

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## 1. NÁZOV LIEKU

Onsenal 200 mg tvrdé kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 200 mg celekoxibu.  
Pomocné látky: monohydrát laktózy 49,8 mg  
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.  
Biele nepriehľadné kapsuly s dvoma zlatými pruhmi označenými nápisom 7767 a 200.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Onsenal je indikovaný na zníženie počtu adenomatózných intestinálnych polypov pri familiárnej adenomatóznej polypóze (FAP) ako prídavná liečba k chirurgickému výkonu a následným endoskopickým prehliadkam (pozri časť 4.4).

Účinok Onsenalom navodeného zníženia počtu polypov na riziko vzniku črevných nádorov nebol preukázaný (pozri časti 4.4 a 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Odporúčaná perorálna dávka sú dve 200 mg kapsuly dvakrát denne užíte s jedlom (pozri časť 5.2).

Počas užívania celekoxibu sa má u pacientov s FAP pokračovať v obvyklej liečebnej starostlivosti. Maximálna odporúčaná denná dávka je 800 mg.

*Poškodenie funkcie pečene:* U pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene (sérový albumín 25 – 35 g/l) sa musí znížiť denná odporúčaná dávka celekoxibu o 50 % (pozri časti 4.3 a 5.2). Má sa postupovať s opatnosťou, pretože u takýchto pacientov nie sú skúsenosti s dávkami vyššími ako 200 mg.

*Poškodenie funkcie obličiek:* Skúsenosti s celekoxibom u pacientov s miernym alebo stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek sú obmedzené, preto sa takíto pacienti majú liečiť s opatnosťou (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

*Pediatrickí pacienti:* Skúsenosti s celekoxibom u pacientov s FAP mladších ako 18 rokov sú obmedzené na jedinú pilotnú štúdiu u veľmi malej populácie, v ktorej boli pacienti liečení celekoxibom v dávkach do 16 mg/kg denne, čo zodpovedá odporúčanej dávke 800 mg denne pre dospelých s FAP (pozri časť 5.1)

*CYP2C9 pomalí metabolizéri:* Pacientom, o ktorých je známe, alebo sa predpokladá, že sú pomalí metabolizéri CYP2C9 na základe genotypových alebo anamnestických údajov/skúseností s inými CYP2C9 substrátmi, sa má celecoxib podávať s obozretnosťou, pretože je zvýšené riziko od dávky závislých nežiaducich účinkov.

Pacienti s alelou CYP2C9\*3, a najmä pacienti s homozygotným genotypom CYP2C9\*3\*3, môžu byť vystavení hladinám celekoxibu, ktoré sú vyššie ako tie, pri ktorých bola sledovaná bezpečnosť

v klinických štúdiách. Preto sa pri liečbe pacientov s FAP musí starostlivo zväžiť riziko vysokých expozícií celekoxibu u pomalých metabolizérov. Zvážte použitie zníženej dávky na začiatku liečby (pozri časť 5.2).

*Starší ľudia:* Dávka pre starších pacientov s FAP nebola stanovená. Týmto pacientom sa má venovať osobitná starostlivosť (pozri časť 5.2).

#### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 6.1).
- Známa precitlivosť na sulfonamidy.
- Aktívny peptický vred alebo gastrointestinálne (GI) krvácanie.
- Pacienti, u ktorých sa vyskytla astma, akútna rinitída, nosové polypy, angioneurotický edém, urtikária alebo iné reakcie podobné alergii po podaní kyseliny acetylsalicylovej alebo nesteroidových antiflogistík (NSAIDs) vrátane selektívnych inhibítorov COX-2 (cyklooxygenázy-2).
- V gravidite a u žien, ktoré môžu otehotnieť, ak nepoužívajú účinnú antikoncepčnú metódu (pozri časti 4.5, 4.6 a 5.3).
- Dojčenie (pozri časti 4.6 a 5.3).
- Ťažká hepatálna dysfunkcia (sérový albumín < 25 g/l alebo Child-Pugh skóre > 10) (Trieda C).
- Pacienti s renálnou insuficienciou s odhadovaným klírensom kreatinínu < 30 ml/min.
- Zápalové ochorenie čriev.
- Kongestívne srdcové zlyhávanie (NYHA II-IV).
- Potvrdená ischemická choroba srdca, ochorenie periférnych artérií a/alebo cerebrovaskulárne ochorenie.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba celekoxibom bola u FAP skúmaná v období do 6 mesiacov a nepreukázala zníženie rizika gastrointestinálnej alebo inej formy nádorového ochorenia, ani zníženie nutnosti chirurgického zákroku. Preto sa obvyklá liečebná starostlivosť o pacientov s FAP nemá meniť kvôli súčasnému podávaniu celekoxibu. Obzvlášť frekvencia obvyklých endoskopických prehliadok sa nemá znižovať a nemajú sa odkladať chirurgické výkony súvisiace s FAP.

##### *Gastrointestinálne poruchy*

U pacientov liečených celekoxibom sa vyskytli komplikácie v hornej časti gastrointestinálneho traktu [perforácie, vredy alebo krvácanie (PUBs)], niektoré z nich so smrteľným zakončením.

Opatrnosť sa odporúča pri liečbe pacientov s vysokým rizikom vývoja gastrointestinálnych komplikácií pri NSAIDs: u starších ľudí, pacientov užívajúcich súčasne akékoľvek iné NSAIDs alebo kyselinu acetylsalicylovú alebo u pacientov s predošlou anamnézou gastrointestinálneho ochorenia, ako je vred či GI krvácanie.

K ďalšiemu zvýšeniu rizika gastrointestinálnych nežiaducich účinkov (gastrointestinálne ulcerácie alebo iné gastrointestinálne komplikácie) dochádza, keď sa celekoxib podáva súčasne s kyselinou acetylsalicylovou (aj v nízkych dávkach). V dlhodobých klinických štúdiách nebol preukázaný významný rozdiel v GI bezpečnosti medzi selektívnymi COX-2 inhibítormi + kyselinou acetylsalicylovou v porovnaní s NSAID + kyselinou acetylsalicylovou (pozri časť 5.1). Je nutné vyhnúť sa súčasnému užívaniu celekoxibu a neaspirínového NSAID.

U FAP pacientov s ileorektálnou anastomózou alebo ileoanálnou anastomózou s vakom môžu v anastomóze vzniknúť ulcerácie. Ak je v anastomóze prítomný vred, pacienti nemajú dostávať sprievodnú liečbu antikoagulantami alebo kyselinou acetylsalicylovou.

### *Poruchy krvi a lymfatického systému / Kardiovaskulárne poruchy*

Zvýšený počet závažných kardiovaskulárnych príhod, najmä infarktu myokardu, sa vyskytol v dlhodobej placebom kontrolovanej štúdií u jedincov so sporadickými adenomatóznymi polypmi, ktorí boli liečení celekoxibom v dávkach 200 mg dvakrát denne a 400 mg dvakrát denne v porovnaní s placebom (pozri časť 5.1).

Keďže v klinickej štúdií APC bolo zvýšené kardiovaskulárne riziko celekoxibu pri dávke 400 mg dvakrát denne (pozri časť 5.1), odpoveď na celekoxib u pacientov s FAP sa musí pravidelne opakovanne vyšetrovať, aby sa predišlo zbytočnej expozícii pacientov s FAP, u ktorých celekoxib nie je účinný (pozri časti 4.2, 4.3, 4.8 a 5.1).

Pacienti s významnými rizikovými faktormi vzniku kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie) majú byť liečení celekoxibom až po starostlivom zvážení (pozri časť 5.1).

COX-2 selektívne inhibítory nie sú náhradou kyseliny acetylsalicylovej v profylaxii tromboembolickej kardiovaskulárnej choroby, pretože nemajú účinok na krvné doštičky. Preto sa antitrombocytárna liečba nemá ukončiť (pozri časť 5.1).

Ako pri iných liekoch, o ktorých je známe, že inhibujú syntézu prostaglandínov, sa aj u pacientov užívajúcich celekoxib pozorovala retencia tekutín a edémy. Preto sa celekoxib musí používať s opatnosťou u pacientov s anamnézou srdcového zlyhávania, s poruchou funkcie ľavej komory srdca alebo s hypertenziou a u pacientov s už prítomnými edémami z inej príčiny, pretože inhibícia syntézy prostaglandínov môže viesť k zhoršeniu funkcie obličiek a k retencii tekutín. Opatnosť sa tiež vyžaduje u pacientov užívajúcich diuretiká alebo s iným rizikom hypovolémie.

Ako pri všetkých NSAID aj celekoxib môže viesť k vzniku novej hypertenzie alebo k zhoršeniu už existujúcej hypertenzie, z ktorých každá môže prispievať k zvýšenej incidencii kardiovaskulárnych príhod. Preto sa krvný tlak musí prísne monitorovať tesne na začiatku liečby celekoxibom a počas celého priebehu liečby.

V prípade starších pacientov s miernou až stredne ťažkou kardiálnou poruchou, ktorá vyžaduje liečbu, je nevyhnutná zvláštna starostlivosť a sledovanie. Zhoršené renálne a hepatálne funkcie a zvlášť kardiálna dysfunkcia majú vyššiu pravdepodobnosť výskytu u starších ľudí, a preto sa musí zachovávať primeraný medicínsky dohľad.

### *Poruchy obličiek a pečene*

NSAID, vrátane celekoxibu, môžu spôsobovať renálnu toxicitu. Klinické štúdie s celekoxibom ukázali podobné účinky na obličky ako pri porovnávacích NSAID. Pacienti s poškodenou renálnou funkciou, srdcovým zlyháváním, dysfunkciou pečene a starší pacienti sú pacientmi s najvyšším rizikom renálnej toxicity. Takíto pacienti musia byť počas liečby celekoxibom prísne monitorovaní.

Skúsenosti s celekoxibom u pacientov s mierne alebo stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek alebo pečene sú obmedzené, preto sa majú takíto pacienti liečiť s opatnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

Ak počas liečby dôjde u pacienta k zhoršeniu ktorejkoľvek z vyššie uvedených funkcií orgánových systémov, majú sa vykonať potrebné opatrenia a má sa zvážiť ukončenie liečby celekoxibom.

### *Kožné reakcie*

Závažné kožné reakcie, niektoré z nich fatálne, vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevens-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy boli hlásené veľmi zriedkavo v spojitosti s používaním celekoxibu (pozri časť 4.8). Zdá sa, že najvyššie riziko týchto reakcií je u pacientov na začiatku liečby, vo väčšine prípadov nastupuje reakcia počas prvého mesiaca liečby. Závažné reakcie z precitlivenosti (anafylaxia a angioedém) boli hlásené u pacientov užívajúcich celekoxib (pozri časť 4.8). Zvýšené riziko závažných kožných reakcií alebo reakcií z precitlivenosti môžu mať pacienti s anamnézou alergie na sulfónamidy alebo alergie na akýkoľvek liek (pozri časť

4.3). Pri prvom objavení sa kožnej vyrážky, slizničných lézií alebo akéhokoľvek iného príznaku precitlivenosti sa má liečba celekoxibom ukončiť.

#### *Iné*

Pacienti so známou zníženou metabolickou aktivitou enzýmu CYP2C9 sa majú liečiť s opatrnosťou (pozri časť 5.2).

Celekoxib môže maskovať horúčku a iné príznaky zápalu.

Závažné príhody krvácania boli hlásené u pacientov so súbežnou liečbou warfarínom. Opatrne sa má postupovať pri kombinovaní celekoxibu s warfarínom a inými perorálnymi antikoagulanciami (pozri časť 4.5).

Onsenal 200 mg kapsuly obsahujú laktózu (49,8 mg). Pacienti so zriedkavými vrodenými problémami galaktózovej intolerancie, s laponským deficitom laktázy alebo s glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú tento liek užívať.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### *Farmakodynamické interakcie*

Väčšina interakčných štúdií bola vykonaná s celekoxibom v dávkach 200 mg dvakrát denne (t.j. s dávkami používanými pri osteoartróze/reumatoidnej artritíde). Nemožno preto vylúčiť výraznejší efekt pri dávke 400 mg dvakrát denne.

Antikoagulačná aktivita sa musí monitorovať u pacientov užívajúcich warfarín alebo iné antikoagulancia, obzvlášť počas prvých dní po začatí liečby celekoxibom alebo pri zmenách dávky, pretože takíto pacienti majú zvýšené riziko krvácaných komplikácií. Preto sa musí pacientom užívajúcim perorálne antikoagulancia starostlivo monitorovať ich protrombínový čas INR. Boli hlásené príhody krvácania, niektoré z nich smrteľné, v súvislosti s predĺžením protrombínového času u pacientov s artritídou (najmä u starších ľudí) užívajúcich celekoxib súčasne s warfarínom (pozri časť 4.4).

NSAIDs môžu znižovať účinok diuretík a antihypertenzív. Tak ako pri NSAIDs, riziko akútnej renálnej insuficiencie, ktorá je zvyčajne reverzibilná, môže byť zvýšené u niektorých pacientov s poruchou funkcie obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti), keď sa ACE inhibítory alebo antagonisti receptorov pre angiotenzín II podávajú v kombinácii s NSAIDs vrátane celekoxibu. Preto sa má táto kombinácia podávať s opatrnosťou, obzvlášť u starších ľudí. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zväziť monitorovanie obličkových funkcií po zahájení sprievodnej liečby, ako aj ďalej v pravidelných intervaloch.

V 28-dňovej klinickej štúdiu u pacientov s hypertenziou I. a II. stupňa kontrolovanou lizinoprilom podávanie 200 mg celekoxibu dvakrát denne nevedlo k žiadnym klinicky významným zvýšeniam priemerného denného systolického alebo diastolického tlaku stanoveného 24-hodinovým ambulantným monitorovaním krvného tlaku v porovnaní s placebom. Spomedzi pacientov liečených celekoxibom 200 mg dvakrát denne bolo 48 % považovaných za neodpovedajúcich na lizinopril pri poslednej návšteve lekára (definovaní boli prostredníctvom manžetového diastolického tlaku krvi > 90 mmHg alebo manžetového diastolického tlaku krvi zvýšeného o > 10 % v porovnaní s hodnotou pred liečbou) v porovnaní s 27 % pacientov liečených placebom; tento rozdiel bol štatisticky významný.

Súčasné podávanie NSAIDs s derivátmi cyclosporínu D alebo takrolímom pravdepodobne zvyšuje nefrotoxický účinok cyclosporínu a takrolímu. Obličkové funkcie sa musia monitorovať pri podávaní celekoxibu v kombinácii s ktorýmkoľvek z týchto liekov.

Celekoxib sa môže používať s nízkymi dávkami kyseliny acetylsalicylovej, avšak nemožno ho považovať za náhradu kyseliny acetylsalicylovej v kardiovaskulárnej prevencii. Tak ako pri iných NSAIDs sa vyššie riziko gastrointestinálnej ulcerácie alebo iných gastrointestinálnych komplikácií

ukázalo pri súčasnom podávaní celekoxibu s kyselinou acetylsalicylovou v nízkych dávkach v porovnaní s používaním samotného celekoxibu (pozri časť 5.1).

#### *Farmakokinetické interakcie*

##### *Účinky celekoxibu na iné lieky*

Celekoxib je slabý inhibítor CYP2D6. Počas liečby celekoxibom bola priemerná plazmatická koncentrácia CYP2D6 substrátu dextrometorfánu zvýšená o 136 %. Plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú substrátmi pre tento enzým, sa môžu zvýšiť, ak sa súčasne používa celekoxib. Lieky metabolizované CYP2D6 sú napríklad antidepressíva (tricyklické aj SSRI), neuroleptiká, antiarytmiká, atď. Dávka individuálne dávkovo titrovaných substrátov CYP2D6 si môže vyžadovať zníženie po začatí liečby celekoxibom alebo zvýšenie po ukončení liečby celekoxibom.

*In vitro* štúdie preukázali určitý potenciál celekoxibu inhibovať metabolizmus katalyzovaný CYP2C19. Klinický význam týchto *in vitro* nálezov je nejasný. Lieky, ktoré sú metabolizované CYP2C19, sú napríklad diazepam, citalopram a imipramín.

V interakčnej štúdii nemal celekoxib žiadne klinicky relevantné účinky na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (1 mg noretisterónu/35 µg etinylestradiolu).

Celecoxib neovplyvňuje v klinicky významnom rozsahu farmakokinetiku tolbutamidu (substrát CYP2C9) alebo glibenklamidu.

U pacientov s reumatoidnou artritídou nemal celekoxib žiadny štatisticky významný účinok na farmakokinetiku (plazmatický alebo renálny klírens) metotrexátu (v reumatologických dávkach). Pri kombinácii týchto dvoch liekov sa však musí zväziť primerané sledovanie s metotrexátom súvisiacej toxicity.

Súčasné podávanie celekoxibu v dávke 200 mg dvakrát denne so 450 mg lítia dvakrát denne u zdravých jedincov viedlo k priemernému zvýšeniu  $C_{max}$  lítia o 16 % a AUC lítia o 18 %. Preto po zahájení alebo ukončení podávania celekoxibu sa musia pacienti liečení lítiom starostlivo monitorovať.

##### *Účinky iných liekov na celekoxib*

U jedincov, ktorí sú CYP2C9 pomalí metabolizéri a vykazujú zvýšenú systémovú expozíciu voči celekoxibu, môže súčasná liečba inhibítormi CYP2C9 (napr. flukonazolom, amiodaronom) vyústiť do ďalšieho zvýšenia expozície celekoxibu. U známych CYP2C9 pomalých metabolizérov sa má takýmto kombináciám vyhnúť (pozri časti 4.2 a 5.2).

Keďže celekoxib je prevažne metabolizovaný CYP2C9, u pacientov liečených flukonazolom sa má používať polovica odporúčanej dávky. Súčasné používanie celekoxibu v jednorazovej dávke 200 mg a silného inhibítora CYP2C9 flukonazolu v dávke 200 mg raz denne viedlo k priemernému zvýšeniu  $C_{max}$  celekoxibu o 60 % a AUC o 130 % (analogické štúdie s amiodaronom alebo inými známymi inhibítormi CYP2D9 sa nerobili). Súčasné používanie induktorov CYP2C9, ako sú rifampicín, karbamazepín a barbituráty, môže plazmatické koncentrácie celekoxibu znižovať.

#### **4.6 Gravidita a laktácia**

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku celekoxibu. Štúdie na zvieratách (potkanoch a králikoch) preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časti 4.3 a 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Celekoxib, tak ako iné lieky inhibujúce syntézu prostaglandínov, môže spôsobiť inerciu maternice a predčasné uzavretie ductus arteriosus počas posledného trimestra. Celekoxib je kontraindikovaný počas gravidity a u žien, ktoré môžu otehotnieť, ak nepoužívajú účinnú antikoncepciu metódu (pozri časť 4.3). Ak žena otehotnie počas liečby, celekoxib sa musí vysadiť.

Celekoxib sa vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov v koncentráciách podobných koncentráciám v plazme. Podanie celekoxibu obmedzenému počtu dojčiacich žien ukázalo veľmi malý prestup celekoxibu do materského mlieka. Ženy, ktoré užívajú celekoxib, nesmú dojčiť.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak pacienti, ktorí pri užívaní celekoxibu pociťujú závraty, vertigo alebo ospalivosť, sa majú vyvarovať vedeniu vozidiel alebo obsluhy strojov.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov a zoradené podľa frekvencie v **Tabuľke 1** zohľadňujúc údaje z nasledovných zdrojov:

- Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s osteoartrítidou a reumatoidnou artrítidou s mierou výskytu vyššou ako 0,01 % a väčšou ako reakcie hlásené u placebo počas 12 placebo a/alebo liečivom kontrolovaných klinických štúdií v trvaní do 12 týždňov pri dennej dávke celekoxibu od 100 mg až do 800 mg. V dodatočných štúdiách za použitia neselektívnych NSAID komparátorov bolo celekoxibom liečených približne 7 400 pacientov v dennej dávke až do 800 mg, vrátane približne 2 300 pacientov liečených 1 rok alebo dlhšie. Nežiaduce reakcie pozorované pri liečbe celekoxibom v týchto dodatočných štúdiách boli v súlade s reakciami u pacientov s osteoartrítidou a reumatoidnou artrítidou uvedenými v **Tabuľke 1**.
- Nežiaduce liekové reakcie zo sledovania po uvedení lieku na trh, ako boli spontánne hlásené počas obdobia, v ktorom bolo liečených celekoxibom (rôzne dávky, dĺžka liečby a indikácie) odhadom > 70 miliónov pacientov. Pretože nie všetky nežiaduce liekové reakcie sú hlásené držiteľovi rozhodnutia o registrácii a zaradené do bezpečnostnej databázy, frekvencie týchto reakcií sa nedajú spoľahlivo stanoviť.

<b>TABUĽKA 1</b>	<b>Časté</b> (≥ 1/100 až < 1/10)	<b>Menej časté</b> (≥ 1/1 000 až < 1/100)	<b>Zriedkavé</b> (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	<b>Frekvencia neznáma</b> (skúsenosti po uvedení lieku na trh) <sup>1</sup>
<b>Infekcie a nákazy</b>	sínusitída, infekcie horných dýchacích ciest, infekcie močových ciest			
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>		anémia	leukopénia, trombocytopenia	pancytopenia
<b>Poruchy imunitného systému</b>	zhoršenie alergie			závažné alergické reakcie, anafylaktický šok, anafylaxia
<b>Psychické poruchy</b>	nespavosť	úzkosť, depresia, únava	zmätenosť	halucinácie
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		hyperkaliémia		
<b>Poruchy nervového systému</b>	závraty, hypertónia	parestézie, somnolencia	ataxia, zmeny chuti	bolesť hlavy, zhoršenie epilepsie, aseptická meningitída, ageuzia, anosmia, fatálne intrakraniálne krvácanie

<b>Poruchy oka</b>		zahmlené videnie		konjunktivitída, krvácanie do oka, oklúzia sietnicových tepien alebo žíl
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		tinitus		oslabený sluch
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		srdcové zlyhanie, palpitácie, tachykardia	infarkt myokardu <sup>2</sup>	arytmia
<b>Poruchy ciev</b>		hypertenzia, zhoršenie hypertenzie		začervenanie, vaskulitída, pľúcny embolizmus
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	faryngitída, rinitída, kašeľ	dyspnoe		bronchospazmus
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	bolesti brucha, hnačka, dyspepsia, flatulencia	zápcha, erukácie, gastritída, stomatitída, vracanie, zhoršenie gastrointestinálneho zápalu	vred dvanástnika, žalúdka, pažeráka, tenkého a hrubého čreva; dysfágia, perforácia tenkého čreva; ezofagitída, meléna; pankreatitída	nevoľnosť, akútna pankreatitída, gastrointestinálne krvácanie, kolitída/zhoršená kolitída
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>		abnormálne hepatálne funkcie, zvýšené AST a ALT	zvýšené hladiny hepatálnych enzýmov	hepatitída, hepatálne zlyhanie, žltáčka
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	vyrážka, pruritus	urtikária	alopécia, fotosenzitivita	ekchymóza, bulózna erupcia, exfoliatívna dermatitída, multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, angioedém
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		kŕče v nohách		artralgia, myozitída
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>		zvýšená hladina kreatinínu, zvýšená hladina dusíka vo forme močoviny v krvi		akútne renálne zlyhanie, intersticiálna nefritída, hyponatrémia
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>				poruchy menštruačného cyklu
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	príznaky podobné chrípke, periférny edém/ retencia tekutín			boleť na hrudníku



<sup>1</sup> Nežiaduce liekové reakcie spontánne hlásené do databázy dohľadu nad bezpečnosťou počas obdobia, v ktorom bolo liečených odhadom > 70 miliónov pacientov celecoxibom (rôzne dávky, dĺžka liečby a indikácie). V dôsledku toho sa frekvencie týchto nežiaducich liekových reakcií nedajú spoľahlivo stanoviť. Ako nežiaduce liekové reakcie v populácii sledovanej po uvedení lieku na trh sú uvedené iba tie, ktoré neboli už uvedené v štúdiách s artritídou (Tabuľka č.1) alebo v štúdiách zameraných na prevenciu polypov (Tabuľka.2).

<sup>2</sup> V sumárnej analýze 20 placebom kontrolovaných štúdií s trvaním viac ako 2 týždne až do 1 roka u pacientov s OA a RA bol nárast výskytu infarktu myokardu u pacientov liečených celecoxibom v dávkach 200 mg alebo 400 mg denne oproti placebo 0,7 príhod na 1 000 pacientov (zriedkavá) a nebol zaznamenaný žiaden vzostup cievnych mozgových príhod.

Dodatočné nežiaduce reakcie uvedené podľa tried orgánových systémov a zoradené podľa frekvencie v **Tabuľke 2** boli hlásené s mierou výskytu väčšou ako pri placebe u jedincov liečených celecoxibom v dávke od 400 mg do 800 mg denne v dlhodobých štúdiách zameraných na prevenciu polypov s trvaním až do 3 rokov (klinické štúdie APC a PreSAP; pozri časť 5.1 Farmakodynamické vlastnosti: Kardiovaskulárna bezpečnosť – Dlhodobé štúdie u pacientov so sporadickými ademomatoznými polypmi).

<b>TABUĽKA 2</b>	<b>Veľmi časté</b> (≥ 1/10)	<b>Časté</b> (≥ 1/100 až < 1/10)	<b>Menej časté</b> (≥ 1/1 000 až < 1/100)
<b>Infekcie a nákazy</b>		infekcie ucha, mykotické infekcie (mykotické infekcie boli najmä nesystémové)	infekcie helikobakterom pylori, herpes zoster, erysipel, ranové infekcie, infekcie ďasien, zápal labyrintu, bakteriálne infekcie
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>			lipóm
<b>Psychické poruchy</b>			poruchy spánku
<b>Poruchy nervového systému</b>			mozgový infarkt
<b>Poruchy oka</b>			opacity v sklovci konjunktíválne krvácanie
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			hypakúzia
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		angina pectoris infarkt myokardu	nestabilná angina pectoris, insuficiencia aortálnej chlopne, ateroskleróza koronárnych artérií, sínusová bradykardia, ventrikulárna hypertrofia
<b>Poruchy ciev</b>	hypertenzia*		hlboká žilová trombóza, hematóm
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>		dyspnoe	dysfónia
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	hnačka*	nevoľnosť, gastroezofágová refluxná choroba, divertikulum, vracanie,* dysfágia, syndróm dráždivého čreva	krvácanie z hemoroidov, zvýšená peristaltika čriev, ulcerácie v ústnej dutine, stomatitída
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>			alergická dermatitída
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		svalové kŕče	ganglion

<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>		nefrolitiáza, zvýšená hladina kreatinínu v krvi	noktúria
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>		benígna hyperplázia prostaty, prostatitída, zvýšená hladina prostatického špecifického antigénu (PSA)	vaginálne krvácanie, citlivosť prsníkov, dysmenorea, ovariálna cysta, menopauzálne symptómy
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		edém	
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>		zvýšená hmotnosť	zvýšené hladiny v krvi: draslík, sodík, hemoglobín znížené hladiny v krvi: hematokrit, testosterón
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>			fraktúra nohy, fraktúra dolných končatín, epikondilitída, ruptúra šľachy, fraktúra
* Hypertenzia, vracanie a hnačka sú zahrnuté v Tabuľke 2, pretože boli hlásené častejšie v týchto štúdiách, ktoré trvali 3 roky, v porovnaní s Tabuľkou 1, ktorá zahŕňa nežiaduce reakcie zo štúdií s trvaním 12 týždňov.			

Vo finálnych údajoch (prisúdených) z APC štúdie u pacientov liečených celekoxibom 800 mg denne až do 3 rokov bol nárast výskytu infarktu myokardu oproti placebo 11 príhod na 1 000 pacientov (časté); a nárast výskytu mozgových príhod 5 príhod na 1 000 pacientov (menej časté; jednotlivé typy mozgových príhod nie sú rozlíšené).

#### 4.9 Predávkovanie

Nie sú žiadne klinické skúsenosti s predávkovaním v klinických štúdiách. Jednorazové dávky až do 1200 mg a viacnásobné dávky do 1200 mg dvakrát denne boli podávané zdravým dobrovoľníkom počas 9 dní bez klinicky významných nežiaducich udalostí. V prípade podozrenia na predávkovanie sa musí poskytnúť vhodná podporná liečebná starostlivosť, napr. vyprázdnenie obsahu žalúdka, lekársky dohľad a v prípade potreby zaviesť symptomatickú liečbu. Vzhľadom k silnej väzbe na bielkoviny je nepravdepodobné, že liek možno účinne odstrániť z organizmu dialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastikum, ATC kód: L01XX33

Celekoxib je diaryl-substituovaný pyrazol, chemicky podobný iným nearylamínovým sulfonamidom (napr. tiazidy, furosemid), ktorý sa však líši od arylamínových sulfonamidov (napr. sulfametoxazol a iné sulfonamidové antibiotiká).

Celekoxib je perorálny selektívny inhibítor cyklooxygenázy-2 (COX-2). U zdravých dobrovoľníkov sa nepozorovala štatisticky významná inhibícia COX-1 (posudzovaná *ex vivo* ako inhibícia tvorby tromboxánu B<sub>2</sub> [TxB<sub>2</sub>]) počas podávania terapeutických dávok pre FAP 400 mg celekoxibu dvakrát denne.

Cyklooxygenáza je zodpovedná za tvorbu prostaglandínov. Identifikovali sa dve izoformy, COX-1 a COX-2. COX-2 je izoforma enzýmu, u ktorej sa preukázalo, že je indukovaná prozápalovými stimulmi a predpokladá sa aj jej primárna zodpovednosť za syntézu prostaglandínových mediátorov bolesti, zápalu a horúčky. Zvýšené hladiny COX-2 možno nájsť vo viacerých prekancerogénnych poškodeniach (ako sú napríklad adenomatózne kolorektálne polypy) a v epiteliálnych rakovinových nádoroch. Familiárna adenomatózna polypóza (FAP) je geneticky podmienené ochorenie, ktoré vzniká v dôsledku autozomálne dominantného genetického poškodenia génu potláčajúceho vznik nádoru,

génu adenomatózneho črevnej polypózy (APC – adenomatous polyposis coli). Polypy s mutáciou APC génu nadmerne exprimujú COX-2 a ak nie sú liečené, ďalej rastú a zväčšujú sa v hrubom čreve alebo rekte a prakticky so 100 % pravdepodobnosťou z nich vzniká kolorektálny karcinóm. COX-2 sa zúčastňuje aj ovulácie, implantácie a uzatvorenia ductus arteriosus, regulovania renálnych funkcií a funkcií centrálného nervového systému (vyvolanie horúčky, vnímanie bolesti, kognitívne funkcie). Môže mať istú úlohu pri hojení vredov. U človeka bola izoforma COX-2 identifikovaná v tkanivách v okolí gastrických vredov, ale jej vzťah k hojeniu vredov nebol stanovený.

Rozdiel v antitrombocytarnej aktivite medzi niektorými NSAIDs inhibujúcimi COX-1 a COX-2 selektívnymi inhibítormi môže mať klinický význam u pacientov s rizikom tromboembolických reakcií. COX-2 inhibítory znižujú tvorbu systémového (a tým pravdepodobne aj endotelialného) prostacyklínu bez ovplyvnenia tromboxanu krvných doštičiek.

Na dávke závislý účinok na tvorbu  $TxB_2$  sa pozoroval po vysokých dávkach celekoxibu. Avšak v sérii malých štúdií s viacnásobnými dávkami 600 mg celekoxibu dvakrát denne u zdravých jedincov nemal celekoxib žiadny vplyv na agregáciu krvných doštičiek alebo čas krvácania v porovnaní s placebom.

Experimentálne dôkazy ukázali, že mechanizmus (mechanizmy), ktorým celekoxib spôsobuje smrť nádorových buniek, môže byť spojený s indukciou apoptózy a inhibíciou angiogenézy. Inhibícia COX-2 môže mať vplyv na životaschopnosť nádoru, ktorý nesúvisí so zápalom.

Celekoxib inhibuje tvorbu nádoru v predklinických modeloch rakoviny hrubého čreva, pri ktorej sa nadmerne exprimuje COX-2, či už boli navodené mutáciou chemickou (AOM model na potkanoch) alebo genetickou (MIN model na myšiach).

Dokázalo sa, že celekoxib redukuje počet a veľkosť adenomatózných kolorektálnych polypov. Bola vykonaná randomizovaná dvojito zaslepená placebo kontrolovaná štúdia s 83 pacientmi s FAP. Populačná štúdia zahŕňala 58 pacientov s predchádzajúcou čiastočnou alebo celkovou kolektómiou a 25 pacientov s intaktným hrubým črevom. Trinásť pacientov malo oslabený FAP fenotyp. Počet kolorektálnych polypov sa po 6 mesiacoch liečby znížil v priemere o 28 % (SD  $\pm$  24 %) pri dávke 400 mg celekoxibu dvakrát denne, čo bolo štatisticky vyššie ako pri placebe (priemerné zníženie 5 %, SD  $\pm$  16 %). Aj v oblasti duodena došlo k významnému zníženiu počtu adenómov v porovnaní s placebom (14,5 % pri 400 mg celekoxibu dvakrát denne oproti 1,4 % pri placebe), aj keď rozdiel nebol štatisticky významný.

*Pilotná štúdia u mladistvých pacientov s FAP:* Celkovo 18 detí od 10 do 14 rokov života, ktoré mali genotyp alebo fenotyp pozitívny na FAP, bolo liečených celekoxibom 4 mg/kg/deň (4 pacienti, v porovnaní s 2 pacientmi liečenými placebom), celekoxibom 8 mg/kg/deň (4 pacienti, v porovnaní s 2 pacientmi liečenými placebom) alebo celekoxibom 16 mg/kg/deň (4 pacienti, v porovnaní s 2 pacientmi liečenými placebom). Výsledky ukázali štatisticky významné zníženie polypovej záťaže vo všetkých skupinách liečených celekoxibom v porovnaní s príslušnými skupinami liečenými placebom. Najväčšie zníženie sa pozorovalo u pacientov liečených celekoxibom 16 mg/kg/deň, ktoré zodpovedá odporúčanej dávke 800 mg/deň pre dospelých s FAP. Údaje o bezpečnosti sa podrobne prehodnotili Výborom pre monitorovanie údajov o bezpečnosti, ktorý vyvodil záver, že celekoxib v dávke 16 mg/kg/deň bol bezpečnou dávkou na odporúčanie pre ďalšie štúdie u mladistvých pacientov s FAP.

Dlhodobá kardiovaskulárna toxicita u detí vystavených celekoxibu nebola hodnotená a nie je známe, či dlhodobé riziko môže byť podobné tomu, ktoré sa pozorovalo u dospelých vystavených celekoxibu alebo iným COX-2 selektívnym a neselektívnym NSAID (pozri časť 4.4; kardiovaskulárne účinky).

*Kardiovaskulárna bezpečnosť – dlhodobé štúdie u jedincov so sporadickými adenomatóznymi polypmi:* Boli vykonané dve štúdie s celekoxibom u jedincov so sporadickými adenomatóznymi polypmi, t.j. APC štúdia (Adenoma Prevention with Celecoxib – prevencia adenómov s celekoxibom) a PreSAP štúdia (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps – prevencia spontánnych adenomatózných polypov). V APC štúdiu bolo prítomné od dávky závislé zvýšenie združeného cieľa zloženého z kardiovaskulárneho úmrtia, myokardiálneho infarktu alebo mozgovej príhody (spojených)

s celekoxibom v porovnaní s placebom počas 3 rokov liečby. V PreSAP štúdií nebolo demonštrované štatisticky významné zvýšenie pre ten istý združený cieľ.

V APC štúdií bolo relatívne riziko pre združený cieľ (zložený) z kardiovaskulárneho úmrtia, infarktu myokardu alebo mozgovej príhody 3,4 (95 % IS 1,4 – 8,5) pri celekoxibe 400 mg dvakrát denne a 2,8 (95 % IS 1,1 – 7,2) pri celekoxibe 200 mg dvakrát denne. Kumulatívne miery pre tento združený cieľ počas 3 rokov boli 3,0 % (20/671 jedincov) a 2,5 % (17/685 jedincov) v uvedenom poradí v porovnaní s 0,9 % (6/679 jedincov) pre placebo. Zvýšenie v skupinách s oboma dávkami celekoxibu v porovnaní s placebom bolo spôsobené najmä zvýšenou incidenciou infarktu myokardu.

V štúdií PreSAP bolo relatívne riziko v porovnaní s placebom pre ten istý združený cieľ 1,2 (95 % IS 0,6 – 2,4) pri celekoxibe 400 mg jedenkrát denne. Kumulatívne miery pre tento združený cieľ počas 3 rokov boli 2,3 % (21/933 jedincov) a 1,9 % (12/628 jedincov) v uvedenom poradí. Incidencia infarktu myokardu (posúdeného) bola 1,0 % (9/933 jedincov) pri celekoxibe 400 mg jedenkrát denne a 0,6 % (4/628 jedincov) pri placebe.

Údaje z tretej dlhodobej štúdie, ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial – Protizápalová prevenčná štúdia pri Alzheimerovej chorobe) nepreukázali významné zvýšenie kardiovaskulárneho rizika pri celekoxibe 200 mg dvakrát denne v porovnaní s placebom. Relatívne riziko pre podobný združený cieľ (kardiovaskulárne úmrtie, infarkt myokardu, mozgová príhoda) v porovnaní s placebom bolo 1,14 (95 % IS 0,61 – 2,12) pri celekoxibe 200 mg dvakrát denne. Incidencia infarktu myokardu bola 1,1 % (8/717 pacientov) pri celekoxibe 200 mg dvakrát denne a 1,2 % (13/1070 pacientov) pri placebe.

Údaje zo sumárnej analýzy kontrolovaných randomizovaných klinických štúdií tiež predpokladajú na základe dôkazov pre rozdiely v riziku založenom na dávke celekoxibu, že kardiovaskulárne riziko môže byť spojené s použitím celekoxibu v porovnaní s placebom.

Tento liek bol registrovaný za takzvaných „mimoriadnych okolností“.

To znamená, že v dôsledku zriedkavosti ochorenia nebolo možné získať kompletne informácie o prínosoch a rizikách tohto lieku.

Európska lieková agentúra (EMA) bude každý rok posudzovať nové informácie o lieku, ktoré budú dostupné a tento súhrn charakteristických vlastností bude podľa potreby aktualizovaný.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Celekoxib sa dobre absorbuje a dosahuje maximálnu plazmatickú koncentráciu približne po 2 - 3 hodinách. Podávanie s jedlom (s vysokým obsahom tukov) spomaľuje absorpciu asi o 1 hodinu, pričom celková absorpcia (AUC) stúpne asi o 10 až 20 %.

Celekoxib sa z organizmu eliminuje predovšetkým metabolizmom. Menej ako 1 % podanej dávky sa vylučuje v nezmenenej forme močom. Interindividuálna variabilita po expozícii celekoxibu je asi 10-násobná. V rozsahu terapeutického dávkovania vykazuje celekoxib dávkovo a časovo nezávislú farmakokinetiku. Celekoxiby majú pri terapeutických plazmatických koncentráciách asi 97 % väzbu na plazmatické bielkoviny a neviažu sa prednostne na erytrocyty. Eliminačný polčas je 8 – 12 hodín. Rovnako plazmatické koncentrácie sa dosahujú približne do 5 dní liečby. Farmakologicky účinná je vychádzajúca látka. Jej hlavné metabolity nájdené v obehu nemajú detekovateľnú COX-1 ani COX-2 aktivitu.

Metabolizmus celekoxibu je primárne sprostredkovaný cez cytochróm P450 CYP2C9. V ľudskej plazme boli identifikované tri metabolity, inaktívne ako COX-1 alebo COX-2 inhibitory, a to primárny alkohol, zodpovedajúca kyselina karboxylová a jej glukuronidový konjugát. Aktivita cytochrómu P450 CYP2C9 je znížená u jedincov s genetickým polymorfizmom, ktorý vedie k redukovanej aktivite enzýmov, ako napríklad tých, ktoré sú homozygotné pre CYP2C9\*3 polymorfizmus.

Vo farmakokinetickej štúdií s celekoxibom 200 mg podávaným jedenkrát denne zdravým dobrovoľníkom, genotypizovaným ako buď CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3 alebo CYP2C9\*3/\*3, bol

medián  $C_{max}$  a  $AUC_{0-24}$  celekoxibu na 7. deň približne 4- a 7-násobok v uvedenom poradí u jedincov genotypizovaných ako CYP2C9\*3/\*3 v porovnaní s inými genotypmi. V troch samostatných štúdiách s jednorazovou dávkou, ktoré zahŕňajú celkovo 5 jedincov genotypizovaných ako CYP2C9\*3/\*3, sa  $AUC_{0-24}$  po jednorazovej dávke zvýšila približne trikrát v porovnaní s normálnymi metabolizérmi. Predpokladá sa, že frekvencia homozygotného \*3/\*3 genotypu predstavuje 0,3 -1,0 % medzi rôznymi etnickými skupinami.

Pacientom, u ktorých je známe, alebo sa predpokladá na základe predchádzajúcej anamnézy/skúseností s inými CYP2C9 substrátmi, že sú CYP2C9 pomalí metabolizéri, sa musí celekoxib podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.2).

Nezistili sa klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických parametroch celekoxibu medzi americkou černoškou populáciou a belochmi. Plazmatická koncentrácia celekoxibu je približne o 100 % zvýšená u starších žien (> 65 rokov).

V porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene majú pacienti s miernym poškodením funkcie pečene zvýšenie  $C_{max}$  celekoxibu priemerne o 53 % a  $AUC$  priemerne o 26 %. Pri dávke 200 mg celekoxibu denne boli zodpovedajúce hodnoty u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene 41 % a 146 %. Metabolická kapacita u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením najlepšie korelovala s hodnotami ich albumínov. U pacientov s FAP so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene (sérový albumín 25 - 35 g/l) sa má denná odporúčaná dávka celekoxibu znížiť o 50 %. Pacienti s ťažkým poškodením funkcie pečene (sérový albumín < 25 g/l) neboli skúmaní a celekoxib je u tejto skupiny pacientov kontraindikovaný.

Farmakokinetika celekoxibu sa neštudovala u pacientov s poškodením funkcie obličiek, významné zmeny sú však u týchto pacientov nepravdepodobné, pretože celekoxib je eliminovaný hlavne hepatálnym metabolizmom. S podávaním celekoxibu u pacientov s poškodením funkcie obličiek je len málo skúseností, a preto sa pri liečbe pacientov s poškodením funkcie obličiek odporúča opatrnosť. Ťažké poškodenie funkcie obličiek je kontraindikáciou používania celekoxibu.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Konvenčné štúdie embryofetálnej toxicity preukázali na dávke závislý výskyt diafragmatickej hernie u potkaních plodov a kardiovaskulárnych malformácií u králičích plodov pri systémových hodnotách voľného celekoxibu približne 3-krát (u potkanov) a 2-krát (u králikov) vyšších, ako sa dosahujú pri odporúčanej dennej dávke pre človeka (800 mg). Diafragmatická hernia sa vyskytla aj v štúdií peri-postnatálnej toxicity u potkanov vystavených expozícii počas obdobia organogenézy. V druhej štúdií, pri najmenej systémovej expozícii, kedy sa táto anomália vyskytla u jedného zvierat'a, bola odhadovaná hraničná hodnota v porovnaní s odporúčanou dennou dávkou u ľudí dvakrát vyššia, ako je odporúčaná denná dávka pre človeka (800 mg).

U zvierat viedla expozícia celekoxibu v štádiu skorého embryonálneho vývoja ku preimplantačným a postimplantačným stratám. Predpokladá sa, že tieto účinky súvisia s inhibíciou syntézy prostaglandínov.

- Celekoxib sa vylučoval do materského mlieka potkanov. V peri-postnatálnych štúdiách u potkanov bola pozorovaná toxicita u mláďat.

V dvojročnej štúdií toxicity sa u samcov potkanov po vysokých dávkach pozoroval vzostup neadrenálnej trombózy.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Kapsuly obsahujú:  
monohdrát laktózy  
nátriumlaurylsulfát  
povidón K30  
sodnú soľ kroskarmelózy  
magnéziumstearát

Obal kapsuly obsahuje:  
želatínu  
oxid titaničitý (E171)

Potlač kapsuly obsahuje:  
šelak  
propylénglykol  
oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Priehľadné alebo nepriehľadné blistre PVC / aklar / hliníková fólia.  
Balenia po 10 alebo 60 kapsúl.  
Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Veľká Británia

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/03/259/001-004

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

17. októbra 2003 / 17. októbra 2008

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## 1. NÁZOV LIEKU

Onsenal 400 mg tvrdé kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 400 mg celecoxibu.  
Pomocné látky: monohydrát laktózy 99,6 mg  
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula  
Biele nepriehľadné kapsuly s dvoma zelenými pruhmi označenými nápisom 7767 a 400.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Onsenal je indikovaný na zníženie počtu adenomatóznych intestinálnych polypov pri familiárnej adenomatóznej polypóze (FAP) ako prídavná liečba k chirurgickému výkonu a následným endoskopickým prehliadkam (pozri časť 4.4).

Účinok Onsenalom navodeného zníženia počtu polypov na riziko vzniku črevných nádorov nebol preukázaný (pozri časti 4.4 a 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Odporúčaná perorálna dávka je 400 mg dvakrát denne užitá s jedlom (pozri časť 5.2).

Počas užívania celecoxibu sa má u pacientov s FAP pokračovať v obvyklej liečebnej starostlivosti. Maximálna odporúčaná denná dávka je 800 mg.

*Poškodenie funkcie pečene:* U pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene (sérový albumín 25 – 35 g/l) sa musí znížiť denná odporúčaná dávka celecoxibu o 50 % (pozri časti 4.3 a 5.2). Má sa postupovať s opatnosťou, pretože u takýchto pacientov nie sú skúsenosti s dávkami vyššími ako 200 mg.

*Poškodenie funkcie obličiek:* Skúsenosti s celecoxibom u pacientov s miernym alebo stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek sú obmedzené, preto sa takíto pacienti majú liečiť s opatnosťou (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

*Pediatrickí pacienti:* Skúsenosti s celecoxibom u pacientov s FAP mladších ako 18 rokov sú obmedzené na jedinú pilotnú štúdiu u veľmi malej populácie, v ktorej boli pacienti liečení celecoxibom v dávkach do 16 mg/kg denne, čo zodpovedá odporúčanej dávke 800 mg denne pre dospelých s FAP (pozri časť 5.1)

*CYP2C9 pomalí metabolizéri:* Pacientom, o ktorých je známe, alebo sa predpokladá, že sú pomalí metabolizéri CYP2C9 na základe genotypových alebo anamnestických údajov/skúseností s inými CYP2C9 substrátmi, sa má celecoxib podávať s obozretnosťou, pretože je zvýšené riziko od dávky závislých nežiaducich účinkov.

Pacienti s alelou CYP2C9\*3, a najmä pacienti s homozygotným genotypom CYP2C9\*3\*3, môžu byť vystavení hladinám celecoxibu, ktoré sú vyššie ako tie, pri ktorých bola sledovaná bezpečnosť



v klinických štúdiách. Preto sa pri liečbe pacientov s FAP musí starostlivo zväžiť riziko vysokých expozícií celekoxibu u pomalých metabolizérov. Zvážte použitie zníženej dávky na začiatku liečby (pozri časť 5.2).

*Starší ľudia:* Dávka pre starších pacientov s FAP nebola stanovená. Týmto pacientom sa má venovať osobitná starostlivosť (pozri časť 5.2).

#### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 6.1).
- Známa precitlivosť na sulfonamidy.
- Aktívny peptický vred alebo gastrointestinálne (GI) krvácanie.
- Pacienti, u ktorých sa vyskytla astma, akútna rinitída, nosové polypy, angioneurotický edém, urtikária alebo iné reakcie podobné alergii po podaní kyseliny acetylsalicylovej alebo nesteroidových antiflogistík (NSAIDs) vrátane selektívnych inhibítorov COX-2 (cyklooxygenázy-2).
- V gravidite a u žien, ktoré môžu otehotnieť, ak nepoužívajú účinnú antikoncepčnú metódu (pozri časti 4.5, 4.6 a 5.3).
- Dojčenie (pozri časti 4.6 a 5.3).
- Ťažká hepatálna dysfunkcia (sérový albumín < 25 g/l alebo Child-Pugh skóre > 10) (Trieda C).
- Pacienti s renálnou insuficienciou s odhadovaným klírensom kreatinínu < 30 ml/min.
- Zápalové ochorenie čriev.
- Kongestívne srdcové zlyhávanie (NYHA II-IV).
- Potvrdená ischemická choroba srdca, ochorenie periférnych artérií a/alebo cerebrovaskulárne ochorenie.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba celekoxibom bola u FAP skúmaná v období do 6 mesiacov a nepreukázala zníženie rizika gastrointestinálnej alebo inej formy nádorového ochorenia, ani zníženie nutnosti chirurgického zákroku. Preto sa obvyklá liečebná starostlivosť o pacientov s FAP nemá meniť kvôli súčasnému podávaniu celekoxibu. Obzvlášť frekvencia obvyklých endoskopických prehliadok sa nemá znižovať a nemajú sa odkladať chirurgické výkony súvisiace s FAP.

##### *Gastrointestinálne poruchy*

U pacientov liečených celekoxibom sa vyskytli komplikácie v hornej časti gastrointestinálneho traktu [perforácie, vredy alebo krvácanie (PUBs)], niektoré z nich so smrteľným zakončením.

Opatrnosť sa odporúča pri liečbe pacientov s vysokým rizikom vývoja gastrointestinálnych komplikácií pri NSAIDs: u starších ľudí, pacientov užívajúcich súčasne akékoľvek iné NSAIDs alebo kyselinu acetylsalicylovú alebo u pacientov s predošlou anamnézou gastrointestinálneho ochorenia, ako je vred či GI krvácanie.

K ďalšiemu zvýšeniu rizika gastrointestinálnych nežiaducich účinkov (gastrointestinálne ulcerácie alebo iné gastrointestinálne komplikácie) dochádza, keď sa celekoxib podáva súčasne s kyselinou acetylsalicylovou (aj v nízkych dávkach). V dlhodobých klinických štúdiách nebol preukázaný významný rozdiel v GI bezpečnosti medzi selektívnymi COX-2 inhibítormi + kyselinou acetylsalicylovou v porovnaní s NSAID + kyselinou acetylsalicylovou (pozri časť 5.1). Je nutné vyhnúť sa súčasnému užívaniu celekoxibu a neaspirínového NSAID.

U FAP pacientov s ileorektálnou anastomózou alebo ileoanálnou anastomózou s vakom môžu v anastomóze vzniknúť ulcerácie. Ak je v anastomóze prítomný vred, pacienti nemajú dostávať sprievodnú liečbu antikoagulantami alebo kyselinou acetylsalicylovou.

### *Poruchy krvi a lymfatického systému / Kardiovaskulárne poruchy*

Zvýšený počet závažných kardiovaskulárnych príhod, najmä infarktu myokardu, sa vyskytol v dlhodobej placebom kontrolovanej štúdiu u jedincov so sporadickými adenomatóznymi polypmi, ktorí boli liečení celekoxibom v dávkach 200 mg dvakrát denne a 400 mg dvakrát denne v porovnaní s placebom (pozri časť 5.1).

Keďže v klinickej štúdiu APC bolo zvýšené kardiovaskulárne riziko celekoxibu pri dávke 400 mg dvakrát denne (pozri časť 5.1), odpoveď na celekoxib u pacientov s FAP sa musí pravidelne opakovanne vyšetrovať, aby sa predišlo zbytočnej expozícii pacientov s FAP, u ktorých celekoxib nie je účinný (pozri časti 4.2, 4.3, 4.8 a 5.1).

Pacienti s významnými rizikovými faktormi vzniku kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie) majú byť liečení celekoxibom až po starostlivom zvážení (pozri 5.1).

COX-2 selektívne inhibítory nie sú náhradou kyseliny acetylsalicylovej v profylaxii tromboembolickej kardiovaskulárnej choroby, pretože nemajú účinok na krvné doštičky. Preto sa antitrombocytárna liečba nemá ukončiť (pozri časť 5.1).

Ako pri iných liekoch, o ktorých je známe, že inhibujú syntézu prostaglandínov, sa aj u pacientov užívajúcich celekoxib pozorovala retencia tekutín a edémy. Preto sa celekoxib musí používať s opatnosťou u pacientov s anamnézou srdcového zlyhávania, s poruchou funkcie ľavej komory srdca alebo s hypertenziou a u pacientov s už prítomnými edémami z inej príčiny, pretože inhibícia syntézy prostaglandínov môže viesť k zhoršeniu funkcie obličiek a k retencii tekutín. Opatnosť sa tiež vyžaduje u pacientov užívajúcich diuretiká alebo s iným rizikom hypovolémie.

Ako pri všetkých NSAID aj celekoxib môže viesť k vzniku novej hypertenzie alebo k zhoršeniu už existujúcej hypertenzie, z ktorých každá môže prispievať k zvýšenej incidencii kardiovaskulárnych príhod. Preto sa krvný tlak musí prísne monitorovať tesne na začiatku liečby celekoxibom a počas celého priebehu liečby.

V prípade starších pacientov s miernou až stredne ťažkou kardiálnou poruchou, ktorá vyžaduje liečbu, je nevyhnutná zvláštna starostlivosť a sledovanie. Zhoršené renálne a hepatálne funkcie a zvlášť kardiálna dysfunkcia majú vyššiu pravdepodobnosť výskytu u starších ľudí, a preto sa musí zachovávať primeraný medicínsky dohľad.

### *Poruchy obličiek a pečene*

NSAID, vrátane celekoxibu, môžu spôsobovať renálnu toxicitu. Klinické štúdie s celekoxibom ukázali podobné účinky na obličky ako pri porovnávacích NSAID. Pacienti s poškodenou renálnou funkciou, srdcovým zlyháváním, dysfunkciou pečene a starší pacienti sú pacientmi s najvyšším rizikom renálnej toxicity. Takíto pacienti musia byť počas liečby celekoxibom prísne monitorovaní.

Skúsenosti s celekoxibom u pacientov s mierne alebo stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek alebo pečene sú obmedzené, preto sa majú takíto pacienti liečiť s opatnosťou (pozri časť 4.2 a 5.2).

Ak počas liečby dôjde u pacienta k zhoršeniu ktorejkoľvek z vyššie uvedených funkcií orgánových systémov, majú sa vykonať potrebné opatrenia a má sa zvážiť ukončenie liečby celekoxibom.

### *Kožné reakcie*

Závažné kožné reakcie, niektoré z nich fatálne, vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevens-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy boli hlásené veľmi zriedkavo v spojitosti s používaním celekoxibu (pozri časť 4.8). Zdá sa, že najvyššie riziko týchto reakcií je u pacientov na začiatku liečby, vo väčšine prípadov nastupuje reakcia počas prvého mesiaca liečby. Závažné reakcie z precitlivenosti (anafylaxia a angioedém) boli hlásené u pacientov užívajúcich celekoxib (pozri časť 4.8). Zvýšené riziko závažných kožných reakcií alebo riziko reakcií z precitlivenosti môžu mať pacienti s anamnézou alergie na sulfónamidy alebo alergie na akýkoľvek

liek (pozri časť 4.3). Pri prvom objavení sa kožnej vyrážky, slizničných lézií alebo akéhokoľvek iného príznaku precitlivenosti sa má liečba celekoxibom ukončiť.

#### *Iné*

Pacienti so známou zníženou metabolickou aktivitou enzýmu CYP2C9 sa majú liečiť s opatnosťou (pozri časť 5.2).

Celekoxib môže maskovať horúčku a iné príznaky zápalu.

Závažné príhody krvácania boli hlásené u pacientov so súbežnou liečbou warfarínom. Opatrne sa má postupovať pri kombinovaní celekoxibu s warfarínom a inými perorálnymi antikoagulanciami (pozri časť 4.5).

Onsenal 400 mg kapsuly obsahujú laktózu (99,6 mg). Pacienti so zriedkavými vrodenými problémami galaktózovej intolerancie, s laponským deficitom laktázy alebo s glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú tento liek užívať.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### *Farmakodynamické interakcie*

Väčšina interakčných štúdií bola vykonaná s celekoxibom v dávkach 200 mg dvakrát denne (t.j. s dávkami používanými pri osteoartróze/reumatoidnej artritíde). Nemožno preto vylúčiť výraznejší efekt pri dávke 400 mg dvakrát denne.

Antikoagulačná aktivita sa musí monitorovať u pacientov užívajúcich warfarín alebo iné antikoagulancia, obzvlášť počas prvých dní po začatí liečby celekoxibom alebo pri zmenách dávky, pretože takíto pacienti majú zvýšené riziko krvácaných komplikácií. Preto sa musí pacientom užívajúcim perorálne antikoagulancia starostlivo monitorovať ich protrombínový čas INR. Boli hlásené príhody krvácania, niektoré z nich smrteľné, v súvislosti s predĺžením protrombínového času u pacientov s artritídou (najmä u starších ľudí) užívajúcich celekoxib súčasne s warfarínom (pozri časť 4.4).

NSAIDs môžu znižovať účinok diuretik a antihypertenzív. Tak ako pri NSAIDs, riziko akútnej renálnej insuficiencie, ktorá je zvyčajne reverzibilná, môže byť zvýšené u niektorých pacientov s poruchou funkcie obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti), keď sa ACE inhibítory alebo antagonisti receptorov pre angiotenzín II podávajú v kombinácii s NSAIDs vrátane celekoxibu. Preto sa má táto kombinácia podávať s opatnosťou, obzvlášť u starších ľudí. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zväziť monitorovanie obličkových funkcií po zahájení sprievodnej liečby, ako aj ďalej v pravidelných intervaloch.

V 28-dňovej klinickej štúdiu u pacientov s hypertenziou I. a II. stupňa kontrolovanou lizinoprilom podávanie 200 mg celekoxibu dvakrát denne nevedlo k žiadnym klinicky významným zvýšeniam priemerného denného systolického alebo diastolického tlaku stanoveného 24-hodinovým ambulantným monitorovaním krvného tlaku v porovnaní s placebom. Spomedzi pacientov liečených celekoxibom 200 mg dvakrát denne bolo 48 % považovaných za neodpovedajúcich na lizinopril pri poslednej návšteve lekára (definovaní boli prostredníctvom manžetového diastolického tlaku krvi > 90 mmHg alebo manžetového diastolického tlaku krvi zvýšeného o > 10 % v porovnaní s hodnotou pred liečbou) v porovnaní s 27 % pacientov liečených placebom; tento rozdiel bol štatisticky významný.

Súčasné podávanie NSAIDs s derivátmi cyclosporínu D alebo takrolímom pravdepodobne zvyšuje nefrotoxický účinok cyclosporínu a takrolímu. Obličkové funkcie sa musia monitorovať pri podávaní celekoxibu v kombinácii s ktorýmkoľvek z týchto liekov.

Celekoxib sa môže používať s nízkymi dávkami kyseliny acetylsalicylovej, avšak nemožno ho považovať za náhradu kyseliny acetylsalicylovej v kardiovaskulárnej prevencii. Tak ako pri iných NSAIDs sa vyššie riziko gastrointestinálnej ulcerácie alebo iných gastrointestinálnych komplikácií

ukázalo pri súčasnom podávaní celekoxibu s kyselinou acetylsalicylovou v nízkych dávkach v porovnaní s používaním samotného celekoxibu (pozri časť 5.1).

#### *Farmakokinetické interakcie*

##### *Účinky celekoxibu na iné lieky*

Celekoxib je slabý inhibítor CYP2D6. Počas liečby celekoxibom bola priemerná plazmatická koncentrácia CYP2D6 substrátu dextrometorfánu zvýšená o 136 %. Plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú substrátmi pre tento enzým, sa môžu zvýšiť, ak sa súčasne používa celekoxib. Lieky metabolizované CYP2D6 sú napríklad antidepressíva (tricyklické aj SSRI), neuroleptiká, antiarytmiká, atď. Dávka individuálne dávkovo titrovaných substrátov CYP2D6 si môže vyžadovať zníženie po začatí liečby celekoxibom alebo zvýšenie po ukončení liečby celekoxibom.

*In vitro* štúdie preukázali určitý potenciál celekoxibu inhibovať metabolizmus katalyzovaný CYP2C19. Klinický význam týchto *in vitro* nálezov je nejasný. Lieky, ktoré sú metabolizované CYP2C19, sú napríklad diazepam, citalopram a imipramín.

V interakčnej štúdii nemal celekoxib žiadne klinicky relevantné účinky na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (1 mg noretisterónu/35 µg etinylestradiolu).

Celecoxib neovplyvňuje v klinicky významnom rozsahu farmakokinetiku tolbutamidu (substrát CYP2C9) alebo glibenklamidu.

U pacientov s reumatoidnou artritídou nemal celekoxib žiadny štatisticky významný účinok na farmakokinetiku (plazmatický alebo renálny klírens) metotrexátu (v reumatologických dávkach). Pri kombinácii týchto dvoch liekov sa však musí zväziť primerané sledovanie s metotrexátom súvisiacej toxicity.

Súčasné podávanie celekoxibu v dávke 200 mg dvakrát denne so 450 mg lítia dvakrát denne u zdravých jedincov viedlo k priemernému zvýšeniu  $C_{max}$  lítia o 16 % a AUC lítia o 18 %. Preto po zahájení alebo ukončení podávania celekoxibu sa musia pacienti liečení lítiom starostlivo monitorovať.

##### *Účinky iných liekov na celekoxib*

U jedincov, ktorí sú CYP2C9 pomalí metabolizéri a vykazujú zvýšenú systémovú expozíciu voči celekoxibu, môže súčasná liečba inhibítormi CYP2C9 (napr. flukonazolom, amiodaronom) vyústiť do ďalšieho zvýšenia expozície celekoxibu. U známych CYP2C9 pomalých metabolizérov sa má takýmto kombináciám vyhnúť (pozri časti 4.2 a 5.2).

Keďže celekoxib je prevažne metabolizovaný CYP2C9, u pacientov liečených flukonazolom sa má používať polovica odporúčanej dávky. Súčasné používanie celekoxibu v jednorazovej dávke 200 mg a silného inhibítora CYP2C9 flukonazolu v dávke 200 mg raz denne viedlo k priemernému zvýšeniu  $C_{max}$  celekoxibu o 60 % a AUC o 130 % (analogické štúdie s amiodaronom alebo inými známymi inhibítormi CYP2D9 sa nerobili). Súčasné používanie induktorov CYP2C9, ako sú rifampicín, karbamazepín a barbituráty, môže plazmatické koncentrácie celekoxibu znižovať.

#### **4.6 Gravidita a laktácia**

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku celekoxibu. Štúdie na zvieratách (potkanoch a králikoch) preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časti 4.3 a 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Celekoxib, tak ako iné lieky inhibujúce syntézu prostaglandínov, môže spôsobiť inerciu maternice a predčasné uzavretie ductus arteriosus počas posledného trimestra. Celekoxib je kontraindikovaný počas gravidity a u žien, ktoré môžu otehotnieť, ak nepoužívajú účinnú antikoncepciu metódu (pozri časť 4.3). Ak žena otehotnie počas liečby, celekoxib sa musí vysadiť.

Celekoxib sa vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov v koncentráciách podobných koncentráciám v plazme. Podanie celekoxibu obmedzenému počtu dojčiacich žien ukázalo veľmi malý prestup celekoxibu do materského mlieka. Ženy, ktoré užívajú celekoxib, nesmú dojčiť.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak pacienti, ktorí pri užívaní celekoxibu pociťujú závraty, vertigo alebo ospalivosť, sa majú vyvarovať vedeniu vozidiel alebo obsluhy strojov.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov a zoradené podľa frekvencie v **Tabuľke 1** zohľadňujúc údaje z nasledovných zdrojov:

- Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s osteoartrítidou a reumatoidnou artrítidou s mierou výskytu vyššou ako 0,01 % a väčšou ako reakcie hlásené u placebo počas 12 placebom a/alebo liečivom kontrolovaných klinických štúdií v trvaní do 12 týždňov pri dennej dávke celekoxibu od 100 mg až do 800 mg. V dodatočných štúdiách za použitia neselektívnych NSAID komparátorov bolo celekoxibom liečených približne 7 400 pacientov v dennej dávke až do 800 mg, vrátane približne 2 300 pacientov liečených 1 rok alebo dlhšie. Nežiaduce reakcie pozorované pri liečbe celekoxibom v týchto dodatočných štúdiách boli v súlade s reakciami u pacientov s osteoartrítidou a reumatoidnou artrítidou uvedenými v **Tabuľke 1**.
- Nežiaduce liekové reakcie zo sledovania po uvedení lieku na trh, ako boli spontánne hlásené počas obdobia, v ktorom bolo liečených celekoxibom (rôzne dávky, dĺžka liečby a indikácie) odhadom > 70 miliónov pacientov. Pretože nie všetky nežiaduce liekové reakcie sú hlásené držiteľovi rozhodnutia o registrácii a zaradené do bezpečnostnej databázy, frekvencie týchto reakcií sa nedajú spoľahlivo stanoviť.

<b>TABUĽKA 1</b>	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Frekvencia neznáma (skúsenosti po uvedení lieku na trh) <sup>1</sup>
<b>Infekcie a nákazy</b>	sínusitída, infekcie horných dýchacích ciest, infekcie močových ciest			
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>		anémia	leukopénia, trombocytopénia	pancytopenia
<b>Poruchy imunitného systému</b>	zhoršenie alergie			závažné alergické reakcie, anafylaktický šok, anafylaxia
<b>Psychické poruchy</b>	nespavosť	úzkosť, depresia, únava	zmätenosť	halucinácie
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		hyperkaliémia		
<b>Poruchy nervového systému</b>	závraty, hypertónia	parestézie, somnia	ataxia, zmeny chuti	bolesť hlavy, zhoršenie epilepsie, aseptická meningitída, ageuzia, anosmia, fatálne intrakraniálne krvácanie

<b>Poruchy oka</b>		zahmlené videnie		konjunktivitída, krvácanie do oka, oklúzia sietnicových tepien alebo žíl
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		tinitus		oslabený sluch
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		srdcové zlyhanie, palpitácie, tachykardia	infarkt myokardu <sup>2</sup>	arytmia
<b>Poruchy ciev</b>		hypertenzia, zhoršenie hypertenzie		začervenanie, vaskulitída, plúcny metabolizmus
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	faryngitída, rinitída, kašeľ	dyspnoe		bronchospazmus
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	bolesti brucha, hnačka, dyspepsia, flatulencia	zápcha, erukácie, gastritída, stomatitída, vracanie, zhoršenie gastrointestinálneho zápalu	vred dvanástnika, žalúdka, pažeráka, tenkého a hrubého čreva; dysfágia, perforácia tenkého čreva, ezofagitída, meléna, pankreatitída	nevoľnosť, akútna pankreatitída, gastrointestinálne krvácanie, kolitída/zhoršená kolitída
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>		abnormálne hepatálne funkcie, zvýšené AST a ALT	zvýšené hladiny hepatálnych enzýmov	hepatitída, hepatálne zlyhanie, žltáčka
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	vyrážka, pruritus	urtikária	alopécia, fotosenzitivita	ekchymóza, bulózna erupcia, exfoliatívna dermatitída, multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, angioedém
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		kŕče v nohách		artralgia, myozitída
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>		zvýšená hladina kreatinínu, zvýšená hladina dusíka vo forme močoviny v krvi		akútne renálne zlyhanie, intersticiálna nefritída, hyponatrémia
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>				poruchy menštruačného cyklu
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	príznaky podobné chrípke, periférny edém/retencia tekutín			bolesť na hrudníku

<sup>1</sup> Nežiaduce liekové reakcie spontánne hlásené do databázy dohľadu nad bezpečnosťou počas obdobia, v ktorom bolo liečených odhadom > 70 miliónov pacientov celecoxibom (rôzne dávky, dĺžka liečby a indikácie). V dôsledku toho sa frekvencie týchto nežiaducich liekových reakcií nedajú spoľahlivo stanoviť. Ako nežiaduce liekové reakcie v populácii sledovanej po uvedení lieku na trh sú uvedené iba tie, ktoré neboli už uvedené v štúdiách s artritídou (Tabuľka č.1) alebo v štúdiách zameraných na prevenciu polypov (Tabuľka.2).

<sup>2</sup> V sumárnej analýze 20 placebom kontrolovaných štúdií s trvaním viac ako 2 týždne až do 1 roka u pacientov s OA a RA bol nárast výskytu infarktu myokardu u pacientov liečených celecoxibom v dávkach 200 mg alebo 400 mg denne oproti placebo 0,7 príhod na 1 000 pacientov (zriedkavá) a nebol zaznamenaný žiaden vzostup cievnych mozgových príhod.

Dodatočné nežiaduce reakcie uvedené podľa tried orgánových systémov a zoradené podľa frekvencie v **Tabuľke 2** boli hlásené s mierou výskytu väčšou ako pri placebe u jedincov liečených celecoxibom v dávke od 400 mg do 800 mg denne v dlhodobých štúdiách zameraných na prevenciu polypov s trvaním až do 3 rokov (klinické štúdie APC a PreSAP; pozri časť 5.1 Farmakodynamické vlastnosti. Kardiovaskulárna bezpečnosť – Dlhodobé štúdie u pacientov so sporadickými ademomatóznymi polypmi).

<b>TABUĽKA 2</b>	<b>Veľmi časté</b> (≥ 1/10)	<b>Časté</b> (≥ 1/100 až < 1/10)	<b>Menej časté</b> (≥ 1/1 000 až < 1/100)
<b>Infekcie a nákazy</b>		infekcie ucha, mykotické infekcie (mykotické infekcie boli najmä nesystémové)	infekcie helicobakterom pylori, herpes zoster, erysipel, ranové infekcie, infekcie ďasien, zápal labyrintu, bakteriálne infekcie
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>			lipóm
<b>Psychické poruchy</b>			poruchy spánku
<b>Poruchy nervového systému</b>			mozgový infarkt
<b>Poruchy oka</b>			opacity v sklovci konjunktívne krvácanie
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			hypakúzia
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		angina pectoris infarkt myokardu	nestabilná angina pectoris, insuficiencia aortálnej chlopne, ateroskleróza koronárnych artérií, sínusová bradykardia, ventrikulárna hypertrofia
<b>Poruchy ciev</b>	hypertenzia*		hlboká žilová trombóza, hematóm
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>		dyspnoe	dysfónia
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	hnačka*	nevoľnosť, gastroezofágová refluxná choroba, divertikulum, vracanie,* dysfágia, syndróm dráždivého čreva	krvácanie z hemoroidov, zvýšená peristaltika čriev, ulcerácie v ústnej dutine, stomatitída
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>			alergická dermatitída

<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		svalové kŕče	ganglion
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>		nefrolitiáza, zvýšená hladina kreatinínu v krvi	noktúria
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>		benígna hyperplázia prostaty, prostatitída, zvýšená hladina prostatického špecifického antigénu (PSA)	vaginálne krvácanie, citlivosť prsníkov, dysmenorea, ovariálna cysta, menopauzálne symptómy
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		edém	
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>		zvýšená hmotnosť	zvýšené hladiny v krvi: draslík, sodík, hemoglobín znižené hladiny v krvi: hematokrit, testosterón
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>			fraktúra nohy, fraktúra dolných končatín, epikondilitída, ruptúra šľachy, fraktúra
* Hypertenzia, vracanie a hnačka sú zahrnuté v Tabuľke 2, pretože boli hlásené častejšie v týchto štúdiách, ktoré trvali 3 roky, v porovnaní s Tabuľkou 1, ktorá zahŕňa nežiaduce reakcie zo štúdií s trvaním 12 týždňov.			

Vo finálnych údajoch (prisúdených) z APC štúdie u pacientov liečených celecoxibom 800 mg denne až do 3 rokov bol nárast výskytu infarktu myokardu oproti placebo 11 príhod na 1 000 pacientov (časté); a nárast výskytu mozgových príhod 5 príhod na 1 000 pacientov (menej časté; jednotlivé typy mozgových príhod nie sú rozlíšené).

#### 4.9 Predávkovanie

Nie sú žiadne klinické skúsenosti s predávkovaním v klinických štúdiách. Jednorazové dávky až do 1200 mg a viacnásobné dávky do 1200 mg dvakrát denne boli podávané zdravým dobrovoľníkom počas 9 dní bez klinicky významných nežiaducich udalostí. V prípade podozrenia na predávkovanie sa musí poskytnúť vhodná podporná liečebná starostlivosť, napr. vyprázdnenie obsahu žalúdka, lekársky dohľad a v prípade potreby zaviesť symptomatickú liečbu. Vzhľadom k silnej väzbe na bielkoviny je nepravdepodobné, že liek možno účinne odstrániť z organizmu dialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastikum, ATC kód: L01XX33

Celecoxib je diaryl-substituovaný pyrazol, chemicky podobný iným nearylamínovým sulfonamidom (napr. tiazidy, furosemid), ktorý sa však líši od arylamínových sulfonamidov (napr. sulfametoxazol a iné sulfonamidové antibiotiká).

Celecoxib je perorálny selektívny inhibítor cyklooxygenázy-2 (COX-2). U zdravých dobrovoľníkov sa nepozorovala štatisticky významná inhibícia COX-1 (posudzovaná *ex vivo* ako inhibícia tvorby tromboxánu B<sub>2</sub> [TxB<sub>2</sub>]) počas podávania terapeutických dávok pre FAP 400 mg celecoxibu dvakrát denne.

Cyklooxygenáza je zodpovedná za tvorbu prostaglandínov. Identifikovali sa dve izoformy, COX-1 a COX-2. COX-2 je izoforma enzýmu, u ktorej sa preukázalo, že je indukovaná prozápalovými stimulmi a predpokladá sa aj jej primárna zodpovednosť za syntézu prostaglandínových mediátorov



bolesti, zápalu a horúčky. Zvýšené hladiny COX-2 možno nájsť vo viacerých prekancerogénnych poškodeniach (ako sú napríklad adenomatózne kolorektálne polypy) a v epiteliálnych rakovinových nádoroch. Familiárna adenomatózna polypóza (FAP) je geneticky podmienené ochorenie, ktoré vzniká v dôsledku autozomálne dominantného genetického poškodenia génu potláčajúceho vznik nádoru, génu adenomatóznej črevnej polypózy (APC – adenomatous polyposis coli). Polypy s mutáciou APC génu nadmerne exprimujú COX-2 a ak nie sú liečené, ďalej rastú a zväčšujú sa v hrubom čreve alebo rekte a prakticky so 100 % pravdepodobnosťou z nich vzniká kolorektálny karcinóm. COX-2 sa zúčastňuje aj ovulácie, implantácie a uzatvorenia ductus arteriosus, regulovania renálnych funkcií a funkcií centrálného nervového systému (vyvolanie horúčky, vnímanie bolesti, kognitívne funkcie). Môže mať istú úlohu pri hojení vredov. U človeka bola izoforma COX-2 identifikovaná v tkanivách v okolí gastrických vredov, ale jej vzťah k hojeniu vredov nebol stanovený.

Rozdiel v antitrombocytarnej aktivite medzi niektorými NSAIDs inhibujúcimi COX-1 a COX-2 selektívnymi inhibítormi môže mať klinický význam u pacientov s rizikom tromboembolických reakcií. COX-2 inhibítory znižujú tvorbu systémového (a tým pravdepodobne aj endotelového) prostacyklínu bez ovplyvnenia tromboxanu krvných doštičiek.

Na dávke závislý účinok na tvorbu TxB<sub>2</sub> sa pozoroval po vysokých dávkach celekoxibu. Avšak v sérii malých štúdií s viacnásobnými dávkami 600 mg celekoxibu dvakrát denne u zdravých jedincov nemal celekoxib žiadny vplyv na agregáciu krvných doštičiek alebo čas krvácania v porovnaní s placebom.

Experimentálne dôkazy ukázali, že mechanizmus (mechanizmy), ktorým celekoxib spôsobuje smrť nádorových buniek, môže byť spojený s indukciou apoptózy a inhibíciou angiogenézy. Inhibícia COX-2 môže mať vplyv na životaschopnosť nádoru, ktorý nesúvisí so zápalom.

Celekoxib inhibuje tvorbu nádoru v predklinických modeloch rakoviny hrubého čreva, pri ktorej sa nadmerne exprimuje COX-2, či už boli navodené mutáciou chemickou (AOM model na potkanoch) alebo genetickou (MIN model na myšiach).

Dokázalo sa, že celekoxib redukuje počet a veľkosť adenomatózných kolorektálnych polypov. Bola vykonaná randomizovaná dvojito zaslepená placebo kontrolovaná štúdia s 83 pacientmi s FAP. Populačná štúdia zahŕňala 58 pacientov s predchádzajúcou čiastočnou alebo celkovou kolektómiou a 25 pacientov s intaktným hrubým črevom. Trinásť pacientov malo oslabený FAP fenotyp. Počet kolorektálnych polypov sa po 6 mesiacoch liečby znížil v priemere o 28 % (SD ± 24 %) pri dávke 400 mg celekoxibu dvakrát denne, čo bolo štatisticky vyššie ako pri placebe (priemerné zníženie 5 %, SD ± 16 %). Aj v oblasti duodena došlo k významnému zníženiu počtu adenómov v porovnaní s placebom (14,5 % pri 400 mg celekoxibu dvakrát denne oproti 1,4 % pri placebe), aj keď rozdiel nebol štatisticky významný.

*Pilotná štúdia u mladistvých pacientov s FAP:* Celkovo 18 detí od 10 do 14 rokov života, ktoré mali genotyp alebo fenotyp pozitívny na FAP, bolo liečených celekoxibom 4 mg/kg/deň (4 pacienti, v porovnaní s 2 pacientmi liečenými placebom), celekoxibom 8 mg/kg/deň (4 pacienti, v porovnaní s 2 pacientmi liečenými placebom) alebo celekoxibom 16 mg/kg/deň (4 pacienti, v porovnaní s 2 pacientmi liečenými placebom). Výsledky ukázali štatisticky významné zníženie polypovej záťaže vo všetkých skupinách liečených celekoxibom v porovnaní s príslušnými skupinami liečenými placebom. Najväčšie zníženie sa pozorovalo u pacientov liečených celekoxibom 16 mg/kg/deň, ktoré zodpovedá odporúčanej dávke 800 mg/deň pre dospelých s FAP. Údaje o bezpečnosti sa podrobne prehodnotili Výborom pre monitorovanie údajov o bezpečnosti, ktorý vyvodil záver, že celekoxib v dávke 16 mg/kg/deň bol bezpečnou dávkou na odporúčanie pre ďalšie štúdie u mladistvých pacientov s FAP.

Dlhodobá kardiovaskulárna toxicita u detí vystavených celekoxibu nebola hodnotená a nie je známe, či dlhodobé riziko môže byť podobné tomu, ktoré sa pozorovalo u dospelých vystavených celekoxibu alebo iným COX-2 selektívnym a neselektívnym NSAID (pozri časť 4.4; kardiovaskulárne účinky).

*Kardiovaskulárna bezpečnosť – dlhodobé štúdie u jedincov so sporadickými adenomatóznymi polypmi:* Boli vykonané dve štúdie s celekoxibom u jedincov so sporadickými adenomatóznymi

polypmi, t.j. APC štúdiá (Adenoma Prevention with Celecoxib – prevencia adenómov s celekoxibom) a PreSAP štúdiá (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps – prevencia spontánných adenomatózných polypov). V APC štúdií bolo prítomné od dávky závislé zvýšenie združeného cieľa zloženého z kardiovaskulárneho úmrtia, myokardiálneho infarktu alebo mozgovej príhody (spojených) s celekoxibom v porovnaní s placebom počas 3 rokov liečby. V PreSAP štúdií nebolo demonštrované štatisticky významné zvýšenie pre ten istý združený cieľ.

V APC štúdií bolo relatívne riziko pre združený cieľ (zložený) z kardiovaskulárneho úmrtia, infarktu myokardu alebo mozgovej príhody 3,4 (95 % IS 1,4 – 8,5) pri celekoxibe 400 mg dvakrát denne a 2,8 (95 % IS 1,1 – 7,2) pri celekoxibe 200 mg dvakrát denne. Kumulatívne miery pre tento združený cieľ počas 3 rokov boli 3,0 % (20/671 jedincov) a 2,5 % (17/685 jedincov) v uvedenom poradí v porovnaní s 0,9 % (6/679 jedincov) pre placebo. Zvýšenie v skupinách s oboma dávkami celekoxibu v porovnaní s placebom bolo spôsobené najmä zvýšenou incidenciou infarktu myokardu.

V štúdií PreSAP bolo relatívne riziko v porovnaní s placebom pre ten istý združený cieľ 1,2 (95 % IS 0,6 – 2,4) pri celekoxibe 400 mg jedenkrát denne. Kumulatívne miery pre tento združený cieľ počas 3 rokov boli 2,3 % (21/933 jedincov) a 1,9 % (12/628 jedincov) v uvedenom poradí. Incidencia infarktu myokardu (posúdeného) bola 1,0 % (9/933 jedincov) pri celekoxibe 400 mg jedenkrát denne a 0,6 % (4/628 jedincov) pri placebe.

Údaje z tretej dlhodobej štúdie, ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial – Protizápalová prevenčná štúdiá pri Alzheimerovej chorobe) nepreukázali významné zvýšenie kardiovaskulárneho rizika pri celekoxibe 200 mg dvakrát denne v porovnaní s placebom. Relatívne riziko pre podobný združený cieľ (kardiovaskulárne úmrtie, infarkt myokardu, mozgová príhoda) v porovnaní s placebom bolo 1,14 (95 % IS 0,61 – 2,12) pri celekoxibe 200 mg dvakrát denne. Incidencia infarktu myokardu bola 1,1 % (8/717 pacientov) pri celekoxibe 200 mg dvakrát denne a 1,2 % (13/1070 pacientov) pri placebe.

Údaje zo sumárnej analýzy kontrolovaných randomizovaných klinických štúdií tiež predpokladajú na základe dôkazov pre rozdiely v riziku založenom na dávke celekoxibu, že kardiovaskulárne riziko môže byť spojené s použitím celekoxibu v porovnaní s placebom.

Tento liek bol registrovaný za takzvaných „mimoriadnych okolností“.

To znamená, že v dôsledku zriedkavosti ochorenia nebolo možné získať kompletne informácie o prínosoch a rizikách tohto lieku.

Európska lieková agentúra (EMA) bude každý rok posudzovať nové informácie o lieku, ktoré budú dostupné a tento súhrn charakteristických vlastností bude podľa potreby aktualizovaný.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Celekoxib sa dobre absorbuje a dosahuje maximálnu plazmatickú koncentráciu približne po 2 - 3 hodinách. Podávanie s jedlom (s vysokým obsahom tukov) spomaľuje absorpciu asi o 1 hodinu, pričom celková absorpcia (AUC) stúpne asi o 10 až 20 %.

Celekoxib sa z organizmu eliminuje predovšetkým metabolizmom. Menej ako 1 % podanej dávky sa vylučuje v nezmenenej forme močom. Interindividuálna variabilita po expozícii celekoxibu je asi 10-násobná. V rozsahu terapeutického dávkovania vykazuje celekoxib dávkovo a časovo nezávislú farmakokinetiku. Celekoxiby majú pri terapeutických plazmatických koncentráciách asi 97 % väzbu na plazmatické bielkoviny a neviažu sa prednostne na erytrocyty. Eliminačný polčas je 8 – 12 hodín. Rovnovážne plazmatické koncentrácie sa dosahujú približne do 5 dní liečby. Farmakologicky účinná je východzia látka. Jej hlavné metabolity nájdené v obehu nemajú detekovateľnú COX-1 ani COX-2 aktivitu.

Metabolizmus celekoxibu je primárne sprostredkovaný cez cytochróm P450 CYP2C9. V ľudskej plazme boli identifikované tri metabolity, inaktívne ako COX-1 alebo COX-2 inhibitory, a to primárny alkohol, zodpovedajúca kyselina karboxylová a jej glukuronidový konjugát. Aktivita cytochrómu

P450 CYP2C9 je znížená u jedincov s genetickým polymorfizmom, ktorý vedie k redukovanej aktivite enzýmov, ako napríklad tých, ktoré sú homozygotné pre CYP2C9\*3 polymorfizmus.

Vo farmakokinetickej štúdií s celecoxibom 200 mg podávaným jedenkrát denne zdravým dobrovoľníkom, genotypizovaným ako buď CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3 alebo CYP2C9\*3/\*3, bol medián  $C_{max}$  a  $AUC_{0-24}$  celecoxibu na 7. deň približne 4- a 7-násobok v uvedenom poradí u jedincov genotypizovaných ako CYP2C9\*3/\*3 v porovnaní s inými genotypmi. V troch samostatných štúdiách s jednorazovou dávkou, ktoré zahŕňajú celkovo 5 jedincov genotypizovaných ako CYP2C9\*3/\*3, sa  $AUC_{0-24}$  po jednorazovej dávke zvýšila približne trikrát v porovnaní s normálnymi metabolizérmi. Predpokladá sa, že frekvencia homozygotného \*3/\*3 genotypu predstavuje 0,3 -1,0 % medzi rôznymi etnickými skupinami.

Pacientom, u ktorých je známe, alebo sa predpokladá na základe predchádzajúcej anamnézy/skúseností s inými CYP2C9 substrátmi, že sú CYP2C9 pomalí metabolizéri, sa musí celecoxib podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.2).

Nezistili sa klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických parametroch celecoxibu medzi americkou černoškou populáciou a belochmi. Plazmatická koncentrácia celecoxibu je približne o 100 % zvýšená u starších žien (> 65 rokov).

V porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene majú pacienti s miernym poškodením funkcie pečene zvýšenie  $C_{max}$  celecoxibu priemerne o 53 % a AUC priemerne o 26 %. Pri dávke 200 mg celecoxibu denne boli zodpovedajúce hodnoty u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene 41 % a 146 %. Metabolická kapacita u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením najlepšie korelovala s hodnotami ich albumínov. U pacientov s FAP so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene (sérový albumín 25 - 35 g/l) sa má denná odporúčaná dávka celecoxibu znížiť o 50 %. Pacienti s ťažkým poškodením funkcie pečene (sérový albumín < 25 g/l) neboli skúmaní a celecoxib je u tejto skupiny pacientov kontraindikovaný.

Farmakokinetika celecoxibu sa neštudovala u pacientov s poškodením funkcie obličiek, významné zmeny sú však u týchto pacientov nepravdepodobné, pretože celecoxib je eliminovaný hlavne hepatálnym metabolizmom. S podávaním celecoxibu u pacientov s poškodením funkcie obličiek je len málo skúseností, a preto sa pri liečbe pacientov s poškodením funkcie obličiek odporúča opatrnosť. Ťažké poškodenie funkcie obličiek je kontraindikáciou používania celecoxibu.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Konvenčné štúdie embryofetálnej toxicity preukázali na dávke závislý výskyt diafragmatickej hernie u potkaních plodov a kardiovaskulárnych malformácií u králičích plodov pri systémových hodnotách voľného celecoxibu približne 3-krát (u potkanov) a 2-krát (u králikov) vyšších, ako sa dosahujú pri odporúčanej dennej dávke pre človeka (800 mg). Diafragmatická hernia sa vyskytla aj v štúdií peri-postnatálnej toxicity u potkanov vystavených expozícii počas obdobia organogenézy. V druhej štúdií, pri najmenej systémovej expozícii, kedy sa táto anomália vyskytla u jedného zvieratá, bola odhadovaná hraničná hodnota v porovnaní s odporúčanou dennou dávkou u ľudí dvakrát vyššia, ako je odporúčaná denná dávka pre človeka (800 mg).

U zvierat viedla expozícia celecoxibu v štádiu skorého embryonálneho vývoja ku preimplantačným a postimplantačným stratám. Predpokladá sa, že tieto účinky súvisia s inhibíciou syntézy prostaglandínov.

Celecoxib sa vylučoval do materského mlieka potkanov. V peri-postnatálnych štúdiách u potkanov bola pozorovaná toxicita u mláďat.

V dvojročnej štúdií toxicity sa u samcov potkanov po vysokých dávkach pozoroval vzostup neadrenálnej trombózy.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Kapsuly obsahujú:  
monohydrát laktózy  
nátriumlaurylsulfát  
povidón K30  
sodnú soľ kroskarmelózy  
magnéziumstearát

Obal kapsuly obsahuje:  
želatínu  
oxid titaničitý (E171)

Potlač kapsuly obsahuje:  
šielak  
propylénglykol  
oxid železitý (E172)  
briliantovú modrú FCF (E133)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Nepriehľadné blistre PVC / hliníková fólia.  
Balenia po 10 alebo 60 kapsúl.  
Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Veľká Británia

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/03/259/005-006

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

17. októbra 2003 / 17. októbra 2008

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**PRÍLOHA II**

**A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA  
UVOĽNENIE ŠARŽE**

**B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

**C. OSOBITNÉ POVINNOSTI, KTORÉ MUSÍ SPLNIŤ DRŽITEĽ  
ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

## A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHLADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť zavedenie systému dohľadu nad liekmi, ako je opísané vo verzii 2.0 predloženej v rámci modulu 1.8.1. rozhodnutia o registrácii lieku, ako aj jeho fungovanie pred uvedením lieku na trh a v čase, keď už je uvedený na trhu.

Plán riadenia rizík

Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa zaväzuje uskutočňovať štúdie a dodatočné aktivity v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v pláne dohľadu nad liekmi tak, ako boli dohodnuté vo verzii zo dňa 28.02.2005 plánu riadenia rizík (RMP) predloženého v rámci modulu 1.8.2. rozhodnutia o registrácii lieku a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík odsúhlaseného výborom CHMP.

Pokiaľ ide o usmernenie výboru CHMP k systémom riadenia rizika pre lieky na humánne použitie, aktualizovaný plán riadenia rizík sa má predložiť v rovnakom čase ako ďalšia správa o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR).

Navyše, aktualizovaný plán riadenia rizík sa má predložiť:

- Ak sa získa nová informácia, ktorá môže mať vplyv na aktuálne špecifikácie bezpečnosti, plán dohľadu nad liekmi alebo na činnosti zamerané na minimalizáciu rizika
- Ak sa v rámci 60 dní dosiahne dôležitý medzník (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika)
- Na žiadosť EMA

PSUR

Držiteľ rozhodnutia o registrácii bude pokračovať v podávaní Periodických súborov o bezpečnosti liekov (Periodic Safety Update Reports, PSURs) v ročných intervaloch.

## C. OSOBITNÉ POVINNOSTI, KTORÉ MUSÍ SPLNIŤ DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná v stanovenom termíne nasledujúci program štúdií, ktorých výsledky budú tvoriť základ každoročného prehodnotenia prínosu a rizika.

Klinické aspekty:

Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa už predtým zaviazal zrealizovať „Placebom kontrolované klinické skúšanie III. fázy s celecoxibom u osôb s pozitívnym genotypom familiárnej adenomatóznej polypózy“ (CHIP skúšanie, Protokol A3191193) na získanie ďalších údajov o účinnosti a bezpečnosti.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží správu o ďalšom priebehu CHIP skúšania, vrátane aktualizácie údajov o bezpečnosti, v 8. ročnom prehodnotení prínosu a rizika a kompletnú správu o ukončení štúdie predloží, keď bude k dispozícii.

Správa o ďalšom priebehu štúdie bude obsahovať úplnú dokumentáciu o krokoch na dosiahnutie cieľa pre ročný nábor: očakáva sa zvýšený počet pacientov o 30 ročne.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie



**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

Vonkajšia škatuľka - 200 mg tvrdé kapsuly (priehľadný, nepriehľadný blister)

**1. NÁZOV LIEKU**

Onsenal 200 mg tvrdé kapsuly  
celecoxib

**2. LIEČIVO < LIEČIVÁ >**

Každá kapsula obsahuje 200 mg celecoxibu

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

laktóza  
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

10 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA <CESTY> PODANIA**

Na vnútorné použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE <UPOZORNENIA>, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Veľká Británia

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO <ČÍSLA>**

EU/1/03/259/001, 002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Onsenal 200 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

Vonkajšia škatuľka - 200 mg tvrdé kapsuly (priehľadný, nepriehľadný blister)

**1. NÁZOV LIEKU**

Onsenal 200 mg tvrdé kapsuly  
celecoxib

**2. LIEČIVO < LIEČIVÁ >**

Každá kapsula obsahuje 200 mg celecoxibu

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

laktóza  
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA <CESTY> PODANIA**

Na vnútorné použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE <UPOZORNENIA>, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Veľká Británia

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO <ČÍSLA>**

EU/1/03/259/003, 004

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Onsenal 200 mg

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**1. NÁZOV LIEKU**

Onsenal 200 mg kapsuly  
celecoxib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Pfizer Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

Vonkajšia škatuľka - 400 mg tvrdé kapsuly

**1. NÁZOV LIEKU**

ONSENAL 400 mg tvrdé kapsuly  
celecoxib

**2. LIEČIVO < LIEČIVÁ >**

Každá kapsula obsahuje 400 mg celecoxibu

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

laktóza  
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

10 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA <CESTY> PODANIA**

Na vnútorné použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE <UPOZORNENIA>, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**



**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13-9NJ  
Veľká Británia

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO <ČÍSLA>**

EU/1/03/259/005

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Onsenal 400 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

Vonkajšia škatuľka - 400 mg tvrdé kapsuly

**1. NÁZOV LIEKU**

ONSENAL 400 mg tvrdé kapsuly  
celecoxib

**2. LIEČIVO < LIEČIVÁ >**

Každá kapsula obsahuje 400 mg celecoxibu

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

laktóza  
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA <CESTY> PODANIA**

Na vnútorné použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE <UPOZORNENIA>, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Veľká Británia

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO <ČÍSLA>**

EU/1/03/259/006

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Onsenal 400 mg

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**1. NÁZOV LIEKU**

Onsenal 400 mg kapsuly  
celecoxib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Pfizer Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

### Onsenal 200 mg tvrdé kapsuly celecoxib

#### **Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

#### **V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:**

1. Čo je Onsenal a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Onsenal
3. Ako užívať Onsenal
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Onsenal
6. Ďalšie informácie

### **1. ČO JE ONSENAL A NA ČO SA POUŽÍVA**

Onsenal patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory cyklooxygenázy-2 (COX-2).

Cyklooxygenáza-2 je enzým nachádzajúci sa vo zvýšenom množstve v mieste zápalu a v abnormálne rastúcich bunkách. Onsenal účinkuje tak, že inhibuje COX-2, na ktorú sú takéto deliace sa bunky citlivé. V dôsledku toho bunky zaniknú.

Onsenal sa používa na zníženie počtu gastrointestinálnych polypov u pacientov s familiárnou adenomatóznou polypózou (FAP). FAP je vrodené ochorenie, pri ktorom sú konečník a hrubé črevo pokryté mnohými polypmi, z ktorých sa môže vyvinúť rakovina hrubého čreva a konečníka. Onsenal sa má užívať popri obvyklej starostlivosti o pacientov s FAP, ako sú chirurgické operácie a endoskopické prehliadky.

### **2. SKÔR AKO UŽIJETE ONSENAL**

#### **Neužívajte Onsenal:**

- keď ste mali alergickú reakciu na ktorúkoľvek zložku Onsenalu
- keď ste mali alergickú reakciu na skupinu liekov nazývaných "sulfónamidy". Tieto zahŕňajú niektoré antibiotiká (Bactrim a Septra, ktoré obsahujú kombináciu sulfametoxazolu a trimetoprimu), ktoré sa môžu používať na liečbu infekcií.
- keď máte žalúdočné alebo duodenálne vredy alebo krvácanie do žalúdka alebo čriev
- keď ste mali po užití aspirínu alebo iného lieku proti zápalu nosové polypy alebo závažný opuch nosovej sliznice alebo akúkoľvek alergickú reakciu, ako je svrbivá kožná vyrážka, opuch, sťažené dýchanie alebo piskoty pri dýchaní
- keď ste žena vo fertilnom veku, pokiaľ neužívate účinnú antikoncepciu
- keď dojčíte
- keď máte zápal hrubého čreva (ulceróznou kolitídu) alebo črevnej sústavy (Crohnovu chorobu)
- keď máte ťažké ochorenie pečene
- keď máte ťažké ochorenie obličiek
- keď máte srdcové zlyhávanie, potvrdené srdcové ochorenie a/alebo mozgovocievne ochorenie, napr. ak ste prekonalí srdcový infarkt, mozgovú mŕtvicu, malú cievnu mozgovú príhodu (TIA = tranzitórny ischemický atak) alebo uzavretie ciev privádzajúcich krv do srdca alebo

mozgu alebo operáciu za účelom odstránenia uzavretia cievy alebo jeho premostenia pomocou bypassu; alebo keď máte alebo ste mali problémy s krvným obehom (ochorenie periférnych tepien), alebo ste mali operáciu na tepnách nôh

### **Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Onsenalu:**

Niektorí ľudia potrebujú pri užívaní Onsenalu osobitnú lekársku starostlivosť. Skôr, ako začnete Onsenal užívať, oznámte Vášmu lekárovi:

- ak máte ochorenia, ktoré zvyšujú vaše riziko srdcového ochorenia, ako je vysoký krvný tlak, cukrovka, vysoký cholesterol, alebo keď fajčíte, mali by ste sa poradiť so svojím lekárom, či je pre vás Onsenal vhodný
- ak ste mali žalúdočné alebo duodenálne (črevné) vrede alebo krvácanie do žalúdka alebo čriev
- ak Vaše srdce, pečeň alebo obličky nepracujú dobre, Váš lekár Vás možno bude chcieť pravidelne kontrolovať
- ak máte zadržiavanie tekutín (ako sú opuchnuté členky alebo chodidlá)
- ak ste dehydrovaný, napríklad pri nevoľnosti alebo hnačke, alebo ak sa liečite diuretikami (odvodňovacie tablety)
- ak ste mali ťažkú alergickú reakciu alebo ťažkú kožnú reakciu na ktorokoľvek lieky
- ak užívate kyselinu acetylsalicylovú
- ak užívate antikoagulanciá
- ak máte intoleranciu niektorých cukrov
- ak ste liečený pre infekciu, pretože Onsenal môže maskovať horúčku, ktorá je znakom infekcie
- ak ste starší ako 65 rokov, Váš lekár Vás možno bude chcieť pravidelne kontrolovať

Tak ako pri iných nesteroidových, protizápalových liekoch (NSAID, napríklad ibuprofén alebo diklofenak), tento liek môže viesť k zvýšeniu krvného tlaku a Váš lekár Vás môže požiadať o pravidelné monitorovanie Vášho krvného tlaku.

### **Užívanie iných liekov:**

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Skôr ako začnete užívať Onsenal, uistite sa, že Váš lekár vie, že užívate:

- ACE inhibitory alebo antagonisty receptorov pre angiotenzín II (používajú sa na vysoký krvný tlak a srdcové zlyhávanie)
- Kyselinu acetylsalicylovú alebo iné protizápalové lieky
- Cyklosporín a takrolimus (používajú sa na potlačenie činnosti imunitného systému, napr. po transplantácii)
- Dextrometorfán (používa sa v kombinovaných liekoch proti kašľu)
- Diuretiká (používajú sa na liečbu zadržiavania tekutín)
- Flukonazol (používa sa na liečbu hubových infekcií)
- Lítium (používa sa na liečbu depresie)
- Rifampicin (používa sa na liečbu bakteriálnych infekcií)
- Warfarín (používa sa na prevenciu tvorby krvných zrazenín) alebo iné antikoagulanciá
- Iné lieky na liečbu depresie, porúch spánku, vysokého krvného tlaku alebo nepravidelnej akcie srdca
- Neuroleptiká (používajú sa na liečbu niektorých duševných porúch)
- Metotrexát (používa sa na liečbu reumatoidnej artritídy, psoriázy a leukémie)
- Karbamazepín (používa sa na liečbu epilepsie/záchvatov a niektorých foriem bolesti alebo depresie)
- Barbituráty (používajú sa na liečbu epilepsie/záchvatov a niektorých porúch spánku)

Onsenal sa môže užívať s malou dávkou kyseliny acetylsalicylovej (aspirínu). Poradte sa s Vaším lekárom predtým, než užijete tieto dva lieky spolu.

### **Užívanie Onsenalu s jedlom a nápojmi**

Onsenal môžete užívať spolu s jedlom alebo bez jedla.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Onsenal nesmiete užívať, ak ste tehotná alebo ak je možné, že otehotníte.  
Onsenal nesmiete užívať, ak dojčíte.

### **Vedenie vozidla a obsluha strojov:**

Ak pociťujete závraty, alebo sa cítite unavený po užití Onsenalu, neved'te vozidlo a neobsluhujte stroje, pokiaľ sa znovu nebudete cítiť normálne.

### **Dôležité informácie o niektorých zložkách Onsenalu:**

Onsenal obsahuje laktózu (druh cukru). Ak Vám Váš lekár povedal, že máte intoleranciu niektorých cukrov, kontaktujte Vášho lekára predtým, než začnete užívať tento liek.

## **3. AKO UŽÍVAŤ ONSENAL**

Vždy užívajte Onsenal presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnikovi. Zvyčajná dávka je 400 mg dvakrát denne. Obvykle budete brať dve 200 mg kapsuly dvakrát denne.

Maximálna odporúčaná denná dávka je 800 mg.

### **Ak užijete viac Onsenalu, ako máte**

Ak náhodou užijete príliš veľa kapsúl, oznámte to čo najskôr Vášmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### **Ak zabudnete užiť Onsenal:**

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané jednotlivé dávky.

## **4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY**

Tak ako všetky lieky, aj Onsenal môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### **Vedľajšie účinky uvedené nižšie boli pozorované u pacientov s artritídou, ktorí užívali lieky s tým istým liečivom ako má Onsenal:**

#### ***Prestaňte užívať kapsuly a informujte ihneď Vášho lekára***

- Ak máte alergickú reakciu, ako je kožná vyrážka, opuch tváre, piskoty pri dýchaní alebo ťažkosti pri dýchaní
- Ak máte problémy so srdcom, ako je bolesť na hrudi
- Ak máte zlyhanie pečene (príznaky môžu zahŕňať nevoľnosť (nutkanie na vracanie), hnačku, žltáčku (Vaša koža alebo očné bielka sa sfarbia dožltá)
- Ak máte pľuzgiere alebo odlupovanie kože
- Ak máte silnú bolesť žalúdka alebo akékoľvek príznaky krvácania do žalúdka alebo čriev, ako sú čierna alebo krvou sfarbená stolica alebo vracanie krvi

#### **Časté vedľajšie účinky, ktoré môžu postihnúť viac ako 1 osobu zo 100, sú nasledovné:**

- Hromadenie tekutiny v tele, ktoré môže spôsobiť opuchy členkov, nôh alebo rúk
- Močové infekcie
- Sinusitída (zápal prínosových dutín, infekcia prínosových dutín, upchané alebo bolestivé prínosové dutiny), upchaný alebo usmrkaný nos, bolesť hrdla, kašeľ, nachladnutie, príznaky podobné chrípke
- Závrat, ťažkosti so spánkom
- Bolesť žalúdka, hnačka, zlé trávenie, plynatosť



- Vyrážka, svrbenie
- Svalová stuhnutosť
- Zhoršenie existujúcich alergií

**Menej časté vedľajšie účinky, ktoré môžu postihnúť viac ako 1 osobu z 1 000, sú nasledovné:**

- Srdcové zlyhávanie, palpitácie (uvedomovanie si búšenia srdca), rýchly srdcový tep
- Zhoršenie existujúceho vysokého tlaku krvi
- Abnormality v pečeneových testoch
- Abnormality v obličkových testoch
- Málokrvnosť (zmeny v červených krvinkách, ktoré môžu spôsobiť únavu a dýchavičnosť)
- Úzkosť, depresia, únava, ospalosť, pocity pálenia (mravčenia)
- Vysoké hladiny draslíka vo výsledkoch krvných testov (môžu spôsobiť nevoľnosť (nutkanie na vracanie), únavu, svalovú slabosť alebo palpitácie)
- Porucha videnia alebo zahmlené videnie, zvonenie v ušiach, bolesť úst a hrdla
- Zápcha, grganie, zápal žalúdka (zlé trávenie, bolesť žalúdka alebo vracanie), zhoršenie zápalu žalúdka alebo tenkého čreva
- Kŕče nôh
- Svrživá vyrážka (žihľavka)

**Zriedkavé vedľajšie účinky, ktoré môžu postihnúť viac ako 1 osobu z 10 000, sú nasledovné:**

- Vredy (krvácanie) v žalúdku, pažeráku alebo čreve; alebo roztrhnutie čreva (môže spôsobiť bolesť žalúdka, horúčku, nutkanie na vracanie, vracanie, upchatie čreva), tmavá alebo čierna stolica, zápal pažeráka (môže spôsobiť ťažkosti s prehĺtaním), zápal pankreasu (môže spôsobiť bolesť žalúdka)
- Znížený počet bielych krviniek (ktoré pomáhajú chrániť telo pred infekciou) a krvných doštičiek (zvýšená pravdepodobnosť krvácania a vytvárania modrín)
- Ťažkosti pri koordinácii svalových pohybov
- Pocit zmätenosti, zmeny vnímania chuti
- Zvýšená citlivosť na svetlo
- Vypadávanie vlasov

**Dodatočné reakcie boli hlásené zo súčasného používania liečiva Onsenalu (skúsenosť po uvedení lieku na trh). Frekvencie týchto reakcií je ťažké stanoviť, ale vo všeobecnosti sú považované za veľmi zriedkavé (môžu postihnúť menej než 1 osobu z každých 10 000)**

- Krvácanie do mozgu spôsobujúce smrť
- Závažné alergické reakcie (zahŕňajúce možný smrteľný anafylaktický šok), ktoré môžu spôsobiť kožnú vyrážku, opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, sipot alebo ťažkosti s dýchaním; ťažkosti s prehĺtaním
- Krvácanie žalúdka alebo čriev (môže viesť ku krvavej stolici alebo vracaniu), zápal tenkého alebo hrubého čreva, nevoľnosť (nutkanie na vracanie)
- Závažné kožné stavy ako Stevensov-Johnsonov syndróm, exfoliatívna dermatitída a toxická epidermálna nekrolýza (môže spôsobiť vyrážku, pluzgiere alebo odlupovanie kože)
- Zlyhanie pečene, poškodenie pečene a ťažký zápal pečene (niekedy smrteľný alebo vyžadujúci transplantáciu pečene). Príznaky môžu zahŕňať nevoľnosť (nutkanie na vracanie), hnačku, žltáčku, žlté sfarbenie kože alebo očí, tmavý moč, bledo zafarbenú stolicu, sklon ku krvácaniu, svrbenie alebo triašku)
- Problémy s obličkami (možné zlyhanie obličiek, zápal obličiek)
- Krvné zrazeniny v cievach v pľúcach. Príznaky môžu zahŕňať náhlu dýchavičnosť, ostrú bolesť pri dýchaní alebo kolaps.
- Nepravidelný rytmus srdca
- Meningitída (zápal blany okolo mozgu a miechy)
- Halucinácie
- Zhoršenie epilepsie (možné častejšie a/alebo ťažké záchvaty)
- Zapálené cievy (môžu spôsobiť horúčku, bolesti, purpurové škvrny na koži)
- Blokáda tepny alebo žily v oku vedúca k čiastočnej alebo úplnej strate zraku, zápal spojoviek, infekcia oka (ružové oko), krvácanie v oku

- Zníženie počtu červených a bielych krviniek a doštičiek (môže spôsobiť únavu, ľahké vytváranie modrín, časté krvácanie z nosa a zvýšené riziko infekcií)
- Bolesť na hrudníku
- Poruchy čuchu
- Zmeny sfarbenia kože (vytváranie modrín), bolesť svalov a slabosť, bolesť v kĺboch
- Poruchy menštruácie
- Bolesť hlavy, návaly
- Nízke hladiny sodíka vo výsledkoch krvných testov (môže spôsobiť stratu chuti do jedla, bolesť hlavy, nevoľnosť (nutkanie na vracanie), svalové kŕče a slabosť)

**V klinických štúdiách, kde sa Onsenal užíval až do 3 rokov na prevenciu spontánnych polypov hrubého čreva, boli pozorované nasledujúce ďalšie vedľajšie účinky (vedľajšie účinky označené hviezdíčkou boli častejšie v týchto štúdiách než v štúdiách s artritídou):**

**Veľmi časté vedľajšie účinky (postihujúce viac než 1 osobu z každých 10):**

- Vysoký tlak krvi\*, hnačka\*

#### **Časté**

- Problémy so srdcom: srdcový záchvat\*, angina pectoris (bolesť na hrudi)
- Žalúdočné problémy: nutkanie na vracanie, pálenie záhy, divertikul (problém so žalúdkom alebo tenkým črevom, ktoré môže začať bolieť alebo sa infikuje) vracanie\*, syndróm dráždivého čreva (môže zahŕňať bolesť žalúdka, hnačku, zlé trávenie, plynatosť)
- Obličkové kamene (ktoré môžu viesť k bolesti žalúdka alebo chrbta, krv v moči), ťažkosti s močením, zvýšený kreatinín (výsledok krvného testu vzťahujúci sa na funkciu obličiek)
- Ťažkosti s dýchaním
- Svalové kŕče
- Edém (zadržiavanie vody, ktoré môže vyvolať opuchy)
- Zväčšená alebo zapálená prostata, zvýšený špecifický antigén prostaty (laboratórny test)
- Infekcie rôzneho typu
- Prírastok na hmotnosti

#### **Menej časté**

- Mŕtvica
- Nestabilná angina pectoris (bolesť na hrudi), ťažkosti so srdcovými chlopňami, rytmom alebo vencovitými tepnami alebo zväčšeným srdcom
- Hlboká žilová trombóza (krvná zrazenina zvyčajne v nohe, ktorá môže spôsobovať bolesť, opuch alebo sčervenanie lýtky alebo ťažkosti s dýchaním), vytváranie modrín
- Infekcia žalúdka (ktorá môže spôsobiť podráždenie a vredy žalúdka a tenkého čreva), krvácanie z hemoroidov, časté pohyby čriev, zapálené alebo krvácajúce ďasná/vred v ústach
- Fraktúra dolnej končatiny, pretrhnutie šľachy alebo zápal
- Pásový opar, infekcia kože, alergická dermatitída (suchá svrbivá vyrážka)
- Zákal alebo krvácanie v oku spôsobujúce zahmlené alebo poškodené videnie, závrat ako následok porúch vnútorného ucha, ťažkosti s rečou
- Ťažkosti so spánkom, časté močenie počas noci
- Tukové hrčky v koži alebo kdekoľvek, gangliónová cysta (neškodné opuchy na alebo okolo kĺbov a šliach na ruke alebo nohe)
- Abnormálne alebo silné krvácanie z vagíny, bolestivá menštruácia, bolesť prsníkov, cysta na vaječníku, menopauzálny príznak
- Vysoké hladiny sodíka alebo hemoglobínu a nízke hladiny hematokritu alebo testosterónu vo výsledkoch krvných testov
- Zhoršenie sluchu
- Zmeny v krvnom obraze

## 5. AKO UCHOVÁVAŤ ONSENAL

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Kapsuly uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Nepoužívajte kapsulu po 'dátume expirácie' uvedenom na blistri a škatuľke. Ak sú Vaše kapsuly po čase použiteľnosti, odovzdajte ich lekárnikovi, ktorý zabezpečí ich bezpečnú likvidáciu.

## 6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

### Čo Onsenal obsahuje

- Liečivo je celecoxib.
- Ďalšie zložky sú želatína, monohydrát laktózy, natriumlaurylsulfát, povidón K30, sodná soľ kroskarmelózy, magnéziumstearát a farbivo oxid titaničitý E171.
- Potlač obsahuje tiež šelak, propylénglykol a oxid železitý E172.

### Ako vyzerá Onsenal a obsah balenia

Kapsuly sú biele označené '7767' a '200' zlatým atramentom.

Onsenal je balený v blistroch a dodáva sa v škatuliach po 10 alebo 60 kapsúl.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT 13 9NJ  
Veľká Británia

### Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

### **Belgique / België / Belgien**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **България**

Pfizer HCP Corporation  
Тел.: +359 2 970 4333

### **Magyarország**

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

### **Česká republika**

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

### **Malta**

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

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

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

**España**  
Pfizer S.A.  
Tél: +34 91 490 99 00

**France**  
Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

**United Kingdom**  
Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

### **Táto písomná informácia pre používateľov bola schválená v**

Tento liek bol schválený za „mimoriadnych okolností“.  
To znamená, že kvôli zriedkavosti tohto ochorenia nebolo možné získať kompletné informácie o prínosoch a rizikách tohto lieku.

Európska lieková agentúra (EMA) bude každý rok posudzovať nové informácie o lieku a podľa potreby aktualizovať túto písomnú informáciu.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu>. Sú tam aj odkazy na ďalšie internetové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

### Onsenal 400 mg tvrdé kapsuly celecoxib

#### **Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

#### **V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:**

1. Čo je Onsenal a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Onsenal
3. Ako užívať Onsenal
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Onsenal
6. Ďalšie informácie

### **1. ČO JE ONSENAL A NA ČO SA POUŽÍVA**

Onsenal patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory cyklooxygenázy-2 (COX-2).

Cyklooxygenáza-2 je enzým nachádzajúci sa vo zvýšenom množstve v mieste zápalu a v abnormálne rastúcich bunkách. Onsenal účinkuje tak, že inhibuje COX-2, na ktorú sú takéto deliace sa bunky citlivé. V dôsledku toho bunky zaniknú.

Onsenal sa používa na zníženie počtu gastrointestinálnych polypov u pacientov s familiárnou adenomatóznou polypózou (FAP). FAP je vrodené ochorenie, pri ktorom sú konečník a hrubé črevo pokryté mnohými polypmi, z ktorých sa môže vyvinúť rakovina hrubého čreva a konečníka. Onsenal sa má užívať popri obvyklej starostlivosti o pacientov s FAP, ako sú chirurgické operácie a endoskopické prehliadky.

### **2. SKÔR AKO UŽIJETE ONSENAL**

#### **Neužívajte Onsenal:**

- keď ste mali alergickú reakciu na ktorúkoľvek zložku Onsenalu
- keď ste mali alergickú reakciu na skupinu liekov nazývaných "sulfónamidy". Tieto zahŕňajú niektoré antibiotiká (Bactrim a Septra, ktoré obsahujú kombináciu sulfametoxazolu a trimetoprimu), ktoré sa môžu používať na liečbu infekcií.
- keď máte žalúdočné alebo duodenálne vrede alebo krvácanie do žalúdka alebo čriev
- keď ste mali po užití aspirínu alebo iného lieku proti zápalu nosové polypy alebo závažný opuch nosovej sliznice alebo akúkoľvek alergickú reakciu, ako je svrbivá kožná vyrážka, opuch, sťažnené dýchanie alebo piskoty pri dýchaní
- keď ste žena vo fertilnom veku, pokiaľ neužívate účinnú antikoncepciu
- keď dojčíte
- keď máte zápal hrubého čreva (ulceróznou kolitídu) alebo črevnej sústavy (Crohnovu chorobu)
- keď máte ťažké ochorenie pečene
- keď máte ťažké ochorenie obličiek
- keď máte srdcové zlyhávanie, potvrdené srdcové ochorenie a/alebo mozgovocievne ochorenie, napr. ak ste prekonalí srdcový infarkt, mozgovú mŕtvicu, malú cievnu mozgovú príhodu (TIA = tranzitórny ischemický atak) alebo uzavretie ciev privádzajúcich krv do srdca alebo

mozgu alebo operáciu za účelom odstránenia uzavretia cievy alebo jeho premostenia pomocou bypassu; alebo keď máte alebo ste mali problémy s krvným obehom (ochorenie periférnych tepien), alebo ste mali operáciu na tepnách nôh

### **Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Onsenalu:**

Niektorí ľudia potrebujú pri užívaní Onsenalu osobitnú lekársku starostlivosť. Skôr, ako začnete Onsenal užívať, oznámte Vášmu lekárovi:

- ak máte ochorenia, ktoré zvyšujú vaše riziko srdcového ochorenia, ako je vysoký krvný tlak, cukrovka, vysoký cholesterol, alebo keď fajčíte, mali by ste sa poradiť so svojim lekárom, či je pre vás Onsenal vhodný
- ak ste mali žalúdočné alebo duodenálne (črevné) vrede alebo krvácanie do žalúdka alebo čriev
- ak Vaše srdce, pečeň alebo obličky nepracujú dobre, Váš lekár Vás možno bude chcieť pravidelne kontrolovať
- ak máte zadržiavanie tekutín (ako sú opuchnuté členky alebo chodidlá)
- ak ste dehydrovaný, napríklad pri nevoľnosti alebo hnačke, alebo ak sa liečite diuretikami (odvodňovacie tablety)
- ak ste mali ťažkú alergickú reakciu alebo ťažkú kožnú reakciu na ktorokoľvek lieky
- ak užívate kyselinu acetylsalicylovú
- ak užívate antikoagulanciá
- ak máte intoleranciu niektorých cukrov
- ak ste liečený pre infekciu, pretože Onsenal môže maskovať horúčku, ktorá je znakom infekcie
- ak ste starší ako 65 rokov, Váš lekár Vás možno bude chcieť pravidelne kontrolovať

Tak ako pri iných nesteroidových, protizápalových liekoch (NSAID, napríklad ibuprofén alebo diklofenak), tento liek môže viesť k zvýšeniu krvného tlaku a Váš lekár Vás môže požiadať o pravidelné monitorovanie Vášho krvného tlaku.

### **Užívanie iných liekov:**

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Skôr ako začnete užívať Onsenal, uistite sa, že Váš lekár vie, že užívate:

- ACE inhibítory alebo antagonisty receptorov pre angiotenzín II (používajú sa na vysoký krvný tlak a srdcové zlyhávanie)
- Kyselinu acetylsalicylovú alebo iné protizápalové lieky
- Cyklosporín a takrolimus (používajú sa na potlačenie činnosti imunitného systému, napr. po transplantácii)
- Dextrometorfán (používa sa v kombinovaných liekoch proti kašľu)
- Diuretiká (používajú sa na liečbu zadržiavania tekutín)
- Flukonazol (používa sa na liečbu hubových infekcií)
- Lítium (používa sa na liečbu depresie)
- Rifampicin (používa sa na liečbu bakteriálnych infekcií)
- Warfarín (používa sa na prevenciu tvorby krvných zrazenín) alebo iné antikoagulanciá
- Iné lieky na liečbu depresie, porúch spánku, vysokého krvného tlaku alebo nepravidelnej akcie srdca.
- Neuroleptiká (používajú sa na liečbu niektorých duševných porúch)
- Metotrexát (používa sa na liečbu reumatoidnej artritídy, psoriázy a leukémie)
- Karbamazepín (používa sa na liečbu epilepsie/záchvatov a niektorých foriem bolesti alebo depresie)
- Barbituráty (používajú sa na liečbu epilepsie/záchvatov a niektorých porúch spánku)

Onsenal sa môže užívať s malou dávkou kyseliny acetylsalicylovej (aspirínu). Poradte sa s Vaším lekárom predtým, než užíjete tieto dva lieky spolu.

### **Užívanie Onsenalu s jedlom a nápojmi**

Onsenal môžete užívať spolu s jedlom alebo bez jedla.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Onsenal nesmiete užívať, ak ste tehotná alebo ak je možné, že otehotníte.  
Onsenal nesmiete užívať, ak dojčíte.

### **Vedenie vozidla a obsluha strojov:**

Ak pociťujete závraty, alebo sa cítite unavený po užití Onsenalu, neved'te vozidlo a neobsluhujte stroje, pokiaľ sa znovu nebudete cítiť normálne.

### **Dôležité informácie o niektorých zložkách Onsenalu:**

Onsenal obsahuje laktózu (druh cukru). Ak Vám Váš lekár povedal, že máte intoleranciu niektorých cukrov, kontaktujte Vášho lekára predtým, než začnete užívať tento liek.

## **3. AKO UŽÍVAŤ ONSENAL**

Vždy užívajte Onsenal presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnikovi. Zvyčajná dávka je 400 mg dvakrát denne. Obvykle budete brať jednu 400 mg kapsulu dvakrát denne.

Maximálna odporúčaná denná dávka je 800 mg.

### **Ak užijete viac Onsenalu, ako máte:**

Ak náhodou užijete príliš veľa kapsúl, oznámte to čo najskôr Vášmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### **Ak zabudnete užiť Onsenal:**

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané jednotlivé dávky.

## **4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY**

Tak ako všetky lieky, aj Onsenal môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### **Vedľajšie účinky uvedené nižšie boli pozorované u pacientov s artritídou, ktorí užívali lieky s tým istým liečivom ako má Onsenal:**

#### ***Prestaňte užívať kapsuly a informujte ihneď Vášho lekára***

- Ak máte alergickú reakciu, ako je kožná vyrážka, opuch tváre, piskoty pri dýchaní alebo ťažkosti pri dýchaní
- Ak máte problémy so srdcom, ako je bolesť na hrudi
- Ak máte zlyhanie pečene (príznaky môžu zahŕňať nevoľnosť (nutkanie na vracanie), hnačku, žltáčku (Vaša koža alebo očné bielka sa sfarbia dožltá)
- Ak máte pľuzgiere alebo odlupovanie kože
- Ak máte silnú bolesť žalúdka alebo akékoľvek príznaky krvácania do žalúdka alebo čriev, ako sú čierna alebo krvou sfarbená stolica alebo vracanie krvi

#### **Časté vedľajšie účinky, ktoré môžu postihnúť viac ako 1 osobu zo 100, sú nasledovné:**

- Hromadenie tekutiny v tele, ktoré môže spôsobiť opuchy členkov, nôh alebo rúk
- Močové infekcie
- Sinusitída (zápal prínosových dutín, infekcia prínosových dutín, upchané alebo bolestivé prínosové dutiny), upchaný alebo usmrkaný nos, bolesť hrdla, kašeľ, nachladnutie, príznaky podobné chrípke
- Závrat, ťažkosti so spánkom
- Bolesť žalúdka, hnačka, zlé trávenie, plynatosť



- Vyrážka, svrbenie
- Svalová stuhnutosť
- Zhoršenie existujúcich alergií

**Menej časté vedľajšie účinky, ktoré môžu postihnúť viac ako 1 osobu z 1 000, sú nasledovné:**

- Srdcové zlyhávanie, palpitácie (uvedomovanie si búšenia srdca), rýchly srdcový tep
- Zhoršenie existujúceho vysokého tlaku krvi
- Abnormality v pečňových testoch
- Abnormality v obličkových testoch
- Málokrvnosť (zmeny v červených krvinkách, ktoré môžu spôsobiť únavu a dýchavičnosť)
- Úzkosť, depresia, únava, ospalosť, pocity pálenia (mravčenia)
- Vysoké hladiny draslíka vo výsledkoch krvných testov (môžu spôsobiť nevoľnosť (nutkanie na vracanie), únavu, svalovú slabosť alebo palpitácie)
- Porucha videnia alebo zahmlené videnie, zvonenie v ušiach, bolesť úst a hrdla
- Zápcha, grganie, zápal žalúdka (zlé trávenie, bolesť žalúdka alebo vracanie), zhoršenie zápalu žalúdka alebo tenkého čreva
- Krče nôh
- Svrživá vyrážka (žihľavka)

**Zriedkavé vedľajšie účinky, ktoré môžu postihnúť viac ako 1 osobu z 10 000, sú nasledovné:**

- Vredy (krvácanie) v žalúdku, pažeráku alebo čreve; alebo roztrhnutie čreva (môže spôsobiť bolesť žalúdka, horúčku, nutkanie na vracanie, vracanie, upchatie čreva), tmavá alebo čierna stolica, zápal pažeráka (môže spôsobiť ťažkosti s prehĺtaním), zápal pankreasu (môže spôsobiť bolesť žalúdka)
- Znížený počet bielych krviniek (ktoré pomáhajú chrániť telo pred infekciou) a krvných doštičiek (zvýšená pravdepodobnosť krvácania a vytvárania modrín)
- Ťažkosti pri koordinácii svalových pohybov
- Pocit zmätenosti, zmeny vnímania chuti
- Zvýšená citlivosť na svetlo
- Vypadávanie vlasov

**Dodatočné reakcie boli hlásené zo súčasného používania liečiva Onsenalu (skúsenosť po uvedení lieku na trh). Frekvencie týchto reakcií je ťažké stanoviť, ale vo všeobecnosti sú považované za veľmi zriedkavé (môžu postihnúť menej než 1 osobu z každých 10 000)**

- Krvácanie do mozgu spôsobujúce smrť
- Závažné alergické reakcie (zahŕňajúce možný smrteľný anafylaktický šok), ktoré môžu spôsobiť kožnú vyrážku, opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, sipot alebo ťažkosti s dýchaním; ťažkosti s prehĺtaním
- Krvácanie žalúdka alebo čriev (môže viesť ku krvavej stolici alebo vracaniu), zápal tenkého alebo hrubého čreva, nevoľnosť (nutkanie na vracanie)
- Závažné kožné stavy ako Stevensov-Johnsonov syndróm, exfoliatívna dermatitída a toxická epidermálna nekrolýza (môže spôsobiť vyrážku, pľuzgieru alebo odlupovanie kože)
- Zlyhanie pečene, poškodenie pečene a ťažký zápal pečene (niekedy smrteľný alebo vyžadujúci transplantáciu pečene). Príznaky môžu zahŕňať nevoľnosť (nutkanie na vracanie), hnačku, žltáčku, žlté sfarbenie kože alebo očí, tmavý moč, bledo zafarbenú stolicu, sklon ku krvácaniu, svrbenie alebo triašku)
- Problémy s obličkami (možné zlyhanie obličiek, zápal obličiek)
- Krvné zrazeniny v cievach v pľúcach. Príznaky môžu zahŕňať náhlu dýchavičnosť, ostrú bolesť pri dýchaní alebo kolaps.
- Nepravideľný rytmus srdca
- Meningitída (zápal blany okolo mozgu a miechy)
- Halucinácie
- Zhoršenie epilepsie (možné častejšie a/alebo ťažké záchvaty)
- Zapálené cievy (môžu spôsobiť horúčku, bolesti, purpurové škvrny na koži)
- Blokáda tepny alebo žily v oku vedúca k čiastočnej alebo úplnej strate zraku, zápal spojoviek, infekcia oka (ružové oko), krvácanie v oku

- Zníženie počtu červených a bielych krviniek a doštičiek (môže spôsobiť únavu, ľahké vytváranie modrín, časté krvácanie z nosa a zvýšené riziko infekcií)
- Bolesť na hrudníku
- Poruchy čuchu
- Zmeny sfarbenia kože (vytváranie modrín), bolesť svalov a slabosť, bolesť v kĺboch
- Poruchy menštruácie
- Bolesť hlavy, návaly
- Nízke hladiny sodíka vo výsledkoch krvných testov (môže spôsobiť stratu chuti do jedla, bolesť hlavy, nevoľnosť (nutkanie na vracanie), svalové kŕče a slabosť)

**V klinických štúdiách, kde sa Onsenal užíval až do 3 rokov na prevenciu spontánnych polypov hrubého čreva, boli pozorované nasledujúce ďalšie vedľajšie účinky (vedľajšie účinky označené hviezdíčkou boli častejšie v týchto štúdiách než v štúdiách s artritídou):**

**Veľmi časté vedľajšie účinky (postihujúce viac než 1 osobu z každých 10):**

- Vysoký tlak krvi\*, hnačka\*

#### **Časté**

- Problémy so srdcom: srdcový záchvat\*, angina pectoris (bolesť na hrudi)
- Žalúdočné problémy: nutkanie na vracanie, pálenie záhy, divertikul (problém so žalúdkom alebo tenkým črevom, ktoré môže začať bolieť alebo sa infikuje) vracanie\*, syndróm dráždivého čreva (môže zahŕňať bolesť žalúdka, hnačku, zlé trávenie, plynatosť)
- Obličkové kamene (ktoré môžu viesť k bolesti žalúdka alebo chrbta, krv v moči), ťažkosti s močením, zvýšený kreatinín (výsledok krvného testu vzťahujúci sa na funkciu obličiek)
- Ťažkosti s dýchaním
- Svalové kŕče
- Edém (zadržiavanie vody, ktoré môže vyvolať opuchy)
- Zväčšená alebo zapálená prostata, zvýšený špeciálny antigén prostaty (laboratórny test)
- Infekcie rôzneho typu
- Prírastok na hmotnosti

#### **Menej časté**

- Mŕtvica
- Nestabilná angina pectoris (bolesť na hrudi), ťažkosti so srdcovými chlopňami, rytmom alebo vencovitými tepnami alebo zväčšeným srdcom
- Hlboká žilová trombóza (krvná zrazenina zvyčajne v nohe, ktorá môže spôsobovať bolesť, opuch alebo sčervenanie lýtky alebo ťažkosti s dýchaním), vytváranie modrín
- Infekcia žalúdka (ktorá môže spôsobiť podráždenie a vredy žalúdka a tenkého čreva), krvácanie z hemoroidov, časté pohyby čriev, zapálené alebo krvácajúce ďasná/vred v ústach
- Fraktúra dolnej končatiny, pretrhnutie šľachy alebo zápal
- Pásový opar, infekcia kože, alergická dermatitída (suchá svrbivá vyrážka)
- Zákal alebo krvácanie v oku spôsobujúce zahmlené alebo poškodené videnie, závrat ako následok porúch vnútorného ucha, ťažkosti s rečou
- Ťažkosti so spánkom, časté močenie počas noci
- Tukové hrčky v koži alebo kdekoľvek, gangliónová cysta (neškodné opuchy na alebo okolo kĺbov a šliach na ruke alebo nohe)
- Abnormálne alebo silné krvácanie z vagíny, bolestivá menštruácia, bolesť prsníkov, cysta na vaječníku, menopauzálny príznak
- Vysoké hladiny sodíka alebo hemoglobínu a nízke hladiny hematokritu alebo testosterónu vo výsledkoch krvných testov
- Zhoršenie sluchu
- Zmeny v krvnom obraze

## 5. AKO UCHOVÁVAŤ ONSENAL

Uchovávajúte mimo dosahu a dohľadu detí.

Kapsuly uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Nepoužívajte kapsulu po 'dátume expirácie' uvedenom na blistri a škatuľke. Ak sú Vaše kapsuly po čase použiteľnosti, odovzdajte ich lekárnikovi, ktorý zabezpečí ich bezpečnú likvidáciu.

## 6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

### Čo Onsenal obsahuje

- Liečivo je celecoxib.
- Ďalšie zložky sú želatína, monohydrát laktózy, natriumlaurylsulfát, povidón K30, sodná soľ kroskarmelózy, magnéziumstearát a farbivo oxid titaničitý E171.
- Potlač obsahuje tiež šelak, propylénglykol, oxid železitý E172, brilantovú modrú FCF E133.

### Ako vyzerá Onsenal a obsah balenia

Kapsuly sú biele označené '7767' a '400' zlatým atramentom. Onsenal je balený v blistroch a dodáva sa v škatuliach po 10 alebo 60 kapsúl.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT 13 9NJ  
Veľká Británia

### Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

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

**България**  
Pfizer HCP Corporation  
Тел.: +359 2 970 4333

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

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

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

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Pfizer S.A.  
Tél: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Táto písomná informácia pre používateľov bola schválená v**

Tento liek bol schválený za „mimoriadnych okolností“.

To znamená, že kvôli zriedkavosti tohto ochorenia nebolo možné získať kompletne informácie o prínosoch a rizikách tohto lieku.

Európska lieková agentúra (EMA) bude každý rok posudzovať nové informácie o lieku a podľa potreby aktualizovať túto písomnú informáciu.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu>. Sú tam aj odkazy na ďalšie internetové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie