandyn. Zidentyfikowano dwie izoformy, COX-1 i COX-2. Wykazano, że izoforma COX-2 jest indukowana przez bodźce prozapalne i uważa się, że jest ona głównie odpowiedzialna za syntezę prostanoidowych mediatorów bólu, stanu zapalnego i gorączki. Zwiększoną aktywność COX-2 stwierdza się w wielu zmianach przednowotworowych (takich jak polipy gruczolakowate jelita grubego) i w rakach. Rodzinna polipowatość gruczolakowata (FAP) jest chorobą genetyczną związaną z mutacją autosomalnego dominującego genu hamującego wzrost nowotworów zwanego genem polipowatości gruczolakowatej jelita grubego (APC). Polipy z mutacją genu APC wykazują zwiększoną ekspresję COX-2 i pozostawione bez leczenia powiększają się w okrężnicy i odbytnicy, co skutkuje praktycznie 100% ryzykiem rozwoju raka jelita grubego. COX-2 bierze także udział w procesie owulacji, implantacji, zamknięciu przewodu tętniczego, regulacji czynności nerek i ośrodkowego układu nerwowego (wywoływanie gorączki, odczuwanie bólu oraz czynności poznawcze). Może brać także udział w gojeniu owrzodzeń. COX-2 występuje w tkankach w okolicy wrzodu żołądka u człowieka, jednak jej znaczenie w procesach gojenia wrzodu nie zostało ostatecznie ustalone.

Różnica aktywności przeciwplatekowej między niektórymi NLPZ hamującymi COX-1 i selektywnymi inhibitorami COX-2 może mieć znaczenie kliniczne u pacjentów należących do grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia zaburzeń zatorowo-zakrzepowych. Inhibitory COX-2 zmniejszają ogólnoustrojowe (i w związku z tym prawdopodobnie śródbłonkowe) powstawanie prostacyklin bez wpływu na tromboksan w płytkach krwi. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie zostało ustalone.

Po zastosowaniu dużych dawek celekoksylu obserwowano zależny od dawki wpływ na syntezę TxB_2 . Natomiast w małych badaniach z udziałem zdrowych ochotników, którym podawano wielokrotne dawki 600 mg celekoksylu dwa razy na dobę, celekoksyl nie miał wpływu na agregację płytek i czas krwawienia w porównaniu do placebo.

Badania eksperymentalne wykazują, że mechanizmy działania, w których celekoksyl prowadzi do obumierania nowotworów, mogą być związane z wywoływaniem apoptozy i hamowaniem angiogenezy. Hamowanie COX-2 może powodować zmniejszenie żywotności nowotworu nie związane z procesem zapalnym.

Celekoksyl hamuje powstawanie nowotworu w modelach przedklinicznych raka okrężnicy, który wykazuje nadekspresję COX-2 wywołaną mutacją chemiczną (model szczurzy AOM) lub genetyczną (model myszy MIN).

Wykazano, że celekoksyl zmniejsza liczbę oraz wielkość polipów gruczolakowatych jelita grubego. Przeprowadzono randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane z użyciem placebo obejmujące 83 pacjentów z FAP. Populacja badana składała się z 58 pacjentów po uprzedniej subtotalnej lub totalnej kolektomii i 25 pacjentów bez uprzednich zabiegów chirurgicznych. U trzynastu pacjentów stwierdzono osłabiony fenotyp FAP. Średnie zmniejszenie liczby polipów jelita grubego po sześciu miesiącach terapii wyniosło 28% ($\text{SD} \pm 24\%$) w grupie leczonej celekoksylem 400 mg dwa razy na dobę, co było statystycznie lepszym wynikiem od placebo (średnio 5%, $\text{SD} \pm 16\%$). Obserwowano także znaczące zmniejszenie obszaru dwunastnicy objętego gruczolakami w porównaniu z placebo (14,5% w grupie leczonej celekoksylem 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu do 1,4% w grupie, w której podawano placebo), co jednak nie było istotne statystycznie.

Badanie pilotażowe u pacjentów z młodzieńczym FAP: Łącznie 18 dzieci w wieku od 10 do 14 lat, u których stwierdzono pozytywny genotyp lub fenotyp FAP przyjmowało celekoksyl w dawce 4 mg/kg/dobę (4 pacjentów w porównaniu do 2 pacjentów przyjmujących placebo), celekoksyl w dawce 8 mg/kg/dobę (4 pacjentów w porównaniu do 2 pacjentów przyjmujących placebo) lub celekoksyl w dawce 16 mg/kg/dobę (4 pacjentów w porównaniu do 2 pacjentów przyjmujących placebo). Wyniki wykazały statystycznie znaczące obniżenie obciążenia polipami we wszystkich grupach przyjmujących celekoksyl w porównaniu do odpowiadających im grup pacjentów przyjmujących placebo. Największe zmniejszenie obserwowano w grupie pacjentów przyjmujących celekoksyl w dawce 16 mg/kg/dobę, która odpowiada zalecanej dawce dobowej 800 mg stosowanej u dorosłych z FAP. Dane dotyczące bezpieczeństwa były szczegółowo oceniane przez Komitet

Monitorowania Danych o Bezpieczeństwie, który uznał, że celekoksyb w dawce 16 mg/kg/dobę może być bezpiecznie zalecany do dalszych badań u pacjentów z młodzieńczym FAP.

Odległe działania toksyczne ze strony układu krążenia u dzieci z ekspozycją na celekoksyb nie były oceniane i nie wiadomo, czy odległe ryzyko może być podobne do obserwowanego u dorosłych z ekspozycją na celekoksyb lub inne NLPZ selektywne lub nieselektywne w odniesieniu do COX-2 (patrz punkt 4.4; Układ sercowo-naczyniowy).

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe: Długoterminowe badania obejmujące pacjentów ze sporadycznymi polipami gruczolakowatymi jelita grubego.

Przeprowadzono dwa badania obejmujące pacjentów ze sporadycznie występującymi polipami gruczolakowatymi jelita grubego, otrzymujących celekoksyb, tj. badanie APC (ang. Adenoma Prevention with Celecoxib-Ocena celekoksylu w zapobieganiu sporadycznym polipom gruczolakowatym jelita grubego) oraz badanie PreSAP (ang. Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps – Zapobieganie sporadycznym polipom gruczolakowatym jelita grubego). W badaniu APC obserwowano zależne od dawki zwiększenie ryzyka złożonego punktu końcowego (zatwierdzonego) – zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru (sprzężonego) po podaniu celekoksylu w porównaniu do placebo w ciągu 3 lat trwania leczenia. Badanie PreSAP nie wykazało statystycznie istotnego zwiększenia ryzyka dla tego samego złożonego punktu końcowego.

W badaniu APC względne ryzyko, w porównaniu do placebo, złożonego punktu końcowego (zatwierdzonego) zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru wynosiło 3,4 (przedział ufności 95% 1,4 – 8,5) przy dawce celekoksylu w wysokości 400 mg dwa razy na dobę oraz 2,8 (przedział ufności 95% 1,1 – 7,2) przy dawce celekoksylu w wysokości 200 mg dwa razy na dobę. Skumulowana częstość dla tego złożonego punktu końcowego w ciągu 3 lat wynosiła odpowiednio 3% (20/671 pacjentów) oraz 2,5% (17/685 pacjentów) w porównaniu do 0,9% (6/679 pacjentów) w przypadku placebo. Większa częstość dla tego złożonego punktu końcowego dla obu schematów dawkowania celekoksylu w porównaniu do placebo były spowodowane głównie zwiększeniem częstości występowania zawału mięśnia sercowego.

W badaniu PreSAP względne ryzyko w porównaniu do placebo dla tego samego punktu końcowego złożonego (zatwierdzonego) wynosiło 1,2 (przedział ufności 95% 0,6 – 2,4) przy dawce celekoksylu 400 mg raz na dobę w porównaniu do placebo. Skumulowana częstość dla tego złożonego punktu końcowego w ciągu 3 lat wynosiły odpowiednio 2,3% (21/933 pacjentów) oraz 1,9% (12/628 pacjentów). Częstość występowania zawału mięśnia sercowego (zatwierdzona) wynosiła 1,0% (9/933 pacjentów) przy dawce celekoksylu 400 mg raz na dobę oraz 0,6% (4/628 pacjentów) w przypadku placebo.

Dane z trzeciego długoterminowego badania ADAPT (ang. The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial – Badanie zapobiegania chorobie Alzheimera przez podawanie leków przeciwzapalnych) nie wykazały istotnie zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego przy podawaniu celekoksylu w dawce 200 mg dwa razy na dobę w porównaniu do placebo. Ryzyko względne w porównaniu do placebo dla podobnego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar) wynosiło 1,14 (przedział ufności 95% 0,61 – 2,12) przy dawce celekoksylu w wysokości 200 mg dwa razy na dobę. Częstość występowania zawału mięśnia sercowego wynosiła 1,1% (8/717 pacjentów) przy dawce celekoksylu 200 mg dwa razy na dobę oraz 1,2% (13/1070 pacjentów) w przypadku placebo.

Dane z przeprowadzonej łącznej analizy kontrolowanych randomizowanych badań sugerują również, że ryzyko wystąpienia zaburzenia czynności serca i naczyń może być związane z zastosowaniem celekoksylu w porównaniu do placebo z widocznymi różnicami ryzyka opartego na dawkowaniu celekoksylu.

Produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą „dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach”.

Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych (EMA) dokona przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o produkcie raz do roku i uzupełni ChPL, jeśli to będzie konieczne.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Celekoksyb dobrze się wchłania, osiąga maksymalne stężenia w surowicy po mniej-więcej 3 godzinach. Przyjmowanie leku wraz z posiłkiem (zwłaszcza bogatotłuszczowym) opóźnia wchłanianie o mniej-więcej 1 godzinę i zwiększa całkowite wchłanianie (AUC) o 10% do 20%.

Główną drogą eliminacji celekoksybu jest metabolizm. Poniżej 1% dawki jest wydalone z moczem w postaci nie zmienionej. Różnice osobnicze dotyczące ekspozycji na celekoksyb mogą być nawet dziesięciokrotne. Celekoksyb podawany w zakresie dawek terapeutycznych ma farmakokinetykę niezależną od dawki i czasu. Wiązanie z białkami w zakresie terapeutycznych stężeń w surowicy wynosi około 97%, nie spostrzega się ponadto preferencyjnego wiązania celekoksybu z erytrocytami. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 11 godzin. Stan stacjonarny w surowicy zostaje osiągnięty w ciągu 5 dni leczenia. Aktywność farmakologiczną wykazuje substancja macierzysta. Główne metabolity wykrywane w surowicy nie wykazują wpływu na aktywności COX-1 i COX-2.

Metabolizm celekoksybu odbywa się głównie przy udziale cytochromu P450 CYP2C9. W ludzkim osoczu zidentyfikowano trzy metabolity, które nie są aktywne jako inhibitory COX-1 lub COX-2, tj. pierwszorzędowy alkohol, odpowiedni kwas karboksylowy oraz jego koniugat glukuronidowy. Aktywność cytochromu P450 CYP2C9 jest zmniejszona u pacjentów z polimorfizmem genetycznym, prowadzącym do zmniejszonej aktywności enzymów, takich jak te homozygotyczne w stosunku do polimorfizmu CYP2C9*3.

W badaniu farmakokinetyki celekoksybu przy dawce 200 mg podawanej raz na dobę zdrowym ochotnikom, zdiagnozowanym genotypowo jako CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, lub CYP2C9*3/*3, mediany C_{max} oraz AUC 0-24 celekoksybu 7 dnia leczenia były zwiększone odpowiednio około 4-krotnie i 7-krotnie u ochotników zdiagnozowanych genotypowo jako CYP2C9*3/*3, w porównaniu do innych genotypów. W trzech niezależnych badaniach po podaniu dawki jednokrotnej, obejmujących łącznie 5 pacjentów zdiagnozowanych genotypowo jako CYP2C9*3/*3, AUC 0-24 po podaniu jednokrotnym było podwyższone około 3-krotnie w porównaniu do osób z prawidłowym metabolizmem.

Szacuje się, że w zależności od grupy etnicznej, częstość występowania homozygotycznego genotypu *3/*3 wynosi 0,3 – 1,0 %.

Należy zachować ostrożność podczas podawania celekoksybu u pacjentów, u których stwierdzono lub u których podejrzewa się wolny metabolizm z udziałem cytochromu CYP2C9 na podstawie wywiadu / wcześniejszego stosowania innych substratów enzymu CYP2C9 (patrz punkt 4.2).

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych celekoksybu pomiędzy osobami rasy afroamerykańskiej i kaukaskiej. U kobiet w podeszłym wieku (> 65 roku życia) stężenie celekoksybu w osoczu zwiększa się o około 100%.

W porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby, pacjenci z umiarkowaną niewydolnością wątroby wykazują zwiększenie C_{max} celekoksybu o 53%, zaś AUC o 26%. Podczas podawania dawek 200 mg na dobę odpowiednie wartości u osób z umiarkowaną niewydolnością wątroby wyniosły odpowiednio 41% i 146%. Aktywność metaboliczna u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby najlepiej korelowała ze stężeniem albumin. U pacjentów z FAP z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stężenie albumin w surowicy 25-35 g/l) zaleca się obniżenie dawki dobowej celekoksybu o 50%.

Nie badano pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stężenie albumin w surowicy < 25 g/l) i stosowanie celekoksybu jest przeciwwskazane w tej grupie pacjentów.

Nie badano farmakokinetyki celekoksybu u pacjentów z niewydolnością nerek, jednak duże zmiany wydają się mało prawdopodobne ze względu na fakt, że lek jest eliminowany głównie w wyniku

metabolizmu wątrobowego. Doświadczenie ze stosowaniem celekoksylu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest niewielkie, zaleca się więc ostrożność podczas podawania leku tym chorym. Ciężka niewydolność nerek stanowi przeciwwskazanie do stosowania leku.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Konwencjonalne badania dotyczące toksycznego wpływu na zarodek i płód wykazały przypadki przepukliny przeponowej u płodów szczurzych i wad sercowo-naczyniowych u płodów króliczych, gdy narażenie całkowite na wolny celekoksyl było około 3 razy większe (szczury) i 2 razy większe (króliki) niż występujące po zastosowaniu u ludzi zalecanej dawki dobowej (800 mg). Przypadki przepukliny przeponowej obserwowano także w badaniu toksyczności około- i pourodzeniowej u szczurów narażonych na działanie leku w okresie organogenezy. W badaniu tym, najmniejsze narażenie układowe, przy którym zaobserwowano anomalie u jednego zwierzęcia, dwukrotnie przekroczyło osiągnięte po zalecanej dawce u ludzi (800 mg).

U zwierząt narażenie na celekoksyl podczas wczesnego okresu zarodkowego powodowało przed- i poimplantacyjne poronienia. Było to związane prawdopodobnie z hamowaniem syntezy prostaglandyn.

Celekoksyl przenikał do mleka szczurów. W badaniu na szczurach obejmującym okres około- i pourodzeniowy obserwowano toksyczny wpływ celekoksylu na noworodki.

W dwuletnim badaniu toksyczności na szczurach zaobserwowano zwiększenie zakrzepicy nie związanej z czynnością nadnerczy po zastosowaniu wysokich dawek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:
laktoza jednowodna
sodu laurylosiarczan
powidon K30
kroscarmeloza sodowa
magnezu stearynian.

Skład otoczki kapsułki:
żelatyna
tytanu dwutlenek (E171)

Tusz do nadruku:
szelak
glikol propylenowy
żelaza tlenek (E172)
błękit Brilliant FCF (E133)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczyste blistry z folii PVC/Aclar/aluminium.

Opakowania po 10 lub 60 kapsułek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/259/005-006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

17 października 2003 r./17 października 2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
- C. SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ PODMIOT
ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii:

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA W ODNIESIENIU DO BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO UŻYWKANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, opisany w wersji 2.0 przedstawionej w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją z 28 lutego 2005 r. Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskane nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie EMA.

PSUR

Podmiot odpowiedzialny będzie składać okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego (PSUR) raz w roku.

**C. SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ PODMIOT
ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

Podmiot odpowiedzialny mający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi w określonym czasie przeprowadzić następujący program badań, których wyniki będą podstawą ponownej rocznej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Ocena pod względem klinicznym:

W celu uzyskania dodatkowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia podmiot odpowiedzialny uprzednio zobowiązał się do podjęcia „Kontrolowanego placebo badania III fazy dotyczącego stosowania celekoksylu u pacjentów z dodatnim wynikiem badania genotypu pod kątem gruczolakowatej polipowatości rodzinnej” (badanie A3191193 – CHIP).

Podmiot odpowiedzialny przekaze opracowany raport dla badania CHIP, zawierający zaktualizowane dane dotyczące bezpieczeństwa, w ósmej rocznej ponownej ocenie oraz przekaze pełny raport z badania po jego zakończeniu, gdy będzie on dostępny.

Raport postępu prac obejmie pełną dokumentację działań podjętych w celu osiągnięcia zaplanowanego poziomu rocznej rekrutacji: oczekuje się zwiększonej liczby 30 pacjentów rocznie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Tekturowe pudełko – 200 mg kapsułki twarde (blister przezroczysty, nieprzezroczysty)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Onsenal 200 mg kapsułki twarde
Celekoksyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka zawiera 200 mg celekoksylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę
Dodatkowe informacje zamieszczone są w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/259/001,002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Onsenal 200 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Tekturowe pudełko – 200 mg kapsułki twarde (blister przezroczysty, nieprzezroczysty)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Onsenal 200 mg kapsułki twarde
Celekoksyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka zawiera 200 mg celekoksybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę
Dodatkowe informacje zamieszczone są w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/259/003,004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJEM

Onsenal 200 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Onsenal 200 mg kapsułki twarde
Celekoksyb

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Tekturowe pudełko – 400 mg kapsułki twarde

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Onsenal 400 mg kapsułki twarde
Celekoksyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka zawiera 400 mg celekoksybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę
Dodatkowe informacje zamieszczone są w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/259/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJEM

Onsenal 400 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Tekturowe pudełko – 400 mg, kapsułki twarde

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Onsenal 400 mg kapsułki twarde
Celekoksyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka zawiera 400 mg celekoksybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę
Dodatkowe informacje zamieszczone są w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/259/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJEM

Onsenal 400 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Onsenal 400 mg kapsułki twarde
Celekoksyb

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Onsenal 200 mg, kapsułki twarde Celekoksyb

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Onsenal i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Onsenal
3. Jak stosować lek Onsenal
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Onsenal
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ONSENAL I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Onsenal należy do grupy leków zwanych inhibitorami cyklooksygenazy-2 (COX-2). Cyklooksygenaza-2 jest enzymem, którego aktywność wzrasta w miejscach zapalenia i w nieprawidłowo rozmnażających się komórkach. Onsenal działa hamująco na COX-2, na co wrażliwe są dzielące się komórki. W konsekwencji komórki te giną.

Onsenal stosuje się w celu zmniejszenia liczby polipów przewodu pokarmowego u pacjentów z rodzinną polipowatością gruczolakowatą (FAP – skrót od angielskiej nazwy choroby: *familial adenomatous polyposis*). FAP jest schorzeniem dziedzicznym, w którym odbytnica i okrężnica są pokryte licznymi polipami, z których może rozwinąć się rak. Onsenal powinien być stosowany wraz z typowym dla FAP leczeniem takim jak leczenie operacyjne i kontrole endoskopowe.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ONSENAL

Kiedy nie stosować leku Onsenal

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na celekoksyb lub którykolwiek z pozostałych składników leku Onsenal
- jeśli u pacjenta występuje reakcja alergiczna na leki z grupy zwanej sulfonamidami (niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń np. Bactrim i Septra zawierające sulfometoksazol i trimetoprym)
- jeśli u pacjenta występuje choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, krwawienia z żołądka lub jelit
- jeśli u pacjenta występują polipy nosa, lub znaczna niedrożność nosa lub reakcja alergiczna taka jak swędząca wysypka skórna, obrzęk, utrudnione oddychanie, świszczący oddech, które pojawiły się obecnie lub w przeszłości po zastosowaniu aspiryny lub innego leku przeciwzapalnego.
- u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji i u których występuje ryzyko zajścia w ciążę
- w okresie karmienia piersią
- jeśli u pacjenta występuje zapalenie jelita grubego (wrzodziejące zapalenie jelita grubego) lub jelit (choroba Crohna)

- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba nerek
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca i rozpoznana choroba serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych, np. przebyty zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, lekki udar mózgu (przemijający napad niedokrwienności – TIA) lub zablokowanie naczyń krwionośnych serca lub mózgu oraz operacja usunięcia zwężeń w naczyniach krwionośnych lub wytworzenia przepływu omijającego blokadę, problemy z krążeniem krwi (choroby naczyń obwodowych) występujących obecnie lub w przeszłości lub przebyta operacja naczyń tętniczych nóg

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Onsenal

Niektórzy pacjenci wymagają specjalnej opieki lekarskiej podczas stosowania leku Onsenal. Przed rozpoczęciem stosowania leku Onsenal należy poinformować lekarza o:

- występowaniu czynników zwiększających ryzyko wystąpienia choroby serca takich jak wysokie ciśnienie krwi, cukrzyca, podwyższony cholesterol, palenie tytoniu. Należy upewnić się, że lek Onsenal jest odpowiedni w tym przypadku.
- występowaniu w przeszłości wrzodu żołądka lub dwunastnicy (jelit) lub krwawienia z żołądka lub jelit
- w zaburzeniach czynności serca, wątroby lub nerek, lekarz powinien kontrolować regularnie stan pacjenta
- zatrzymaniu płynów (obrzęk kostek lub stóp).
- możliwym odwodnieniu, na przykład z powodu choroby lub biegunki lub w wyniku stosowania leków moczopędnych
- w przypadku ciężkich reakcji alergicznych lub ciężkich reakcji skórnych na jakikolwiek lek
- przyjmowaniu kwasu acetylosalicylowego
- przyjmowaniu leków zmniejszających krzepliwość krwi
- nietolerancji niektórych cukrów
- jednoczesnym występowaniu infekcji, ponieważ lek Onsenal może maskować jej objawy
- w wieku powyżej 65 lat, lekarz powinien regularnie kontrolować stan pacjenta

Tak jak w przypadku innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ; np. ibuprofen lub diklofenak), lek ten może prowadzić do zwiększenia ciśnienia krwi, dlatego też lekarz może zalecić regularne mierzenie ciśnienia krwi.

Stosowanie leku Onsenal z innymi lekami

Pacjent powinien poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty.

Przed rozpoczęciem terapii lekiem Onsenal należy poinformować lekarza o przyjmowaniu następujących leków:

- inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II (stosowane w leczeniu nadciśnienia i niewydolności serca)
- kwasu acetylosalicylowego lub innych leków przeciwzapalnych
- cyklosporyny i takrolimusa (stosowane w celu osłabienia układu immunologicznego, np. po przeszczepie)
- dekstrometorfanu (stosowany jako lek przeciwkaszlowy w syropach na kaszel)
- leków moczopędnych (przeciwdziałają zatrzymywaniu płynów)
- flukonazolu (stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- związków litu (stosowane w leczeniu depresji)
- ryfampicyny (stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych)
- warfaryny (stosowana w celu zapobiegania powstawaniu zakrzepów) lub innych leków zmniejszających krzepliwość krwi
- innych leków stosowanych w leczeniu depresji, zaburzeń snu, wysokiego ciśnienia krwi lub niemiernego bicia serca
- neuroleptyki (stosowane w leczeniu niektórych chorób psychicznych)

- metotreksat (stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycy i białaczki)
- karbamazepina (stosowana w leczeniu padaczki/drgawek i niektórych zaburzeń snu)
- barbiturany (stosowane w leczeniu padaczki/drgawek i niektórych zaburzeń snu)

Onsenal może być stosowany w skojarzeniu z małą dawką kwasu acetylosalicylowego (aspiryna). Przed zastosowaniem obu leków jednocześnie, należy skonsultować się z lekarzem.

Stosowanie leku Onsenal z jedzeniem i piciem

Lek Onsenal należy przyjmować w czasie posiłku lub bez posiłku.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem każdego leku, należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Stosowanie leku Onsenal w okresie ciąży i u kobiet, które mogą zajść w ciążę, jeżeli nie stosują skutecznej metody antykoncepcji jest przeciwwskazane. Lek Onsenal jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Jeśli po zażyciu leku Onsenal wystąpiły zawroty głowy lub uczucie zmęczenia, nie należy prowadzić samochodu ani obsługiwać maszyn, aż do momentu powrotu dobrego samopoczucia.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Onsenal

Lek Onsenal zawiera laktozę (rodzaj cukru).

Pacjenci, u których stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, powinni skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ONSENAL

Lek Onsenal należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zazwyczaj stosowana dawka leku wynosi 400 mg dwa razy na dobę. Zwykle przyjmuje się dwie kapsułki 200 mg dwa razy na dobę.

Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 800 mg.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Onsenal

W razie przypadkowego przyjęcia zbyt dużej liczby kapsułek, należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Pominięcie zastosowania leku Onsenal

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Onsenal może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia którekolwiek z niżej wymienionych objawów, należy natychmiast zaprzestać stosowania leku i powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Wymienione poniżej działania niepożądane obserwowano u pacjentów z zapaleniem stawów, którzy przyjmowali leki zawierające tę samą substancję czynną co Onsenal:

Należy natychmiast przerwać stosowanie leku Onsenal w przypadku wystąpienia:

- reakcji alergicznej, takiej jak: wysypka skórna, obrzęk twarzy, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem
- dolegliwości ze strony serca, takie jak ból w klatce piersiowej,

- niewydolności wątroby (mogącej objawiać się nudnościami (mdłościami), biegunką, żółtaczką (skóra lub białka oczu stają się żółte)
- pojawienia się pęcherzy lub łuszczenia się skóry
- silnego bólu brzucha lub jakichkolwiek oznak krwawienia z żołądka lub jelit, takich jak czarne lub zabarwione krwią stolce lub wymioty z krwią

Poniżej wymieniono często występujące działania niepożądane, które mogą wystąpić u ponad 1 na 100 osób

- zatrzymanie płynów, któremu towarzyszy obrzęk wokół kostek, w obrębie kończyn dolnych i (lub) górnych,
- zakażenia układu moczowego,
- zapalenie zatok przynosowych (stan zapalny zatok przynosowych, zakażenie zatok przynosowych, niedrożność lub bolesność zatok przynosowych), zatkany nos lub katar, ból gardła, kaszel, nieżyt dróg oddechowych, objawy grypopodobne
- zawroty głowy, trudności ze snem,
- ból brzucha, biegunka, niestrawność, wiatry,
- wysypka, swędzenie,
- sztywność mięśni,
- zaostrzenie alergii (u osób z alergią).

Poniżej wymieniono niezbyt często występujące działania niepożądane, które mogą wystąpić u ponad 1 na 1 000 osób

- niewydolność serca, kołatanie serca (subiektywne uczucie bicia serca), przyspieszona czynność serca,
- nasilenie nadciśnienia tętniczego (u osób z nadciśnieniem tętniczym),
- nieprawidłowe wyniki badań krwi oceniających czynność wątroby,
- nieprawidłowe wyniki badań krwi oceniających czynność nerek,
- niedokrwistość (zmiany dotyczące krwinek czerwonych, które mogą wywoływać uczucie zmęczenia i duszności),
- objawy lękowe, depresja, zmęczenie, senność, mrowienie,
- zwiększone stężenie potasu stwierdzone w badaniach krwi (może objawiać się nudnościami (czyli mdłościami), zmęczeniem, osłabieniem siły mięśniowej lub kołataniem serca),
- zaburzenia widzenia lub nieostre widzenie, szum w uszach, bolesność i owrzodzenia w jamie ustnej,
- zaparcia, odbijanie, zapalenie błony śluzowej żołądka (niestrawność, ból żołądka lub wymioty), zaostrzenie zapalenia błony śluzowej żołądka lub jelit (u osób z zapaleniem błony śluzowej żołądka lub jelit),
- bolesne kurcze mięśni w obrębie kończyn dolnych,
- swędząca wysypka ze zmianami uniesionymi powyżej poziomu skóry (pokrzywka).

Poniżej wymieniono rzadko występujące działania niepożądane, które mogą wystąpić u ponad 1 na 10 000 osób

- owrzodzenia (krwawienie) w obrębie żołądka, przełyku lub jelit; bądź przebicie (perforacja) jelit (co może objawiać się bólem brzucha, gorączką, nudnościami, wymiotami, zahamowaniem przesuwania się treści jelitowej), ciemno lub czarno zabarwione stolce, zapalenie przełyku (które może powodować trudności w połykaniu), zapalenie trzustki (mogące objawiać się bólem brzucha),
- zmniejszenie liczby białych krwinek (które pomagają chronić organizm przed zakażeniami) i płytek krwi (zwiększone ryzyko krwawień lub powstawania siniaków),
- utrudniona koordynacja ruchów mięśni,
- poczucie dezorientacji, zaburzenia odczuwania smaków,
- nadwrażliwość na światło,
- wypadanie włosów.

W okresie stosowania substancji czynnej leku Onsenal stwierdzono dodatkowe działania niepożądane (w okresie porejestacyjnym). Choć częstość ich występowania jest trudna do

ustalenia, uznane zostały za bardzo rzadkie (czyli występujące rzadziej niż u jednej na dziesięć tysięcy osób)

- krwawienie do mózgu prowadzące do zgonu.
- poważne reakcje alergiczne (włącznie z potencjalnie śmiertelnym wstrząsem anafilaktycznym) mogące objawiać się wysypką skórą, obrzękiem twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła, świszczącym oddechem i dusznością; trudności w przełykaniu,
- krwawienie z żołądka lub jelit (mogące prowadzić do krwawych stolców lub wymiotów), zapalenie jelita cienkiego lub okrężnicy, nudności (mdłości),
- poważne schorzenia skóry, takie jak zespół Stevensa-Johnsona, złuszczone zapalenie skóry i toksyczna rozprzyna martwica naskórka (mogące prowadzić do wysypki, powstawania pęcherzy na skórze i złuszczenia się skóry),
- niewydolność wątroby, uszkodzenie wątroby i ciężkie zapalenie wątroby (czasem prowadzące do zgonu lub wymagające przeszczepienia wątroby), które może objawiać się nudnościami (mdłościami), biegunką, żółtaczką, żółtym zabarwieniem skóry lub gałek ocznych, ciemnym moczem, odbarwionymi stolcami, tendencją do krwawień, swędzeniem lub dreszczami,
- choroby nerek (możliwa niewydolność nerek, zapalenie nerek),
- zakrzepy krwi w naczyniach płuc, do objawów mogą należeć: nagła duszność, ostre bóle podczas oddychania lub zapaść krążeniowa,
- nieregularna czynność serca,
- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (zapalenie błon otaczających mózg i rdzeń kręgowy),
- omamy,
- nasilenie padaczki (możliwość częstszych i (lub) bardziej nasilonych napadów),
- zapalenie naczyń krwionośnych (mogące objawiać się gorączką, dolegliwościami bólowymi, purpurowymi wybroczynami w obrębie skóry),
- zamknięcie tętnicy lub żyły w obrębie gałki ocznej prowadzące do częściowej lub całkowitej utraty wzroku, zapalenie spojówek, zakażenia oczu (zespół czerwonego oka), krwawienie w obrębie gałki ocznej,
- zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek oraz płytek krwi (mogący prowadzić do zmęczenia, łatwego powstawania siniaków, częstych krwotoków z nosa oraz zwiększonego ryzyka zakażeń),
- ból w klatce piersiowej,
- osłabienie węchu,
- przebarwienia w obrębie skóry (siniaki), bóle mięśniowe i osłabienie siły mięśniowej, bolesność w obrębie stawów,
- zaburzenia miesiączkowania,
- ból głowy, uderzenia krwi do głowy,
- zmniejszone stężenie sodu w wynikach badań krwi (mogący powodować spadek apetytu, ból głowy, nudności (mdłości), bolesne kurcze mięśni i osłabienie siły mięśniowej).

W badaniach klinicznych, w których Onsenal przyjmowano przez okres maksymalnie 3 lat w celu zapobiegania samoistnym polipom okrężnicy, obserwowano wymienione niżej dodatkowe działania niepożądane (działania niepożądane zaznaczone gwiazdką były częstsze w tych badaniach niż w badaniach z udziałem pacjentów z zapaleniem stawów):

Bardzo częste działania niepożądane (występujące częściej niż u co dziesiątego pacjenta):

- nadciśnienie tętnicze*, biegunka*.

Częste działania niepożądane

- choroby serca: zawał mięśnia sercowego*, dławica piersiowa (ból w klatce piersiowej),
- dolegliwości ze strony żołądka: nudności, zgaga, uchyłek (zmiana chorobowa w żołądku lub jelicie, która może zacząć sprawiać dolegliwości bólowe lub ulec zakażeniu), wymioty*, zespół jelita drażliwego (mogący objawiać się bólem brzucha, biegunką, niestrawnością, wiatrami),
- kamienie nerkowe (mogące prowadzić do bólu brzucha lub pleców, obecności krwi w moczu), trudności z oddawaniem moczu, zwiększone stężenie kreatyniny (oceniany w badaniach krwi parametr świadczący o czynności nerek),
- duszność,
- spastyczne skurcze mięśni,

- obrzęk (zatrzymanie wody w organizmie prowadzące do obrzęku tkanek),
- powiększenie lub zapalenie gruczołu krokowego, zwiększenie stężenia swoistego antygeny gruczołu krokowego (parametr oceniany w badaniu krwi),
- różnego rodzaju zakażenia,
- zwiększenie masy ciała.

Niezbyt częste działania niepożądane

- udar mózgu,
- niestabilna dławica piersiowa (ból w klatce piersiowej), choroby zastawek serca, rytmu serca lub tętnic wieńcowych bądź powiększenie serca,
- zakrzepica żył głębokich (powstanie zakrzepów krwi zwykle w obrębie kończyny dolnej mogące objawiać się bólem, obrzękiem lub zaczerwienieniem łydki lub dusznościami), powstawanie siniaków,
- zakażenia żołądka (mogące powodować podrażnienie i owrzodzenie żołądka i jelit), krwawienie z hemoroidów, częste oddawanie stolca, zapalenie lub krwawienie z dziąseł/owrzodzenia jamy ustnej,
- złamanie kończyny dolnej, zerwanie ścięgna lub zapalenie,
- półpasiec, zakażenia skóry, alergiczne zapalenie skóry (sucha, swędząca wysypka),
- wtręty ciała szkliste lub krwawienia do oka powodujące nieostre lub upośledzone widzenie, zawroty głowy spowodowane problemami z uchem wewnętrznym, zaburzenia mowy,
- trudności ze snem, nadmierne oddawanie moczu w nocy,
- tłuszczaki w obrębie skóry lub w innych miejscach, torbiele galaretowate (niegroźne obrzmienia w obrębie lub w pobliżu stawów i ścięgien rąk lub stóp),
- nieprawidłowe obfite krwawienia z pochwy, bolesne miesiączkowanie, bolesność piersi, torbiel jajnika, objawy menopauzy,
- zwiększone stężenie sodu lub hemoglobiny oraz obniżony hematokryt lub stężenie testosteronu w wynikach badań krwi,
- zaburzenia słuchu,
- zmiany w morfologii krwi

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ONSENAL

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Kapsułek nie należy stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i opakowaniu zewnętrznym. Jeśli kapsułki utraciły swoją ważność, należy zwrócić lek do apteki, gdzie zostanie w bezpieczny sposób zutylizowany.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Onsenal

- Substancją czynną jest celekoksyb.
- Substancje pomocnicze: żelatyna, laktoza jednowodna, sodu laurylosiarczan, powidon K30, kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian i substancja barwiąca tytanu dwutlenek (E171).
- Tusz w napisach zawiera szelak, glikol propylenowy i żelaza tlenek (E172).

Jak wygląda lek Onsenal i co zawiera opakowanie

Kapsułki są białego koloru ze złotymi napisami '7767' i '200'.
Onsenal jest pakowany w blistry zawierające 10 lub 60 kapsułek.

Podmiot odpowiedzialny:

Pfizer Limited Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

Wytwórca:

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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.: +420-283-00-111

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)30550055-51000

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 6785800

Polska

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

España

Pfizer S.A.
Tél: +34 91 490 99 00

Portugal

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 2072800

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
+44(0)1304616161

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Geo. Pavlides & Araouzos Ltd.
Τηλ.: +35722818087

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.: +421-2-3355 5500 8500

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304616161

Data zatwierdzenia tekstu ulotki:

Ten lek został dopuszczony do obrotu w „wyjątkowych okolicznościach”.

Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku.

Europejska Agencja ds. Produktów Lekniczych (EMA) dokona przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o leku raz do roku i treść tej ulotki zostanie uzupełniona, jeśli to będzie konieczne.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Lekniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Można tam również znaleźć linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Onsenal 400 mg, kapsułki twarde Celekoksyb

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Onsenal i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Onsenal
3. Jak stosować lek Onsenal
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Onsenal
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ONSENAL I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Onsenal należy do grupy leków zwanych inhibitorami cyklooksygenazy-2 (COX-2). Cyklooksygenaza-2 jest enzymem, którego aktywność wzrasta w miejscach zapalenia i w nieprawidłowo rozmnażających się komórkach. Onsenal działa hamująco na COX-2, na co wrażliwe są dzielące się komórki. W konsekwencji komórki te giną.

Onsenal stosuje się w celu zmniejszenia liczby polipów przewodu pokarmowego u pacjentów z rodzinną polipowatością gruczolakowatą (FAP – skrót od angielskiej nazwy choroby: familial adenomatous polyposis). FAP jest schorzeniem dziedzicznym, w którym odbytnica i okrężnica są pokryte licznymi polipami, z których może rozwinąć się rak. Onsenal powinien być stosowany wraz z typowym dla FAP leczeniem takim jak leczenie operacyjne i kontrole endoskopowe.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ONSENAL

Kiedy nie stosować leku Onsenal

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na celekoksyb lub którykolwiek z pozostałych składników leku Onsenal
- jeśli u pacjenta występuje reakcja alergiczna na leki z grupy zwanej sulfonamidami (niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń np. Bactrim i Septra zawierające sulfometoksazol i trymetoprym)
- jeśli u pacjenta występuje choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, krwawienia z żołądka lub jelit
- jeśli u pacjenta występują polipy nosa, lub znaczna niedrożność nosa lub reakcja alergiczna taka jak swędząca wysypka skórna, obrzęk, utrudnione oddychanie, świszczący oddech, które pojawiły się obecnie lub w przeszłości po zastosowaniu aspiryny lub innego leku przeciwzapalnego.
- u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji i u których występuje ryzyko zajścia w ciążę
- w okresie karmienia piersią
- jeśli u pacjenta występuje zapalenie jelita grubego (wrzodziejące zapalenie jelita grubego) lub jelit (choroba Crohna)

- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba nerek
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca i rozpoznana choroba serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych np. przebyty zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, lekki udar mózgu (przemijający napad niedokrwienności – TIA) lub zablokowanie naczyń krwionośnych serca lub mózgu oraz operacja usunięcia zwężeń w naczyniach krwionośnych lub wytworzenia przepływu omijającego blokadę, problemy z krążeniem krwi (choroby naczyń obwodowych) występujących obecnie lub w przeszłości lub przebyta operacja naczyń tętniczych nóg

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Onsenal:

Niektórzy pacjenci wymagają specjalnej opieki lekarskiej podczas stosowania leku Onsenal. Przed rozpoczęciem stosowania leku Onsenal należy poinformować lekarza o:

- występowaniu czynników zwiększających ryzyko wystąpienia choroby serca takich jak wysokie ciśnienie krwi, cukrzyca, podwyższony cholesterol, palenie tytoniu. Należy upewnić się, że lek Onsenal jest odpowiedni w tym przypadku.
- występowaniu w przeszłości wrzodu żołądka lub dwunastnicy (jelit) lub krwawienia z żołądka lub jelit
- w zaburzeniach czynności serca, wątroby lub nerek, lekarz powinien kontrolować regularnie stan pacjenta
- zatrzymaniu płynów (obrzęk kostek lub stóp)
- możliwym odwodnieniu, na przykład z powodu choroby lub biegunki lub w wyniku stosowania leków moczopędnych
- w przypadku ciężkich reakcji alergicznych lub ciężkich reakcji skórnych na jakikolwiek lek
- przyjmowaniu kwasu acetylosalicylowego
- przyjmowaniu leków zmniejszających krzepliwość krwi
- nietolerancji niektórych cukrów
- jednoczesnym występowaniu infekcji, ponieważ lek Onsenal może maskować jej objawy
- w wieku powyżej 65 lat, lekarz powinien regularnie kontrolować stan pacjenta

Tak jak w przypadku innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ; np. ibuprofen lub diklofenak), lek ten może prowadzić do zwiększenia ciśnienia krwi, dlatego też lekarz może zalecić regularne mierzenie ciśnienia krwi.

Stosowanie leku Onsenal z innymi lekami:

Pacjent powinien poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty.

Przed rozpoczęciem terapii lekiem Onsenal należy poinformować lekarza o przyjmowaniu następujących leków:

- inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II (stosowane w leczeniu nadciśnienia i niewydolności serca)
- kwasu acetylosalicylowego lub innych leków przeciwzapalnych
- cyklosporyny i takrolimusa (stosowane w celu osłabienia układu immunologicznego, np. po przeszczepie)
- dekstrometorfanu (stosowany jako lek przeciwkaszlowy w syropach na kaszel)
- leków moczopędnych (przeciwdziałają zatrzymywaniu płynów)
- flukonazolu (stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- związków litu (stosowane w leczeniu depresji)
- ryfampicyny (stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych)
- warfaryny (stosowana w celu zapobiegania powstawaniu zakrzepów) lub innych leków zmniejszających krzepliwość krwi
- innych leków stosowanych w leczeniu depresji, zaburzeń snu, wysokiego ciśnienia krwi lub nieregularnego bicia serca
- neuroleptyki (stosowane w leczeniu niektórych chorób psychicznych)

- metotreksat (stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycy i białaczki)
- karbamazepina (stosowana w leczeniu padaczki/drgawek i niektórych zaburzeń snu)
- barbiturany (stosowane w leczeniu padaczki/drgawek i niektórych zaburzeń snu)

Onsenal może być stosowany w skojarzeniu z małą dawką kwasu acetylosalicylowego (aspiryna). Przed zastosowaniem obu leków jednocześnie, należy skonsultować się z lekarzem.

Stosowanie leku Onsenal z jedzeniem i piciem

Lek Onsenal należy przyjmować w czasie posiłku lub bez posiłku.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem każdego leku, należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Stosowanie leku Onsenal w okresie ciąży i u kobiet, które mogą zajść w ciążę, jeżeli nie stosują skutecznej metody antykoncepcji jest przeciwwskazane.

Lek Onsenal jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn:

Jeśli po zażyciu leku Onsenal wystąpiły zawroty głowy lub uczucie zmęczenia, nie należy prowadzić samochodu ani obsługiwać maszyn, aż do momentu powrotu dobrego samopoczucia.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Onsenal

Lek Onsenal zawiera laktozę (rodzaj cukru).

Pacjenci, u których stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, powinni skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ONSENAL

Onsenal należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zazwyczaj stosowana dawka leku wynosi 400 mg dwa razy na dobę. Zwykle przyjmuje się jedną kapsułkę 400 mg raz na dobę.

Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 800 mg.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Onsenal

W razie przypadkowego przyjęcia zbyt dużej liczby kapsułek, należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Pominięcie zastosowania leku Onsenal

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Onsenal może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

W przypadku wystąpienia którekolwiek z niżej wymienionych objawów, należy natychmiast zaprzestać stosowania leku i powiadomić lekarza lub farmaceutę:

Wymienione poniżej działania niepożądane obserwowano u pacjentów z zapaleniem stawów, którzy przyjmowali leki zawierające tę samą substancję czynną co Onsenal:

Należy natychmiast przerwać stosowanie leku Onsenal w przypadku wystąpienia:

- reakcji alergicznej, takiej jak: wysypka skórna, obrzęk twarzy, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem

- dolegliwości ze strony serca, takie jak ból w klatce piersiowej, niewydolności wątroby (mogące objawiać się nudnościami (mdłościami), biegunką, żółtaczką (skóra - lub białka oczu stają się żółte)
- pojawienia się pęcherzy lub łuszczenia się skóry
- silnego bólu brzucha lub jakichkolwiek oznak krwawienia z żołądka lub jelit, takich jak czarne lub zabarwione krwią stolce lub wymioty z krwią

Poniżej wymieniono często występujące działania niepożądane, które mogą wystąpić u ponad 1 na 100 osób

- zatrzymanie płynów, któremu towarzyszy obrzęk wokół kostek, w obrębie kończyn dolnych i (lub) górnych,
- zakażenia układu moczowego,
- zapalenie zatok przynosowych (stan zapalny zatok przynosowych, zakażenie zatok przynosowych, niedrożność lub bolesność zatok przynosowych), zatkany nos lub katar, ból gardła, kaszel, nieżyt dróg oddechowych, objawy grypopodobne
- zawroty głowy, trudności ze snem,
- ból brzucha, biegunka, niestrawność, wiatry,
- wysypka, swędzenie,
- sztywność mięśni,
- zaostrzenie alergii (u osób z alergią)

Poniżej wymieniono niezbyt często występujące działania niepożądane, które mogą wystąpić u ponad 1 na 1 000 osób

- niewydolność serca, kołatanie serca (subiektywne uczucie bicia serca), przyspieszona czynność serca,
- nasilenie nadciśnienia tętniczego (u osób z nadciśnieniem tętniczym),
- nieprawidłowe wyniki badań krwi oceniających czynność wątroby,
- nieprawidłowe wyniki badań krwi oceniających czynność nerek,
- niedokrwistość (zmiany dotyczące krwinek czerwonych, które mogą wywoływać uczucie zmęczenia i duszności),
- objawy lękowe, depresja, zmęczenie, senność, mrowienie,
- zwiększone stężenie potasu stwierdzone w badaniach krwi (może objawiać się nudnościami (czyli mdłościami), zmęczeniem, osłabieniem siły mięśniowej lub kołataniem serca),
- zaburzenia widzenia lub nieostry widzenie, szum w uszach, bolesność i owrzodzenia w jamie ustnej,
- zaparcia, odbijanie, zapalenie błony śluzowej żołądka (niestrawność, ból żołądka lub wymioty), zaostrzenie zapalenia błony śluzowej żołądka lub jelit (u osób z zapaleniem błony śluzowej żołądka lub jelit),
- bolesne kurcze mięśni w obrębie kończyn dolnych,
- swędząca wysypka ze zmianami uniesionymi powyżej poziomu skóry (pokrzywka).

Poniżej wymieniono rzadko występujące działania niepożądane, które mogą wystąpić u ponad 1 na 10 000 osób

- owrzodzenia (krwawienie) w obrębie żołądka, przełyku lub jelit; bądź przebicie (perforacja) jelit (co może objawiać się bólem brzucha, gorączką, nudnościami, wymiotami, zahamowaniem przesuwania się treści jelitowej), ciemno lub czarno zabarwione stolce, zapalenie przełyku (które może powodować trudności w połykaniu), zapalenie trzustki (mogące objawiać się bólem brzucha),
- zmniejszenie liczby białych krwinek (które pomagają chronić organizm przed zakażeniami) i płytek krwi (zwiększone ryzyko krwawień lub powstawania siniaków),
- utrudniona koordynacja ruchów mięśni,
- poczucie dezorientacji, zaburzenia odczuwania smaków,
- nadwrażliwość na światło,
- wypadanie włosów.

W okresie stosowania substancji czynnej leku Onsenal stwierdzono dodatkowe działania niepożądane (w okresie porejestacyjnym). Choć częstość ich występowania jest trudna do

ustalenia, uznane zostały za bardzo rzadkie (czyli występujące rzadziej niż u jednej na dziesięć tysięcy osób)

- krwawienie do mózgu prowadzące do zgonu.
- poważne reakcje alergiczne (włącznie z potencjalnie śmiertelnym wstrząsem anafilaktycznym) mogące objawiać się wysypką skórą, obrzękiem twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła, świszczącym oddechem i dusznością; trudności w przełykaniu,
- krwawienie z żołądka lub jelit (mogące prowadzić do krwawych stolców lub wymiotów), zapalenie jelita cienkiego lub okrężnicy, nudności (mdłości),
- poważne schorzenia skóry, takie jak zespół Stevensa-Johnsona, złuszczone zapalenie skóry i toksyczna rozplywna martwica naskórka (mogące prowadzić do wysypki, powstawania pęcherzy na skórze i złuszczenia się skóry),
- niewydolność wątroby, uszkodzenie wątroby i ciężkie zapalenie wątroby (czasem prowadzące do zgonu lub wymagające przeszczepienia wątroby), które może objawiać się nudnościami (mdłościami), biegunką, żółtaczką, żółtym zabarwieniem skóry lub gałek ocznych, ciemnym moczem, odbarwionymi stolcami, tendencją do krwawień, swędzeniem lub dreszczami,
- choroby nerek (możliwa niewydolność nerek, zapalenie nerek),
- zakrzepy krwi w naczyniach płuc, do objawów mogą należeć: nagła duszność, ostre bóle podczas oddychania lub zapaść krążeniowa,
- nieregularna czynność serca,
- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (zapalenie błon otaczających mózg i rdzeń kręgowy),
- omamy ,
- nasilenie padaczki (możliwość częstszych i/lub bardziej nasilonych napadów),
- zapalenie naczyń krwionośnych (mogące objawiać się gorączką, dolegliwościami bólowymi, purpurowymi wybroczynami w obrębie skóry),
- zamknięcie tętnicy lub żyły w obrębie gałki ocznej prowadzące do częściowej lub całkowitej utraty wzroku, zapalenie spojówek, zakażenia oczu (zespół czerwonego oka), krwawienie w obrębie gałki ocznej,
- zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek oraz płytek krwi (mogący prowadzić do zmęczenia, łatwego powstawania siniaków, częstych krwotoków z nosa oraz zwiększonego ryzyka zakażeń),
- ból w klatce piersiowej,
- osłabienie węchu,
- przebarwienia w obrębie skóry (siniaki), bóle mięśniowe i osłabienie siły mięśniowej, bolesność w obrębie stawów,
- zaburzenia miesiączkowania,
- ból głowy, uderzenia krwi do głowy,
- zmniejszone stężenie sodu w wynikach badań krwi (mogący powodować spadek apetytu, ból głowy, nudności (mdłości), bolesne kurcze mięśni i osłabienie siły mięśniowej).

W badaniach klinicznych, w których Onsenal przyjmowano przez okres maksymalnie 3 lat w celu zapobiegania samoistnym polipom okrężnicy, obserwowano wymienione niżej dodatkowe działania niepożądane (działania niepożądane zaznaczone gwiazdką były częstsze w tych badaniach niż w badaniach z udziałem pacjentów z zapaleniem stawów):

Bardzo częste działania niepożądane (występujące częściej niż u co dziesiątego pacjenta):

- nadciśnienie tętnicze*, biegunka*.

Częste działania niepożądane

- choroby serca: zawał mięśnia sercowego*, dławica piersiowa (ból w klatce piersiowej),
- dolegliwości ze strony żołądka: nudności, zgaga, uchyłek (zmiana chorobowa w żołądku lub jelicie, która może zacząć sprawiać dolegliwości bólowe lub ulec zakażeniu), wymioty*, zespół jelita drażliwego (mogący objawiać się bólem brzucha, biegunką, niestrawnością, wiatrami),
- kamienie nerkowe (mogące prowadzić do bólu brzucha lub pleców, obecności krwi w moczu), trudności z oddawaniem moczu, zwiększone stężenie kreatyniny (oceniany w badaniach krwi parametr świadczący o czynności nerek),
- duszność,
- spastyczne skurcze mięśni,

- obrzęk (zatrzymanie wody w organizmie prowadzące do obrzęku tkanek),
- powiększenie lub zapalenie gruczołu krokowego, zwiększenie stężenia swoistego antygeny gruczołu krokowego (parametr oceniany w badaniu krwi),
- różnego rodzaju zakażenia,
- zwiększenie masy ciała.

Niezbyt częste działania niepożądane

- udar mózgu,
- niestabilna dławica piersiowa (ból w klatce piersiowej), choroby zastawek serca, rytmu serca lub tętnic wieńcowych bądź powiększenie serca,
- zakrzepica żył głębokich (powstanie zakrzepów krwi zwykle w obrębie kończyny dolnej mogące objawiać się bólem, obrzękiem lub zaczerwienieniem łydki lub dusznościami), powstawanie siniaków,
- zakażenia żołądka (mogące powodować podrażnienie i owrzodzenie żołądka i jelit), krwawienie z hemoroidów, częste oddawanie stolca, zapalenie lub krwawienie z dziąseł/owrzodzenia jamy ustnej,
- złamanie kończyny dolnej, zerwanie ścięgna lub zapalenie,
- półpasiec, zakażenia skóry, alergiczne zapalenie skóry (sucha, swędząca wysypka),
- wtęty ciała szklatego lub krwawienia do oka powodujące nieostre lub upośledzone widzenie, zawroty głowy spowodowane problemami z uchem wewnętrznym, zaburzenia mowy,
- trudności ze snem, nadmierne oddawanie moczu w nocy,
- tłuszczaki w obrębie skóry lub w innych miejscach, torbiele galaretowate (niegroźne obrzmienia w obrębie lub w pobliżu stawów i ścięgien rąk lub stóp),
- nieprawidłowe obfite krwawienia z pochwy, bolesne miesiączkowanie, bolesność piersi, torbiel jajnika, objawy menopauzy,
- zwiększone stężenie sodu lub hemoglobiny oraz obniżony hematokryt lub stężenie testosteronu w wynikach badań krwi,
- zaburzenia słuchu,
- zmiany w morfologii krwi

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ONSENAL

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Kapsułek nie należy stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i opakowaniu zewnętrznym. Jeśli kapsułki utraciły swoją ważność, należy zwrócić lek do apteki, gdzie zostanie w bezpieczny sposób zutylizowany.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Onsenal

- Substancją czynną jest celekoksyb.
- Substancje pomocnicze: żelatyna, laktoza jednowodna, sodu laurylosiarczan, powidon K30, kroscarmeloza sodowa, magnezu stearynian i substancja barwiąca tytanu dwutlenek (E171).
- Tusz w napisach zawiera szelak, glikol propylenowy i żelaza tlenek (E172), błękit Brilliant FCF (E133)

Jak wygląda lek Onsenal i co zawiera opakowanie

Kapsułki są białego koloru z zielonymi napisami '7767' i '400'.

Onsenal jest pakowany w blistry zawierające 10 lub 60 kapsułek.

Podmiot odpowiedzialny:

Pfizer Limited Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

Wytwórca:

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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 21220174

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)30550055-51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

Pfizer S.A.
Tél: +34 91 490 99 00

Portugal

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 2072800

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: + 1800 633 363 (toll free)
+44(0)1304616161

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Geo. Pavlides & Araouzos Ltd.
Τηλ.: + 35722818087

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: + 44(0)1304616161

Lietuva

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

Data zatwierdzenia tekstu ulotki:

Ten lek został dopuszczony do obrotu w „wyjątkowych okolicznościach”.

Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku.

Europejska Agencja ds. Produktów Lekniczych (EMA) dokona przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o leku raz do roku i treść tej ulotki zostanie uzupełniona, jeśli to będzie konieczne.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Lekniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Można tam również znaleźć linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.