

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Onsenal 200 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 200 mg celecoxib

Hjälpämnen: Laktosmonohydrat 49,8 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel

Vita, ogenomskinliga kapslar med två guldfärgade ränder märkta 7767 och 200

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Onsenal är indicerat för reduktion av antal adenomatösa tarmpolyper vid familjär adenomatös polypos (FAP), som ett komplement till kirurgi och endoskopisk kontroll (se avsnitt 4.4).

Effekten av Onsenal-inducerad reduktion av polyper har inte visats påverka risken för tarmcancer (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Rekommenderad oral dos är två 200 mg kapslar två gånger dagligen, att intas i samband med måltid (se avsnitt 5.2).

Sedvanlig medicinsk vård för FAP-patienter ska fortsätta under behandlingen med celecoxib. Högst rekommenderade dygnsdos är 800 mg.

Nedsatt leverfunktion: Till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (serum-albumin 25-35 g/l) bör den rekommenderade dygnsdosen celecoxib sänkas med 50% (se avsnitt 4.3 och 5.2). Försiktighet bör iakttagas då erfarenhet från denna typ av patienter saknas för doser högre än 200 mg.

Nedsatt njurfunktion: Erfarenhet från användning av celecoxib till patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion är begränsad, därför bör dessa patienter behandlas med försiktighet (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Pediatrika patienter: Erfarenhet från användning av celecoxib till patienter med FAP som är yngre än 18 år är begränsad till en pilotstudie i en mycket liten population. Patienterna behandlades med celecoxib i doser upp till 16 mg/kg dagligen, vilket motsvarar den rekommenderade dosen om 800 mg dagligen för vuxna FAP-patienter (se avsnitt 5.1).

Långsamma CYP2C9-metaboliserare: Celecoxib ska användas med försiktighet till patienter som är eller misstänks vara långsamma CYP2C9-metaboliserare baserat på genotypning eller anamnes/tidigare erfarenhet av andra CYP2C9 substrat eftersom risken för dosberoende biverkningar är ökad.

Patienter som har CYP2C9*3 allelen och i synnerhet de patienter med CYP2C9*3*3 homozygot genotyp, kan exponeras för celecoxibnivåer som är högre än vad som studerats med avseende på säkerhet i kliniska prövningar. Därför bör risken för hög exponering av celecoxib hos patienter med

långsam metabolism noggrant övervägas vid behandling av FAP-patienter. Överväg att inleda behandlingen med reducerad dos (se avsnitt 5.2).

Äldre: Dosen för äldre patienter med FAP har ej fastställts. Särskild försiktighet bör iakttas för sådana patienter (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne (se avsnitt 6.1).
- Känd överkänslighet mot sulfonamider.
- Aktivt ulcus eller pågående gastrointestinal blödning.
- Patienter som fått symtom på astma, akut rinit, näspolyper, angioneurotiskt ödem, urtikaria eller andra typer av allergiska reaktioner vid intag av acetylsalicylsyra eller NSAID, inklusive COX-2 (cyklooxygenas-2) selektiva hämmare.
- Graviditet och kvinnor som kan bli gravida såvida inte fullgod antikonception används (se avsnitt 4.5, 4.6 och 5.3).
- Amning (se avsnitt 4.6 och 5.3).
- Svår leverfunktionsnedsättning (serum-albumin <25 g/l eller Child-Pugh-skala ≥ 10) (Klass C).
- Patienter med njurinsufficiens med beräknat kreatininclearance <30 ml/min.
- Inflammatorisk tarmsjukdom.
- Kronisk hjärtsvikt (NYHA II-IV).
- Etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer kärlsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling med celecoxib vid FAP har studerats i upp till 6 månader och har inte visat sig minska risken för gastrointestinal cancer, andra former av cancer eller behovet av kirurgi. Därför bör den sedvanliga vården av FAP-patienter inte ändras på så att patienten samtidigt ges celecoxib. Framför allt ska rutinmässiga endoskopiska kontroller fortsätta med oförändrad frekvens och FAP-relaterad kirurgi ska inte senareläggas.

Mag-tarmkanalens sjukdomar

Övre gastrointestinala komplikationer [perforationer, ulcus eller blödningar (PUB)], vissa med fatal utgång, har förekommit hos patienter som behandlats med celecoxib. Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med stor risk att utveckla gastrointestinala komplikationer av NSAIDs: äldre, patienter som samtidigt använder annan NSAID eller acetylsalicylsyra och patienter med gastrointestinala sjukdomar såsom ulcerationer och gastrointestinal blödning i anamnesen.

Risken för gastrointestinala biverkningar (gastrointestinala ulcerationer eller andra gastrointestinala komplikationer) ökar ytterligare när celecoxib tas tillsammans med acetylsalicylsyra (även vid låga doser). Kliniska långtidsstudier har inte visat någon signifikant skillnad i gastrointestinal säkerhet mellan selektiva COX-2-hämmare + acetylsalicylsyra jämfört med NSAID + acetylsalicylsyra (se avsnitt 5.1).

Samtidig användning av celecoxib och NSAID (annat än acetylsalicylsyra) ska undvikas.

FAP-patienter med ileorektal anastomos eller ileoanal reservoar kan utveckla anastomossår. Vid anastomossår bör patienter ej få samtidig behandling med antikoagulantia eller acetylsalicylsyra.

Sjukdomstillstånd i blodet och det lymfatiska systemet / Hjärt-kärlsjukdomar

Ett ökat antal allvarliga kardiovaskulära händelser, främst hjärtinfarkt, sågs i en placebo-kontrollerad långtidsstudie på patienter med sporadisk adenomatös polypos. Patienterna behandlades med celecoxib 200 mg 2 gånger/dygn eller 400 mg 2 gånger/dygn, jämfört med placebo (se avsnitt 5.1).

I den kliniska prövningen APC ökade de kardiovaskulära riskerna med celecoxib vid dosering 400 mg 2 gånger dagligen (avsnitt 5.1). För att undvika onödig exponering hos FAP-patienter där celecoxib inte är effektivt bör därför terapivaret utvärderas regelbundet (avsnitt 4.2, 4.3, 4.8 och 5.1).

Patienter med betydande riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t ex hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) bör endast behandlas med celecoxib efter noggrant övervägande (se avsnitt 5.1).

Selektiva COX-2-hämmare kan inte ersätta acetylsalicylsyra som profylax mot kardiovaskulära tromboemboliska sjukdomar, då de saknar trombocyttaggregationshämmande effekt. Trombocyttaggregationshämmande behandling ska därför inte avbrytas (se avsnitt 5.1).

I likhet med andra läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen, har vätskeretention och ödem observerats hos patienter som tar celecoxib. Därför bör celecoxib användas med försiktighet till patienter med hjärtsvikt, vänsterkammardysfunktion eller hypertoni i anamnesen eller till patienter med ödem av annan orsak, då prostaglandinhämning kan resultera i försämrad njurfunktion och vätskeretention. Försiktighet krävs även beträffande patienter som behandlas med diuretika eller som av annan anledning löper risk för hypovolemi.

Liksom för alla NSAID-preparat kan celecoxib utlösa hypertoni eller förvärra existerande hypertoni, vilket i båda fallen kan bidra till ökad incidens av kardiovaskulära händelser. Blodtrycket ska därför kontrolleras noga i samband med insättning av behandling med celecoxib och under hela behandlingsperioden.

För äldre patienter med lätt till måttligt nedsatt hjärtfunktion som kräver behandling, erfordras särskild försiktighet och uppföljning. Nedsatt njur- eller leverfunktion och speciellt nedsatt hjärtfunktion är vanligare hos äldre patienter. Lämpliga medicinska kontroller bör därför utföras.

Njur- och leversjukdomar

NSAIDs, inklusive celecoxib kan orsaka njurskada. Kliniska studier med celecoxib har visat njurpåverkan, liknande den som iakttagits med jämförda NSAID. Patienter med störst risk för njurskada är de med försämrad njurfunktion, hjärtsvikt, leverdysfunktion samt äldre patienter. Dessa patienter ska kontrolleras noggrant under behandlingen med celecoxib.

Erfarenhet av celecoxib till patienter med lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion är begränsad. Sådana patienter bör därför behandlas med försiktighet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Om patientens tillstånd försämras under pågående behandling med avseende på ovan nämnda händelser, ska lämpliga åtgärder vidtas och avbrytande av behandling med celecoxib bör övervägas.

Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, vissa med fatal utgång, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolis har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av celecoxib (se avsnitt 4.8). Risken för dessa reaktioner förefaller vara störst i början av behandlingen. Reaktionerna debuterar i de flesta fall under den första behandlingsmånaden. Allvarliga överkänslighetsreaktioner (anafylaxi och angioödem) har rapporterats hos patienter som behandlats med celecoxib (se avsnitt 4.8). Patienter som tidigare uppvisat sulfonamidallergi eller annan läkemedelsallergi kan löpa större risk att drabbas av allvarliga hudreaktioner eller överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.3). Behandling med celecoxib bör avbrytas vid första tecken på uppkomst av hudutslag, slemhinneskada eller något annat tecken på överkänslighet.

Övrigt

Patienter som är kända långsamma metaboliserare av CYP2C9-substrat bör behandlas med försiktighet (se avsnitt 5.2).

Celecoxib kan dölja feber och andra tecken på inflammation.

Allvarliga blödningar har rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats med warfarin. Försiktighet ska iakttas när celecoxib kombineras med warfarin och andra orala antikoagulantia (se avsnitt 4.5).

Onsenal 200 mg kapslar innehåller laktos (49,8 mg). Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos-malabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

De flesta interaktionsstudier har utförts med celecoxibdoser på 200 mg två gånger dagligen (dvs doser som används vid artros/reumatoid artrit). En mer uttalad effekt med 400 mg två gånger dagligen kan därför inte uteslutas.

Koagulationsparametrar bör följas, speciellt de första dagarna efter insättandet eller vid förändrad dosering av celecoxib, hos patienter som behandlas med warfarin eller andra antikoagulantia eftersom dessa patienter löper ökad risk för blödningskomplikationer. Patienter som tar orala antikoagulantia ska därför följas noga med avseende på protrombintid, INR. Fall av blödningar, vissa med fatal utgång, har rapporterats i samband med ökad protrombintid hos patienter med artros och reumatoid artrit (framför allt äldre) som erhållit celecoxib samtidigt med warfarin (se avsnitt 4.4).

NSAIDs kan reducera effekten av diuretika och antihypertensiva läkemedel. Liksom för NSAIDs kan risken för akut njurinsufficiens (vanligen reversibel) öka hos en del patienter med nedsatt njurfunktion (t ex dehydrerade patienter eller äldre) när ACE-hämmare eller angiotensin-II-antagonister kombineras med NSAIDs, inklusive celecoxib. Kombinationen bör därför användas med försiktighet, särskilt till äldre. Patienten bör vara tillräckligt hydrerad. Kontroll av njurfunktionen bör övervägas efter påbörjad kombinerad behandling, samt regelbundet därefter.

I en klinisk prövning under 28 dagar på patienter med lisinopril-kontrollerad hypertension (grad 1 samt grad 2), resulterade administrering av celecoxib 200 mg två gånger dagligen inte i någon klinisk signifikant ökning av dygnsmedelvärde av det systoliska eller det diastoliska blodtrycket, jämfört med placebo under en 24 timmars ambulatorisk blodtrycksmonitorering. 48% av patienterna som behandlats med celecoxib 200 mg två gånger dagligen ansågs inte svara på behandlingen med lisinopril vid det avslutande besöket för studien (definierat som antingen diastoliskt blodtryck >90 mmHg mätt med manschett eller diastolisk blodtrycksökning >10% jämfört med blodtryck vid baslinjen mätt med manschett), jämfört med 27% av patienterna behandlade med placebo. Denna skillnad var statistiskt signifikant.

Samtidig administrering av NSAIDs och ciklosporin D-derivat eller takrolimus kan eventuellt öka den nefrotoxiska effekten av ciklosporin och takrolimus. Njurfunktionen bör övervakas när celecoxib och något av dessa läkemedel kombineras.

Celecoxib kan användas tillsammans med lågdos acetylsalicylsyra men är inget substitut för acetylsalicylsyra som hjärt/kärl-profylax. Liksom för andra NSAIDs har en ökad risk för gastrointestinala ulcus eller andra gastrointestinala komplikationer visats vid samtidig behandling med acetylsalicylsyra i lågdos jämfört med behandling med enbart celecoxib (se avsnitt 5.1).

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av celecoxib på andra läkemedel

Celecoxib är en svag hämmare av CYP2D6. Under behandling med celecoxib ökade den genomsnittliga plasmakoncentrationen av CYP2D6-substratet dextrometorfan med 136%. Plasmakoncentrationen av läkemedel som är substrat för detta enzym kan öka vid samtidig användning av celecoxib. Exempel på läkemedel som metaboliseras av CYP2D6 är antidepressiva (tricykliska och SSRIs), neuroleptika, antiarytmika etc. Dosen av individuellt dositerade CYP2D6-

substrat kan behöva reduceras när behandling med celecoxib påbörjas, eller ökas om behandling med celecoxib avslutas.

In vitro-studier har visat en viss förmåga hos celecoxib att hämma CYP2C19-katalyserad metabolism. Den kliniska relevansen av detta *in vitro*-fynd är inte känd. Exempel på läkemedel som metaboliseras av CYP2C19 är diazepam, citalopram och imipramin.

Resultat från en interaktionsstudie visar att celecoxib saknar kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken av orala antikonceptionsmedel (1 mg noretisteron / 35 mikrogram etinylestradiol).

Celecoxib har ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken av tolbutamid (CYP2C9-substrat) eller glibenklamid.

Hos patienter med reumatoid artrit har celecoxib ingen statistiskt signifikant effekt på farmakokinetiken (plasma- eller njurclearance) av metotrexat (i reumatologiska doser). Emellertid bör adekvat övervakning övervägas beträffande metotrexatrelaterad toxicitet vid kombination av dessa två läkemedel.

Samtidig administrering av celecoxib 200 mg två gånger dagligen och litium 450 mg två gånger dagligen till friska frivilliga, resulterade i en genomsnittlig ökning av C_{max} med 16% och AUC med 18% för litium. Patienter som behandlas med litium bör därför kontrolleras noggrant vid insättande eller utsättande av celecoxib.

Effekter av andra läkemedel på celecoxib

Hos individer som är långsamma CYP2C9-metaboliserare och som uppvisar ökad systemisk exponering av celecoxib kan samtidig administrering av CYP2C9-hämmare (t. ex flukonazol, amiodaron) leda till ytterligare ökad exponering av celecoxib. Sådana kombinationer ska undvikas till kända långsamma CYP2C9-metaboliserare (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Eftersom celecoxib i huvudsak metaboliseras via CYP2C9 bör halva rekommenderade dosen användas till patienter som behandlas med flukonazol. Samtidig administrering av celecoxib 200 mg som en engångsdos och av flukonazol, en potent CYP2C9-hämmare, 200 mg en gång dagligen, resulterade i en genomsnittlig ökning av celecoxibs C_{max} med 60% och AUC med 130% (jämförande studier har inte utförts med amiodaron eller andra kända CYP2C9-hämmare). Samtidig användning av CYP2C9-inducerare såsom rifampicin, karbamazepin eller barbiturater kan reducera plasmakoncentrationen av celecoxib.

4.6 Graviditet och amning

För celecoxib saknas kliniska data från behandling under graviditet. Djurstudier (råtta och kanin) har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 4.3 och 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. I likhet med andra läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen kan celecoxib hämma uteruskontraktioner och orsaka för tidig slutning av ductus arteriosus under den sista trimestern. Celecoxib är kontraindicerat vid graviditet och till kvinnor som kan bli gravida såvida inte fullgod antikonception används (se avsnitt 4.3).

Om en kvinna blir gravid under behandling ska celecoxib sättas ut.

Celecoxib utsöndras i mjölken hos digivande råttor i koncentrationer motsvarande de i plasma. Administrering av celecoxib till ett begränsat antal ammande kvinnor har påvisat en mycket låg överföring av celecoxib till bröstmjolk. Kvinnor som tar celecoxib bör inte amma.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Studier av effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte utförts. Patienter som upplever yrsel, svindel eller dåsigheit under behandling med celecoxib bör dock avstå från att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är listade enligt organsystem och efter frekvens i **Tabell 1**, och återspeglar data från följande källor:

- Biverkningar rapporterade av patienter med artros och av patienter med reumatoid artrit med en incidens över 0,01% och med en högre incidens än rapporterade biverkningar för placebo i 12 studier med placebo och/eller med aktiv kontroll i upp till 12 veckor med dagliga celecoxibdoser från 100 mg till 800 mg. I ytterligare studier med icke-selektiva NSAIDs som jämförelse har ca 7 400 patienter med artrit behandlats med celecoxib i dagliga doser upp till 800 mg varav ca 2300 patienter har behandlats under 1 år eller längre. Biverkningarna som observerats med celecoxib i dessa ytterligare studier överensstämde med biverkningarna hos patienter med artros och reumatoid artrit listade i **Tabell 1**.
- Biverkningar som spontanrapporterats efter lansering under en period när uppskattningsvis >70 miljoner patienter behandlats med celecoxib (varierande doser, behandlingstid och indikationer). Biverkningsfrekvensen kan inte säkert fastställas eftersom alla biverkningar inte rapporteras till innehavaren av marknadsföringstillståndet och därmed inte inkluderas i säkerhetsdatabasen.

TABELL 1	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Ingen känd frekvens (Erfarenheter efter lansering) ³
Infektioner och infestationer	Sinuit, övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion			
Blodet och lymfsystemet		Anemi	Leukopeni, trombocytopeni	Pancytopeni
Immunsystemet	Förvärrad allergi			Allvarliga allergiska reaktioner, anafylaktisk chock, anafylaxi
Psykiska störningar	Insomningssvårigheter	Oro, depression, trötthet	Förvirring	Hallucinationer
Metabolism and nutrition		Hyperkalemi		
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, ökad muskeltonus	Parestesier, somnolens	Ataxi, smakförändringar	Huvudvärk, förvärrad epilepsi, aseptisk meningit, bortfall av smak- eller luktsinne, intrakraniell blödning med dödlig utgång
Ögon		Dimsyn		Konjunktivit, ögonblödning, retinalartärocklusion eller retinalvensocklusion

Öron och balansorgan		Tinnitus		Hörselnedsättning
Hjärtat		Hjärtsvikt, hjärtklappning, takykardi	Hjärtinfarkt ²	Arytmi
Blodkärl		Hypertoni, försämrad hypertoni		Blodvallning, vaskulit, lungembolism
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Faryngit, rinit, hosta,	Dyspné		Bronkialspasm
Magtarmkanalen	Buksmäta, diarré, dyspepsi, flatulens	Obstipation, rapningar, gastrit, stomatit, kräkningar, förvärrad gastrointestinal inflammation	Duodenal-, ventrikel-, esofagus- och tarmsår; intestinal perforation; esofagit, melena; pankreatit	Illamående, akut pankreatit, gastrointestinal blödning, kolit/förvärrad kolit
Lever och gallvägar		Onormal leverfunktion, förhöjt ALAT och ASAT	Förhöjning av leverenzymerna	Hepatit, leversvikt, ikterus
Hud och subkutan vävnad	Utslag, klåda	Urtikaria	Alopeci, fotosensitivitet	Ecchymos, bullösa eruptioner, exfoliativ dermatit, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Benkramp		Artralgi, myosit
Njurar och urinvägar		Ökat kreatinin, ökat BUN		Akut njursvikt, interstitiell nefrit, hyponatremi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Menstruationsstörningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Influensaliknande symtom, perifer ödem/vätskeretention			Bröstsmärta

¹ Biverkningar spontant rapporterade till säkerhetsdatabasen under en tidsperiod då uppskattningsvis >70 miljoner patienter behandlades med celecoxib (varierande doser, behandlingstid och indikationer). På grund av detta kan inte frekvenserna för dessa biverkningar beräknas på ett tillförlitligt sätt. Biverkningarna som listats som inträffade efter lansering innefattar endast de biverkningar som inte redan listats för kliniska prövningarna för artrit (Tabell 1) eller polyp-preventionsstudierna (Tabell 2).

² I en poolad analys av 20 placebo-kontrollerade prövningar med en duration över 2 veckor upp till 1 år på patienter med artros och reumatoid artrit var förekomsten av hjärtinfarkt ökad med 0,7 fall/1000 patienter (mindre vanliga) hos patienter behandlade med celecoxib 200 eller 400 mg dagligen jämfört med placebo och det fanns ingen ökad förekomst av stroke.

Ytterligare biverkningar, listade enligt organsystem och frekvens i **Tabell 2**, rapporterades med en incidens högre än placebo för patienter behandlade med celecoxib 400 mg till 800 mg dagligen i långtidsstudier på polyp-prevention i upp till 3 år (kliniska prövningarna APC och PreSAP, se avsnitt 5.1, Farmakodynamiska egenskaper: Kardiovaskulär säkerhet - långtidsstudier på patienter med sporadisk adenomatös polypos).

TABELL 2	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)
Infektioner och infestationer		Öroninfektion, svampinfektion (primärt icke-systemisk)	Helicobacterinfektion, herpes zoster, erysipelas, sårinfektion, gingivit, labyrintit, bakteriell infektion
Neoplasier			Lipom
Psykiska störningar			Sömnstörningar
Centrala och perifera nervsystemet			Stroke
Ögon			Fläckar i synfältet (vitreous floaters); konjunktival blödning
Öron och balansorgan			Försämrad hörsel
Hjärtat		Kärlkramp; hjärtinfarkt	Instabil angina, hjärklaffsinsufficiens, kranskärlsateroskleros, sinusbradykardi, ventrikelf hypertrofi
Blodkärl	Hypertension *		Djup ventrombos; hematom
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné	Dysfoni
Magtarmkanalen	Diarré*	Illamående, gastroesofagal reflux, divertiklar, kräkningar,* dysfagi, irritabel tarm (IBS)	Haemorroider, frekvent tarmtömning, munsår, stomatit
Hud och subkutan vävnad			Allergisk dermatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelspasmer	Ganglion
Njurar och urinvägar		Njursten, blodkreatininstegring	Nokturi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Benign prostatahyperplasi, prostatit, ökning av prostataspecifikt antigen	Vaginal blödning, ömhet i bröstet, dysmenorré, ovariell cysta, menopausala symtom
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Ödem	
Undersökningar		Viktökning	Förhöjda blodnivåer: kalium, natrium, hemoglobin Minskade blodnivåer: hematokrit, testosteron
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer			Fotfraktur, underbensfraktur, epikondylit, senruptur, fraktur

* Hypertension, kräkningar och diarré är inkluderade i Tabell 2 eftersom de rapporterades mer frekvent i dessa studier, som hade en duration på 3 år, jämfört med Tabell 1 som inkluderar biverkningar från studier med 12 veckors duration.

I finala data (fastställda) från den kliniska prövningen APC där patienter behandlades med celecoxib 800 mg dagligen i upp till 3 år, var förekomsten av hjärtinfarkt ökad med 11 fall/1000 patienter (vanliga) jämfört med placebo och förekomsten av stroke (av odifferentierad typ) var ökad med 5 fall/1000 patienter (mindre vanliga).

4.9 Överdoser

Det finns ingen klinisk erfarenhet av överdosering i klinisk prövning. Engångsdoser på upp till 1200 mg och upprepade doser på upp till 1200 mg två gånger dagligen har administrerats till friska försökspersoner under nio dagar utan kliniskt signifikanta biverkningar. I händelse av misstänkt överdos ska lämplig understödjande medicinsk behandling ges, t ex ventrikeltömning, klinisk övervakning och, om nödvändigt, insättande av symptomatisk behandling. Dialys är sannolikt inte en effektiv metod för elimination av celecoxib p g a hög proteinbindning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, ATC-kod: L01XX33

Celecoxib är en diaryl-substituerad pyrazol, kemiskt lik andra icke-arylaminsulfonamider (t ex tiazider, furosemid), men skiljer sig från arylaminsulfonamider (t ex sulfametoxazol och andra sulfonamidantibiotika).

Celecoxib är en oral, selektiv cyklooxygenas-2 (COX-2) hämmare. Ingen statistiskt signifikant hämning av COX-1 (utvärderat som *ex vivo*-hämning av tromboxan B₂(TxB₂)-bildning) har observerats hos friska frivilliga vid den terapeutiska dosen för FAP, dvs 400 mg två gånger dagligen.

Cyklooxygenas svarar för bildning av prostaglandiner. Två isoformer, COX-1 och COX-2, har identifierats. COX-2 är den isoform som induceras via pro-inflammatoriska stimuli och antas vara primärt involverad i bildningen av prostanoïder som framkallar smärta, inflammation och feber. Förhöjda nivåer av COX-2 återfinns i många premaligna lesioner (som adenomatösa kolorektala polyper) och karcinom. Familjär adenomatös polyposis (FAP) är en genetisk sjukdom som beror på en autosomal dominant genetisk förändring av en tumorsuppressorgen, APC-genen (adenomatös colonpolypos-genen). Polyper med APC-mutationen producerar ett överskott av COX-2. Om sådana polyper inte behandlas fortsätter de att bildas och växa i kolon eller rektum vilket leder till en i stort sett 100%-ig risk att utveckla kolorektal cancer. COX-2 är även involverat i ovulation, implantation och slutning av ductus arteriosus, reglering av njurfunktion och CNS-funktioner (feberinduktion, smärtupplevelse och kognitiv funktion). Det kan också ha en roll vid utläkning av ulcus. COX-2 har påvisats i vävnad runt magsår hos människa men dess betydelse för utläkning av ulcus har inte fastställts.

Skillnaden i trombocytaggregationshämmande effekt mellan vissa COX-1-hämmande NSAIDs och selektiva COX-2-hämmare kan vara av klinisk signifikans hos patienter med risk för tromboemboliska sjukdomstillstånd. COX-2-hämmare minskar bildning av systemiskt (och därmed möjligen endotelialt) prostacyclin utan att påverka trombocyt-tromboxan.

En dosberoende effekt på TxB₂-bildning har observerats efter höga doser av celecoxib. I små flerdosstudier på friska frivilliga med 600 mg två gånger dagligen hade celecoxib dock ingen effekt på trombocytaggregation eller blödningstid jämfört med placebo.

Experimentella resultat visar att verkningsmekanismen (mekanismerna) för celecoxibs tumördödande effekt kan vara relaterat till induktion av apoptos och hämning av angiogenes. COX-2-hämning kan ha effekter på tumörers viabilitet som är oberoende av inflammation.

Celecoxib hämmar tumörbildning i prekliniska modeller av COX-2 överproducerande koloncancer, oavsett om den inducerats genom kemisk (AOM-råttmodell) eller genetisk (MIN-musmodell) mutation.

Det har visats att celecoxib minskar antalet och storleken av adenomatösa kolorektala polyper. En randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie genomfördes på 83 patienter med FAP. Studiepopulationen omfattade 58 patienter som tidigare genomgått en partiell eller total kolektomi och 25 patienter med intakt kolon. Tretton patienter hade den försvagade fenotypen av FAP. Den genomsnittliga minskningen av antalet kolorektala polyper efter sex månaders behandling var 28% (standardavvikelse $\pm 24\%$) i den grupp som fått celecoxib 400 mg två gånger dagligen, vilket var statistiskt överlägset placebo (genomsnittlig minskning 5%, standardavvikelse $\pm 16\%$). Även en betydande minskning av ytan duodenala adenom observerades jämfört med placebo (14,5% för celecoxib 400 mg två gånger dagligen mot 1,4% för placebo). Denna minskning var dock inte statistiskt signifikant.

Pilotstudie på barn och ungdomar med FAP: Totalt 18 barn mellan 10-14 år med genotyp- eller fenotyp- positiv FAP behandlades med celecoxib 4 mg/kg/dag (4 patienter, jämfört med 2 patienter behandlade med placebo), celecoxib 8 mg/kg/dag (4 patienter, jämfört med 2 patienter behandlade med placebo), eller celecoxib 16 mg/kg/dag (4 patienter, jämfört med 2 patienter behandlade med placebo). Resultaten visade en statistiskt signifikant minskad förekomst av polyper i alla grupper som behandlats med celecoxib jämfört med motsvarande placebogrupper. Den största minskningen sågs hos patienter behandlade med celecoxib 16 mg/kg/dag, vilket motsvarar den rekommenderade dosen om 800 mg till vuxna FAP-patienter. Säkerhetsdatan granskades i detalj av en "Data Safety Monitoring Committee" som drog slutsatsen att celecoxib 16 mg/kg/dag var en säker dos att rekommendera för fortsatta studier på barn och ungdomar med FAP.

Långtidseffekter avseende kardiovaskulär toxicitet hos barn exponerade för celecoxib har inte utvärderats och det är okänt om risker vid långtidsanvändning kan likna de som setts hos vuxna exponerade för celecoxib eller andra COX-2 selektiva och icke-selektiva NSAIDs (se avsnitt 4.4; kardiovaskulära effekter).

Kardiovaskulär säkerhet – långtidsstudier på patienter med Sporadisk Adenomatös Polypos
Två studier på patienter med sporadisk adenomatös polypos utfördes med celecoxib; kliniska prövningarna APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) och PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). Under 3 års behandling i kliniska prövningen APC sågs en dosrelaterad ökning av den kombinerade endpointen kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, eller stroke (fastställd) med celecoxib jämfört med placebo. Kliniska prövningen PreSAP visade ingen statistiskt signifikant ökad risk för samma kombinerade endpoint.

Den relativa risken jämfört med placebo för den kombinerade endpointen (fastställd) kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke var 3,4 (95% CI 1,4-8,5) med celecoxib 400 mg två gånger dagligen och 2,8% (95% CI 1,1-7,2) med celecoxib 200 mg två gånger dagligen i den kliniska prövningen APC. Kumulativ frekvens för denna kombinerade endpoint över 3 år var 3,0% (20/671 patienter) respektive 2,5% (17/685 patienter), jämfört med 0,9% (6/679 patienter) för placebo. Ökningen för båda grupperna med celecoxib-doser jämfört med placebo var till största delen orsakad av ökad incidens av hjärtinfarkt.

I den kliniska prövningen PreSAP var den relativa risken jämfört med placebo för samma kombinerade endpoint (fastställd) 1,2 (95% CI 0,6-2,4) med celecoxib 400 mg en gång dagligen jämfört med placebo. Kumulativ frekvens för denna kombinerade endpoint över 3 år var 2,3% (21/933 patienter) respektive 1,9 % (12/628 patienter). Incidensen för hjärtinfarkt (fastställd) var 1,0% (9/933 patienter) med celecoxib 400 mg en gång dagligen och 0,6% (4/628 patienter) med placebo.

Data från en tredje långtidsstudie, ADAPT (the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), visade ingen signifikant ökad kardiovaskulär risk med celecoxib 200 mg två gånger dagligen

jämfört med placebo. Relativ risk jämfört med placebo för en liknande kombinerad endpoint (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke) var 1,14 (95% CI 0.61-2.12) med celecoxib 200 mg två gånger dagligen. Incidens för hjärtinfarkt var 1,1% (8/717 patienter) med celecoxib 200 mg två gånger dagligen och 1,2% (13/1070 patienter) med placebo.

Även data från poolad analys av kontrollerade randomiserade kliniska prövningar tyder på att kardiovaskulär risk kan vara kopplat till användning av celecoxib jämfört med placebo, med bevis på skillnader i risk relaterat till dosen av celecoxib.

Detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall”.

Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel beroende på att sjukdomen är sällsynt.

Den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) kommer att granska all ny information som kan bli tillgänglig varje år och uppdatera denna SPC om nödvändigt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Celecoxib absorberas väl och maximal plasmakoncentration uppnås efter ungefär 2-3 timmar. Intag i samband med måltid (fettrik kost) fördröjer absorptionen med ungefär 1 timme och ger en ökning av den totala absorptionen (AUC) på 10-20%.

Celecoxib elimineras huvudsakligen via metabolism. Mindre än 1% av dosen utsöndras oförändrad via urin. Den interindividuella variabiliteten i celecoxibexponering är ungefär 10-faldig. Celecoxib uppvisar dos- och tidsberoende farmakokinetik inom det terapeutiska dosområdet.

Plasmaproteinbindning är ca 97% vid terapeutiska plasmakoncentrationer och celecoxib binds företrädesvis inte till erythrocyter. Halveringstiden är 8-12 timmar. Plasmakoncentration vid steady state uppnås inom 5 dagars behandling. Den farmakologiska effekten finns hos moderssubstanten. Huvudmetaboliterna, funna i cirkulationen, har ingen mätbar COX-1 eller COX-2 aktivitet.

Metabolismen av celecoxib medieras primärt via cytokrom P450CYP2C9. I human plasma har tre metaboliter identifierats (inaktiva som COX-1 eller COX-2 hämmare) : en primär alkohol, motsvarande karboxylsyra samt dess glukuronidkonjugat. Cytokrom P450CYP2C9 aktiviteten är sänkt hos individer med genetiska polymorfismer vilket leder till reducerad enzymaktivitet, som för de homozygota för CYP2C9*3 polymorfism.

I en farmakokinetisk studie av celecoxib 200 mg administrerat en gång dagligen till friska frivilliga, genotypade som antingen CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, eller CYP2C9*3/*3, var medianvärdet av C_{max} och AUC 0-24 för celecoxib på dag 7 ca 4-faldigt respektive 7-faldigt hos patienter genotypade som CYP2C9*3/*3 jämfört med andra genotyper. I tre separata studier med engångsdosadministrering, vilka inkluderade totalt 5 patienter genotypade som CYP2C9*3/*3, ökade AUC 0-24 efter engångsdos ca 3-faldigt jämfört med normala metaboliserare. Frekvensen av den homozygota *3/*3 genotypen är uppskattningsvis 0,3-1,0% bland olika etniska grupper.

Celecoxib ska användas med försiktighet till patienter som är eller misstänks vara långsamma CYP2C9-metaboliserare baserat på anamnes/tidigare erfarenhet av andra CYP2C9 substrat (se avsnitt 4.2).

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken har konstaterats mellan afroamerikaner och kaukasier. Plasmakoncentrationen av celecoxib är ungefär 100% förhöjd hos äldre kvinnor (>65 år).

Jämfört med personer med normal leverfunktion hade patienter med lätt nedsatt leverfunktion en genomsnittlig ökning av C_{max} på 53% och AUC på 26% av celecoxib. Vid en dos på 200 mg per dag var motsvarande värden hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion 41% respektive 146%. Den metabola kapaciteten hos patienter med lätt till måttlig nedsättning var bäst korrelerad till deras albuminkoncentration. Till FAP-patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (serum-albumin 25-35 g/l) bör den rekommenderade dygnsdosen celecoxib minskas med 50%. Patienter med gravt nedsatt

leverfunktion (serum-albumin <25 g/l) har ej studerats och celecoxib är kontraindicerat i denna patientgrupp.

Celecoxibs farmakokinetik har ej studerats på patienter med nedsatt njurfunktion, men är sannolikt inte påtagligt förändrad hos dessa patienter eftersom elimination huvudsakligen sker via levermetabolism. Erfarenheten av celecoxib vid nedsatt njurfunktion är begränsad. Således rekommenderas försiktighet vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion. Gravyt nedsatt njurfunktion utgör en kontraindikation.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Konventionella embryo- och foster-toxicitetsstudier resulterade i dosberoende förekomst av diafragmabráck hos råttfoster och kardiovaskulära missbildningar hos kaninfoster vid exponeringsnivåer av fritt celecoxib som var ca 3 gånger (råtta) respektive 2 gånger (kanin) högre än vad som uppnås vid den rekommenderade dygnsdosen (800 mg) till människa. Diafragmabráck observerades också i en peri/post-natal toxicitetsstudie på råtta som omfattade exponering under den organogenetiska perioden. Den lägsta exponeringsnivå vid vilken denna anomaly uppträdde hos ett enskilt djur i den sistnämnda studien, motsvarade en 2-faldig marginal till den rekommenderade dygnsdosen till människa (800 mg).

I djurförsök medförde celecoxib pre- och postimplantationsförluster under tidig fosterutveckling. Dessa effekter är förväntade vid prostaglandinsynteshämning.

Celecoxib utsöndras i mjölk hos råtta. I en peri/post-natal studie på råtta observerades toxicitet hos avkomman.

I en två-årig toxicitetsstudie sågs vid höga doser en ökning av icke-adrenal trombos hos hanråtta.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapslarna innehåller:

laktosmonohydrat
natriumlaurilsulfat
povidon K30
kroskarmellosnatrium
magnesiumstearat

Kapslarnas hölje innehåller:

gelatin
titandioxid (E171)

Kapselmärkningen innehåller:

shellack
propylenglykol
järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar eller ogenomskinlig PVC/Aclar/aluminiumfolie blisterpack.

Förpackningar om 10 eller 60 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/259/001-004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2003-10-17/2008-10-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Onsenal 400 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 400 mg celecoxib.

Hjälpämnen: Laktosmonohydrat 99,6 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel

Vita, ogenomskinliga kapslar med två gröna ränder märkta 7767 och 400.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Onsenal är indicerat för reduktion av antal adenomatösa tarmpolyper vid familjär adenomatös polypos (FAP), som ett komplement till kirurgi och endoskopisk kontroll (se avsnitt 4.4).

Effekten av Onsenal-inducerad reduktion av polyper har inte visats påverka risken för tarmcancer (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Rekommenderad oral dos är en 400 mg kapsel två gånger dagligen, att intas i samband med måltid (se avsnitt 5.2).

Sedvanlig medicinsk vård för FAP-patienter ska fortsätta under behandlingen med celecoxib. Högst rekommenderade dygnsdos är 800 mg.

Nedsatt leverfunktion: Till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (serum-albumin 25-35 g/l) bör den rekommenderade dygnsdosen celecoxib sänkas med 50% (se avsnitt 4.3 och 5.2). Försiktighet bör iakttagas då erfarenhet från denna typ av patienter saknas för doser högre än 200 mg.

Nedsatt njurfunktion: Erfarenhet från användning av celecoxib till patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion är begränsad, därför bör dessa patienter behandlas med försiktighet (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Pediatrika patienter: Erfarenhet från användning av celecoxib till patienter med FAP som är yngre än 18 år är begränsad till en pilotstudie i en mycket liten population. Patienterna behandlades med celecoxib i doser upp till 16 mg/kg dagligen, vilket motsvarar den rekommenderade dosen om 800 mg dagligen för vuxna FAP-patienter (se avsnitt 5.1).

Långsamma CYP2C9-metaboliserare: Celecoxib ska användas med försiktighet till patienter som är eller misstänks vara långsamma CYP2C9-metaboliserare baserat på genotypning eller anamnes/tidigare erfarenhet av andra CYP2C9 substrat eftersom risken för dosberoende biverkningar är ökad.

Patienter som har CYP2C9*3 allelen och i synnerhet de patienter med CYP2C9*3*3 homozygot genotyp, kan exponeras för celecoxibnivåer som är högre än vad som studerats med avseende på säkerhet i kliniska prövningar. Därför bör risken för hög exponering av celecoxib hos patienter med

långsam metabolism noggrant övervägas vid behandling av FAP-patienter. Överväg att inleda behandlingen med reducerad dos (se avsnitt 5.2).

Äldre: Dosen för äldre patienter med FAP har ej fastställts. Särskild försiktighet bör iakttas för sådana patienter (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne (se avsnitt 6.1).
- Känd överkänslighet mot sulfonamider.
- Aktivt ulcus eller pågående gastrointestinal blödning.
- Patienter som fått symtom på astma, akut rinit, näspolyper, angioneurotiskt ödem, urtikaria eller annan typ av allergisk reaktion vid intag av acetylsalicylsyra eller NSAID, inklusive COX-2 (cyklooxygenas-2) selektiva hämmare.
- Graviditet och kvinnor som kan bli gravida såvida inte fullgod antikonception används (se avsnitt 4.5, 4.6 och 5.3).
- Amning (se avsnitt 4.6 och 5.3).
- Svår leverfunktionsnedsättning (serum-albumin <25 g/l eller Child-Pugh-skala ≥ 10) (Klass C).
- Patienter med njurinsufficiens med beräknat kreatininclearance <30 ml/min.
- Inflammatorisk tarmsjukdom.
- Kronisk hjärtsvikt (NYHA II-IV).
- Etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer kärlsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling med celecoxib vid FAP har studerats i upp till 6 månader och har inte visat sig minska risken för gastrointestinal cancer, andra former av cancer eller behovet av FAP-relaterad kirurgi. Därför bör den sedvanliga vården av FAP-patienter inte ändras på så att patienten samtidigt ges celecoxib. Framför allt ska rutinemässiga endoskopiska kontroller fortsätta med oförändrad frekvens och FAP-relaterad kirurgi ska inte senareläggas.

Mag-tarmkanalens sjukdomar

Övre gastrointestinala komplikationer [perforationer, ulcus eller blödningar (PUB)], vissa med fatal utgång, har förekommit hos patienter som behandlats med celecoxib. Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med stor risk att utveckla gastrointestinala komplikationer av NSAIDs: äldre, patienter som samtidigt använder annan NSAID eller acetylsalicylsyra och patienter med gastrointestinala sjukdomar såsom ulcerationer och gastrointestinal blödning i anamnesen.

Risken för gastrointestinala biverkningar (gastrointestinala ulcerationer eller andra gastrointestinala komplikationer) ökar ytterligare när celecoxib tas tillsammans med acetylsalicylsyra (även vid låga doser). Kliniska långtidsstudier har inte visat någon signifikant skillnad i gastrointestinal säkerhet mellan selektiva COX-2-hämmare + acetylsalicylsyra jämfört med NSAID + acetylsalicylsyra (se avsnitt 5.1).

Samtidig användning av celecoxib och ett NSAID (annat än acetylsalicylsyra) ska undvikas.

FAP-patienter med ileorektal anastomos eller ileoanal reservoar kan utveckla anastomosår. Vid anastomosår bör patienter ej få samtidig behandling med antikoagulantia eller acetylsalicylsyra.

Sjukdomstillstånd i blodet och det lymfatiska systemet / Hjärt-kärlsjukdomar

Ett ökat antal allvarliga kardiovaskulära händelser, främst hjärtinfarkt, sågs i en placebo-kontrollerad långtidsstudie på patienter med sporadisk adenomatös polypos. Patienterna behandlades med celecoxib 200 mg 2 gånger/dygn eller 400 mg 2 gånger/dygn, jämfört med placebo (se 5.1).

I den kliniska prövningen APC ökade de kardiovaskulära riskerna med celecoxib vid dosering 400 mg 2 gånger dagligen (avsnitt 5.1). För att undvika onödig exponering hos FAP-patienter där celecoxib inte är effektivt bör därför terapivaret utvärderas regelbundet (avsnitt 4.2, 4.3, 4.8 och 5.1).

Patienter med betydande riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t ex hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) bör behandlas med celecoxib först efter noggrant övervägande (se 5.1).

Selektiva COX-2-hämmare kan inte ersätta acetylsalicylsyra som profylax mot kardiovaskulära tromboemboliska sjukdomar, då de saknar trombocytaggregationshämmande effekt. Trombocyttaggregationshämmande behandling ska därför inte avbrytas (se 5.1).

I likhet med andra läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen, har vätskeretention och ödem observerats hos patienter som tar celecoxib. Därför bör celecoxib användas med försiktighet till patienter med hjärtsvikt, vänsterkammardysfunktion eller hypertoni i anamnesen eller till patienter med ödem av annan orsak, då prostaglandinhämning kan resultera i försämrad njurfunktion och vätskeretention. Försiktighet krävs även beträffande patienter som behandlas med diuretika eller som av annan anledning löper risk för hypovolemi.

Liksom för alla NSAID-preparat kan celecoxib utlösa hypertoni eller förvärra existerande hypertoni, vilket i båda fallen kan bidra till ökad incidens av kardiovaskulära händelser. Blodtrycket ska därför kontrolleras noga i samband med insättning av behandling med celecoxib och under hela behandlingsperioden.

För äldre patienter med lätt till måttligt nedsatt hjärtfunktion som kräver behandling, erfordras särskild försiktighet och uppföljning. Nedsatt njur- eller leverfunktion och speciellt nedsatt hjärtfunktion är vanligare hos äldre patienter. Lämpliga medicinska kontroller bör därför utföras.

Njur- och leversjukdomar

NSAIDs, inklusive celecoxib kan orsaka njurskada. Kliniska studier med celecoxib har visat njurpåverkan, liknande den som iakttagits med jämförda NSAID. Patienter med störst risk för njurskada är de med försämrad njurfunktion, hjärtsvikt, leverdysfunktion samt äldre patienter. Dessa patienter ska kontrolleras noggrant under behandlingen med celecoxib. Erfarenhet av celecoxib till patienter med lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion är begränsad. Sådana patienter bör därför behandlas med försiktighet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Om patientens tillstånd försämras under pågående behandling, med avseende på ovan nämnda organsystem, bör lämpliga åtgärder vidtas och avbrytande av celecoxib-behandling övervägas.

Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, vissa med fatal utgång, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av celecoxib (se avsnitt 4.8). Risken för dessa reaktioner förefaller vara störst i början av behandlingen. Reaktionerna debuterar i de flesta fall under den första behandlingsmånaden. Allvarliga överkänslighetsreaktioner (anafylaxi och angioödem) har rapporterats hos patienter som behandlats med celecoxib (se avsnitt 4.8). Patienter som tidigare uppvisat sulfonamidallergi eller annan läkemedelsallergi kan löpa större risk att drabbas av allvarliga hudreaktioner eller överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.3). Behandling med celecoxib bör avbrytas vid första tecken på uppkomst av hudutslag, slemhinneskada eller något annat tecken på överkänslighet.

Övrigt

Patienter som är kända långsamma metaboliserare av CYP2C9-substrat bör behandlas med försiktighet (se avsnitt 5.2).

Celecoxib kan dölja feber och andra tecken på inflammation.

Allvarliga blödningar har rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats med warfarin. Försiktighet ska iakttas när celecoxib kombineras med warfarin och andra orala antikoagulantia (se avsnitt 4.5).

Onsenal 400 mg kapslar innehåller laktos (99,6 mg). Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos-malabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

De flesta interaktionsstudier har utförts med celecoxibdoser på 200 mg två gånger dagligen (dvs doser som används vid artros/reumatoid artrit). En mer uttalad effekt med 400 mg två gånger dagligen kan därför inte uteslutas.

Koagulationsparametrar bör följas, speciellt de första dagarna efter insättandet eller vid förändrad dosering av celecoxib, hos patienter som behandlas med warfarin eller andra antikoagulantia eftersom dessa patienter löper ökad risk för blödningskomplikationer. Patienter som tar orala antikoagulantia ska därför följas noga med avseende på protrombintid, INR. Fall av blödningar, vissa med fatal utgång, har rapporterats i samband med ökad protrombintid hos patienter med artros och reumatoid artrit (framför allt äldre) som erhållit celecoxib samtidigt med warfarin (se avsnitt 4.4).

NSAID kan reducera effekten av diuretika och antihypertensiva läkemedel. Liksom för NSAIDs kan risken för akut njurinsufficiens (vanligen reversibel) öka hos en del patienter med nedsatt njurfunktion (t ex dehydrerade patienter eller äldre) när ACE-hämmare eller angiotensin-II-antagonister kombineras med NSAIDs, inklusive celecoxib. Kombinationen bör därför användas med försiktighet, särskilt till äldre. Patienten bör vara tillräckligt hydrerad. Kontroll av njurfunktionen bör övervägas efter påbörjad kombinerad behandling, samt regelbundet därefter.

I en klinisk prövning under 28 dagar på patienter med lisinopril-kontrollerad hypertension (grad 1 samt grad 2), resulterade administrering av celecoxib 200 mg två gånger dagligen inte i någon klinisk signifikant ökning av dygnsmedelvärdet av det systoliska eller det diastoliska blodtrycket, jämfört med placebo under en 24 timmars ambulatorisk blodtrycksmonitorering. 48% av patienterna som behandlats med celecoxib 200 mg två gånger dagligen ansågs inte svara på behandlingen med lisinopril vid det avslutande besöket för studien (definierat som antingen diastoliskt blodtryck >90 mmHg mätt med manschett eller diastolisk blodtrycksökning >10% jämfört med blodtryck vid baslinjen mätt med manschett), jämfört med 27% av patienterna behandlade med placebo. Denna skillnad var statistiskt signifikant.

Samtidig administrering av NSAIDs och ciklosporin D-derivat eller takrolimus kan eventuellt öka den nefrotoxiska effekten av ciklosporin och takrolimus. Njurfunktionen bör övervakas när celecoxib och något av dessa läkemedel kombineras.

Celecoxib kan användas tillsammans med lågdos acetylsalicylsyra men är inget substitut för acetylsalicylsyra som hjärt/kärl-profylax. Liksom för andra NSAIDs har en ökad risk för gastrointestinala ulcus eller andra gastrointestinala komplikationer visats vid samtidig behandling med acetylsalicylsyra i lågdos jämfört med behandling med enbart celecoxib (se 5.1).

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av celecoxib på andra läkemedel

Celecoxib är en svag hämmare av CYP2D6. Under behandling med celecoxib ökade den genomsnittliga plasmakoncentrationen av CYP2D6-substratet dextrometorfan med 136%. Plasmakoncentrationen av läkemedel som är substrat för detta enzym kan öka vid samtidig användning av celecoxib. Exempel på läkemedel som metaboliseras av CYP2D6 är antidepressiva (tricykliska och SSRI), neuroleptika, antiarytmika etc. Dosen av individuellt dostitrerade CYP2D6-

substrat kan behöva reduceras när behandling med celecoxib påbörjas, eller ökas om behandling med celecoxib avslutas.

In vitro-studier har visat en viss förmåga hos celecoxib att hämma CYP2C19-katalyserad metabolism. Den kliniska relevansen av detta *in vitro*-fynd är inte känd. Exempel på läkemedel som metaboliseras av CYP2C19 är diazepam, citalopram och imipramin.

Resultat från en interaktionsstudie visar att celecoxib saknar kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken av orala antikonceptionsmedel (1 mg noretisteron / 35 mikrogram etinylestradiol).

Celecoxib har ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken av tolbutamid (CYP2C9-substrat) eller glibenklamid.

Hos patienter med reumatoid artrit har celecoxib ingen statistiskt signifikant effekt på farmakokinetiken (plasma- eller njurclearance) av metotrexat (i reumatologiska doser). Emellertid bör adekvat övervakning övervägas beträffande metotrexatrelaterad toxicitet vid kombination av dessa två läkemedel.

Samtidig administrering av celecoxib 200 mg två gånger dagligen och litium 450 mg två gånger dagligen till friska frivilliga, resulterade i en genomsnittlig ökning av C_{max} med 16% och AUC med 18% för litium. Patienter som behandlas med litium bör därför kontrolleras noggrant vid insättande eller utsättande av celecoxib.

Effekter av andra läkemedel på celecoxib

Hos individer som är långsamma CYP2C9-metaboliserare och som uppvisar ökad systemisk exponering av celecoxib kan samtidig administrering av CYP2C9-hämmare (t. ex flukonazol, amiodaron) leda till ytterligare ökad exponering av celecoxib. Sådana kombinationer ska undvikas till kända långsamma CYP2C9-metaboliserare (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Eftersom celecoxib i huvudsak metaboliseras via CYP2C9 bör halva rekommenderade dosen användas till patienter som behandlas med flukonazol. Samtidig administrering av celecoxib 200 mg som en engångsdos och av flukonazol, en potent CYP2C9-hämmare, 200 mg en gång dagligen, resulterade i en genomsnittlig ökning av celecoxibs C_{max} med 60% och AUC med 130% (jämförande studier har inte genomförts med amiodaron eller andra kända CYP2C9-hämmare). Samtidig användning av CYP2C9-inducerare såsom rifampicin, karbamazepin eller barbiturater kan reducera plasmakoncentrationen av celecoxib.

4.6 Graviditet och amning

För celecoxib saknas kliniska data från behandling under graviditet. Djurstudier (råtta och kanin) har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 4.3 och 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. I likhet med andra läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen kan celecoxib hämma uteruskontraktioner och orsaka för tidig slutning av ductus arteriosus under den sista trimestern. Celecoxib är kontraindicerat vid graviditet och till kvinnor som kan bli gravida såvida inte fullgod antikonception används (se avsnitt 4.3).

Om en kvinna blir gravid under behandling ska celecoxib sättas ut.

Celecoxib utsöndras i mjölken hos digivande råttor i koncentrationer motsvarande de i plasma. Administrering av celecoxib till ett begränsat antal ammande kvinnor har påvisat en mycket låg överföring av celecoxib till bröstmjolk. Kvinnor som tar celecoxib bör inte amma.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Studier av effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte utförts. Patienter som upplever yrsel, svindel eller dåsigheit under behandling med celecoxib bör dock avstå från att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är listade enligt organsystem och efter frekvens i **Tabell 1**, och återspeglar data från följande källor:

- Biverkningar rapporterade av patienter med artros och av patienter med reumatoid artrit med en incidens över 0,01% och med en högre incidens än rapporterade biverkningar för placebo i 12 studier med placebo och/eller med aktiv kontroll i upp till 12 veckor med dagliga celecoxibdoser från 100 mg till 800 mg. I ytterligare studier med icke-selektiva NSAIDs som jämförelse har ca 7 400 patienter med artrit behandlats med celecoxib i dagliga doser upp till 800 mg varav ca 2300 patienter har behandlats under 1 år eller längre. Biverkningarna som observerats med celecoxib i dessa ytterligare studier överensstämde med biverkningarna hos patienter med artros och reumatoid artrit listade i **Tabell 1**.
- Biverkningar som spontanrapporterats efter lansering under en period när uppskattningsvis >70 miljoner patienter behandlats med celecoxib (varierande doser, behandlingstid och indikationer). Biverkningsfrekvensen kan inte säkert fastställas eftersom alla biverkningar inte rapporteras till innehavaren av marknadsföringstillståndet och därmed inte inkluderas i säkerhetsdatabasen.

TABELL 1	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Ingen känd frekvens (Erfarenheter efter lansering) ³
Infektioner och infestationer	Sinuit, övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion			
Blodet och lymfsystemet		Anemi	Leukopeni, trombocytopeni	Pancytopeni
Immunsystemet	Förvärrad allergi			Allvarliga allergiska reaktioner, anafylaktisk chock, anafylaxi
Psykiska störningar	Insomningssvårigheter	Oro, depression, trötthet	Förvirring	Hallucinationer
Metabolism and nutrition		Hyperkalemi		
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, ökad muskeltonus	Parestesier, somnolens	Ataxi, smakförändringar	Huvudvärk, förvärrad epilepsi, aseptisk meningit, bortfall av smak- eller luktsinne, intrakraniell blödning med dödlig utgång
Ögon		Dimsyn		Konjunktivit, ögonblödning, retinalartäroklusion eller retinalvensocklusion

Öron och balansorgan		Tinnitus		Hörselnedsättning
Hjärtat		Hjärtsvikt, hjärtklappning, takykardi	Hjärtinfarkt ²	Arytmi
Blodkär		Hypertoni, försämrad hypertoni		Blodvallning, vaskulit, lungembolism
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Faryngit, rinit, hosta,	Dyspné		Bronkialspasm
Magtarmkanalen	Buksmäta, diarré, dyspepsi, flatulens	Obstipation, rapningar, gastrit, stomatit, kräkningar, förvärrad gastrointestinal inflammation	Duodenal-, ventrikel-, esofagus- och tarmsår; intestinal perforation; esofagit, melena; pankreatit	Illamående, akut pankreatit, gastrointestinal blödning, kolit/förvärrad kolit
Lever och gallvägar		Onormal leverfunktion, förhöjt ALAT och ASAT	Förhöjning av leverenzym	Hepatit, leversvikt, ikterus
Hud och subkutan vävnad	Utslag, klåda	Urtikaria	Alopeci, fotosensitivitet	Ecchymos, bullösa eruptioner, exfoliativ dermatit, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, angioödem
Muskuloskeletal systemet och bindväv		Benkramp		Artralgi, myosit
Njurar och urinvägar		Ökat kreatinin, ökat BUN		Akut njursvikt, interstitiell nefrit, hyponatremi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Menstruationsstörningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Influensaliknande symtom, perifer ödem/vätskeretention			Bröstsmärta

¹ Biverkningar spontant rapporterade till säkerhetsdatabasen under en tidsperiod då uppskattningsvis >70 miljoner patienter behandlades med celecoxib (varierande doser, behandlingstid och indikationer). På grund av detta kan inte frekvenserna för dessa biverkningar beräknas på ett tillförlitligt sätt. Biverkningarna som listats som inträffade efter lansering innefattar endast de biverkningar som inte redan listats för kliniska prövningarna för artrit (Tabell 1) eller polyp-preventionsstudierna (Tabell 2).

² I en poolad analys av 20 placebo-kontrollerade prövningar med en duration över 2 veckor upp till 1 år på patienter med artros och reumatoid artrit var förekomsten av hjärtinfarkt ökad med 0,7 fall/1000 patienter (mindre vanliga) hos patienter behandlade med celecoxib 200 eller 400 mg dagligen jämfört med placebo och det fanns ingen ökad förekomst av stroke.

Ytterligare biverkningar, listade enligt organsystem och frekvens i **Tabell 2**, rapporterades med en incidens högre än placebo för patienter behandlade med celecoxib 400 mg till 800 mg dagligen i långtidsstudier på polyp-prevention i upp till 3 år (kliniska prövningarna APC och PreSAP, se avsnitt 5.1, Farmakodynamiska egenskaper: Kardiovaskulär säkerhet - långtidsstudier på patienter med sporadisk adenomatös polypos).

TABELL 2	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Infektioner och infestationer		Öroninfektion, svampinfektion (primärt icke-systemisk)	Helicobacterinfektion, herpes zoster, erysipelas, sårinfektion, gingivit, labyrinthit, bakteriell infektion
Neoplasier			Lipom
Psykiska störningar			Sömnstörningar
Centrala och perifera nervsystemet			Stroke
Ögon			Fläckar i synfältet (vitreous floaters), konjunktival blödning
Öron och balansorgan			Försämrad hörsel
Hjärtat		Kärlkramp; hjärtinfarkt	Instabil angina, hjärtklaffsinsufficiens, kranskärlsateroskleros, sinusbradykardi, ventrikelhypertrofi
Blodkärl	Hypertension*		Djup ventrombos; hematom
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné	Dysfoni
Magtarmkanalen	Diarré*	Illamående, gastroesofagal reflux, divertiklar, kräkningar,* dyslagi, irritabel tarm (IBS)	Haemorroider, frekvent tarmtörning, munsår, stomatit
Hud och subkutan vävnad			Allergisk dermatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelspasmer	Ganglion
Njurar och urinvägar		Njursten, blodkreatininstegring	Nokturi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Benign prostatahyperplasi, prostatit, ökning av prostataspecifikt antigen	Vaginal blödning, ömhet i bröstet, dysmenorré, ovariell cysta, menopausala symtom
Allmänna symtom och/eller symptom vid administreringsstället		Ödem	
Undersökningar		Viktökning	Förhöjda blodnivåer: kalium, natrium, hemoglobin Minskade blodnivåer: hematokrit, testosteron
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer			Fotfraktur, underbensfraktur, epikondylit, senruptur, fraktur
* Hypertension, kräkningar och diarré är inkluderade i Tabell 2 eftersom de rapporterades mer frekvent i dessa studier, som hade en duration på 3 år, jämfört med Tabell 1 som inkluderar biverkningar från studier med 12 veckors duration.			

I finala data (fastställda) från den kliniska prövningen APC där patienter behandlades med celecoxib 800 mg dagligen i upp till 3 år, var förekomsten av hjärtinfarkt ökad med 11 fall/1000 patienter (vanliga) jämfört med placebo och förekomsten av stroke (av odifferentierad typ) var ökad med 5 fall/1000 patienter (mindre vanliga).

4.9 Överdoser

Det finns ingen klinisk erfarenhet av överdosering i klinisk prövning. Engångsdoser på upp till 1200 mg och upprepade doser på upp till 1200 mg två gånger dagligen har administrerats till friska försökspersoner under nio dagar utan kliniskt signifikanta biverkningar. I händelse av misstänkt överdos ska lämplig understödande medicinsk behandling ges, t ex ventrikeltömning, klinisk övervakning och, om nödvändigt, insättande av symptomatisk behandling. Dialys är sannolikt inte en effektiv metod för elimination av celecoxib p g a hög proteinbindning

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, ATC-kod: L01XX33

Celecoxib är en diaryl-substituerad pyrazol, kemiskt lik andra icke-arylaminsulfonamider (t ex tiazider, furosemid), men skiljer sig från arylaminsulfonamider (t ex sulfametoxazol och andra sulfonamidantibiotika).

Celecoxib är en oral, selektiv cyklooxygenas-2 (COX-2) hämmare. Ingen statistiskt signifikant hämning av COX-1 (utvärderat som *ex vivo*-hämning av tromboxan B₂(TxB₂)-bildning) har observerats hos friska frivilliga vid den terapeutiska dosen för FAP, dvs 400 mg två gånger dagligen.

Cyklooxygenas svarar för bildning av prostaglandiner. Två isoformer, COX-1 och COX-2, har identifierats. COX-2 är den isoform som induceras via pro-inflammatoriska stimuli och antas vara primärt involverad i bildningen av prostanoider som framkallar smärta, inflammation och feber. Förhöjda nivåer av COX-2 återfinns i många premaligna lesioner (som adenomatösa kolorektala polyper) och karcinom. Familjär adenomatös polyposis (FAP) är en genetisk sjukdom som beror på en autosomal dominant genetisk förändring av en tumorsuppressorgen, APC-genen (adenomatös colonpolypos-genen). Polyper med APC-mutationen producerar ett överskott av COX-2. Om sådana polyper inte behandlas fortsätter de att bildas och växa i kolon eller rektum vilket leder till en i stort sett 100%-ig risk att utveckla kolorektal cancer. COX-2 är även involverat i ovulation, implantation och slutning av ductus arteriosus, reglering av njurfunktion och CNS-funktioner (feberinduktion, smärtupplevelse och kognitiv funktion). Det kan också ha en roll vid utläkning av ulcus. COX-2 har påvisats i vävnad runt magsår hos människa men dess betydelse för utläkning av ulcus har inte fastställts.

Skillnaden i trombocytaggregationshämmande effekt mellan vissa COX-1-hämmare NSAID och selektiva COX-2-hämmare kan vara av klinisk signifikans hos patienter med risk för tromboemboliska sjukdomstillstånd. COX-2-hämmare minskar bildning av systemiskt (och därmed möjligen endotelialt) prostacyclin utan att påverka trombocyt-tromboxan.

En dosberoende effekt på TxB₂-bildning har observerats efter höga doser av celecoxib. I små flerdosstudier på friska frivilliga med 600 mg två gånger dagligen hade celecoxib dock ingen effekt på trombocytaggregation eller blödningstid jämfört med placebo.

Experimentella resultat visar att verkningsmekanismen (-mekanismerna) för celecoxibs tumördödande effekt kan vara relaterat till induktion av apoptos och hämning av angiogenes. COX-2-hämning kan ha effekter på tumörers viabilitet som är oberoende av inflammation.

Celecoxib hämmar tumörbildning i prekliniska modeller av COX-2 överproducerande koloncancer, oavsett om den inducerats genom kemisk (AOM-råttmodell) eller genetisk (MIN-musmodell) mutation.

Det har visats att celecoxib minskar antalet och storleken av adenomatösa kolorektala polyper. En randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie genomfördes på 83 patienter med FAP. Studiepopulationen omfattade 58 patienter som tidigare genomgått en partiell eller total kolektomi och 25 patienter med intakt kolon. Tretton patienter hade den försvagade fenotypen av FAP. Den genomsnittliga minskningen av antalet kolorektala polyper efter sex månaders behandling var 28% (standardavvikelse $\pm 24\%$) i den grupp som fått celecoxib 400 mg två gånger dagligen, vilket var statistiskt överlägset placebo (genomsnittlig minskning 5%, standardavvikelse $\pm 16\%$). Även en betydande minskning av ytan duodenala adenom observerades jämfört med placebo (14,5% för celecoxib 400 mg två gånger dagligen mot 1,4% för placebo). Denna minskning var dock inte statistiskt signifikant.

Pilotstudie på barn och ungdomar med FAP: Totalt 18 barn mellan 10-14 år med genotyp- eller fenotyp- positiv FAP behandlades med celecoxib 4 mg/kg/dag (4 patienter, jämfört med 2 patienter behandlade med placebo), celecoxib 8 mg/kg/dag (4 patienter, jämfört med 2 patienter behandlade med placebo), eller celecoxib 16 mg/kg/dag (4 patienter, jämfört med 2 patienter behandlade med placebo). Resultaten visade en statistiskt signifikant minskad förekomst av polyper i alla grupper som behandlats med celecoxib jämfört med motsvarande placebogrupper. Den största minskningen sågs hos patienter behandlade med celecoxib 16 mg/kg/dag, vilket motsvarar den rekommenderade dosen om 800 mg till vuxna FAP-patienter. Säkerhetsdatan granskades i detalj av en "Data Safety Monitoring Committee" som drog slutsatsen att celecoxib 16 mg/kg/dag var en säker dos att rekommendera för fortsatta studier på barn och ungdomar med FAP.

Långtidseffekter avseende kardiovaskulär toxicitet hos barn exponerade för celecoxib har inte utvärderats och det är okänt om risker vid långtidsanvändning kan likna de som setts hos vuxna exponerade för celecoxib eller andra COX-2 selektiva och icke-selektiva NSAIDs (se avsnitt 4.4; kardiovaskulära effekter).

Kardiovaskulär säkerhet – långtidsstudier på patienter med Sporadisk Adenomatös Polypos
Två studier på patienter med sporadisk adenomatös polypos utfördes med celecoxib; kliniska prövningarna APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) och PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). Under 3 års behandling i kliniska prövningen APC sågs en dosrelaterad ökning av den kombinerade endpointen, kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, eller stroke (fastställd) med celecoxib jämfört med placebo. Kliniska prövningen PreSAP visade ingen statistiskt signifikant ökad risk för samma kombinerade endpoint.

Den relativa risken jämfört med placebo för den kombinerade endpointen (fastställd), kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke var 3,4 (95% CI 1,4-8,5) med celecoxib 400 mg två gånger dagligen och 2,8% (95% CI 1,1-7,2) med celecoxib 200 mg två gånger dagligen i den kliniska prövningen APC. Kumulativ frekvens för denna kombinerade endpoint över 3 år var 3,0% (20/671 patienter) respektive 2,5% (17/685 patienter), jämfört med 0,9% (6/679 patienter) för placebo. Ökningen för båda grupperna med celecoxib-doser jämfört med placebo var till största delen orsakad av ökad incidens av hjärtinfarkt.

I den kliniska prövningen PreSAP var den relativa risken jämfört med placebo för samma kombinerade endpoint (fastställd) 1,2 (95% CI 0,6-2,4) med celecoxib 400 mg en gång dagligen jämfört med placebo. Kumulativ frekvens för denna kombinerade endpoint över 3 år var 2,3% (21/933 patienter) respektive 1,9 % (12/628 patienter). Incidensen för hjärtinfarkt (fastställd) var 1,0% (9/933 patienter) med celecoxib 400 mg en gång dagligen och 0,6% (4/628 patienter) med placebo.

Data från en tredje långtidsstudie, ADAPT (the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), visade ingen signifikant ökad kardiovaskulär risk med celecoxib 200 mg två gånger dagligen jämfört med placebo. Relativ risk jämfört med placebo för en liknande kombinerad endpoint

(kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke) var 1,14 (95% CI 0.61-2.12) med celecoxib 200 mg två gånger dagligen. Incidens för hjärtinfarkt var 1,1% (8/717 patienter) med celecoxib 200 mg två gånger dagligen och 1,2% (13/1070 patienter) med placebo.

Även data från poolad analys av kontrollerade randomiserade kliniska prövningar tyder på att kardiovaskulär risk kan vara kopplat till användning av celecoxib jämfört med placebo, med bevis på skillnader i risk relaterat till dosen av celecoxib.

Detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall”.

Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel beroende på att sjukdomen är sällsynt. Den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) kommer att granska all ny information som kan bli tillgänglig varje år och uppdatera denna SPC om nödvändigt.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Celecoxib absorberas väl och maximal plasmakoncentration uppnås efter ungefär 2-3 timmar. Intag i samband med måltid (fettrik kost) fördröjer absorptionen med ungefär 1 timme och ger en ökning av den totala absorptionen (AUC) på 10-20%.

Celecoxib elimineras huvudsakligen via metabolism. Mindre än 1% av dosen utsöndras oförändrad via urin. Den interindividuella variabiliteten i celecoxibexponering är ungefär 10-faldig. Celecoxib uppvisar dos- och tidsberoende farmakokinetik inom det terapeutiska dosområdet.

Plasmaproteinbindning är ca 97% vid terapeutiska plasmakoncentrationer och celecoxib binds företrädesvis inte till erythrocyter. Halveringstiden är 8-12 timmar. Plasmakoncentration vid steady state uppnås inom 5 dagars behandling. Den farmakologiska effekten finns hos moderssubstanten. Huvudmetaboliterna, funna i cirkulationen, har ingen mätbar COX-1 eller COX-2 aktivitet.

Metabolismen av celecoxib medieras primärt via cytokrom P450CYP2C9. I human plasma har tre metaboliter identifierats (inaktiva som COX-1 eller COX-2 hämmare) : en primär alkohol, motsvarande karboxylsyra samt dess glukuronidkonjugat. Cytokrom P450CYP2C9 aktiviteten är sänkt hos individer med genetiska polymorfismer vilket leder till reducerad enzymaktivitet, som för de homozygota för CYP2C9*3 polymorfism.

I en farmakokinetisk studie av celecoxib 200 mg administrerat en gång dagligen till friska frivilliga, genotypade som antingen CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, eller CYP2C9*3/*3, var medianvärdet av C_{max} och AUC 0-24 för celecoxib på dag 7 ca 4-faldigt respektive 7-faldigt hos patienter genotypade som CYP2C9*3/*3 jämfört med andra genotyper. I tre separata studier med engångsdosadministrering, vilka inkluderade totalt 5 patienter genotypade som CYP2C9*3/*3, ökade AUC 0-24 efter engångsdos ca 3-faldigt jämfört med normala metaboliserare. Frekvensen av den homozygota *3/*3 genotypen är uppskattningsvis 0,3-1,0% bland olika etniska grupper.

Celecoxib ska användas med försiktighet till patienter som är eller misstänks vara långsamma CYP2C9-metaboliserare baserat på anamnes/tidigare erfarenhet av andra CYP2C9 substrat (se avsnitt 4.2).

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken har konstaterats mellan afroamerikaner och kaukasier. Plasmakoncentrationen av celecoxib är ungefär 100% förhöjd hos äldre kvinnor (>65 år).

Jämfört med personer med normal leverfunktion hade patienter med lätt nedsatt leverfunktion en genomsnittlig ökning av C_{max} på 53% och AUC på 26% av celecoxib. Vid en dos på 200 mg per dag var motsvarande värden hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion 41% respektive 146%. Den metabola kapaciteten hos patienter med lätt till måttlig nedsättning var bäst korrelerad till deras albuminkoncentration. Till FAP-patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (serum-albumin 25-35 g/l) bör den rekommenderade dygnsdosen celecoxib minskas med 50%. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion (serum-albumin <25 g/l) har ej studerats och celecoxib är kontraindicerat i denna patientgrupp.

Celecoxibs farmakokinetik har ej studerats på patienter med nedsatt njurfunktion, men är sannolikt inte påtagligt förändrad hos dessa patienter eftersom elimination huvudsakligen sker via levermetabolism. Erfarenheten av celecoxib vid nedsatt njurfunktion är begränsad. Således rekommenderas försiktighet vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion. Gravyt nedsatt njurfunktion utgör en kontraindikation.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Konventionella embryo- och foster-toxicitetsstudier resulterade i dosberoende förekomst av diafragmabráck hos råttfoster och kardiovaskulära missbildningar hos kaninfoster vid exponeringsnivåer av fritt celecoxib som var ca 3 gånger (råtta) respektive 2 gånger (kanin) högre än vad som uppnås vid den rekommenderade dygnsdosen (800 mg) till människa. Diafragmabráck observerades också i en peri/post-natal toxicitetsstudie på råtta som omfattade exponering under den organogenetiska perioden. Den lägsta exponeringsnivå vid vilken denna anomaly uppträdde hos ett enskilt djur i den sistnämnda studien, motsvarade en 2-faldig marginal till den rekommenderade dygnsdosen till människa (800 mg).

I djurförsök medförde celecoxib pre- och postimplantationsförluster under tidig fosterutveckling. Dessa effekter är förväntade vid prostaglandinsynteshämning.

Celecoxib utsöndras i mjölk hos råtta. I en peri/post-natal studie på råtta observerades toxicitet hos avkomman.

I en två-årig toxicitetsstudie sågs vid höga doser en ökning av icke-adrenal trombos hos hanråtta.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapslarna innehåller:
laktosmonohydrat
natriumlaurilsulfat
povidon K30
kroskarmellosnatrium
magnesiumstearat

Kapslarnas hölje innehåller:
gelatin
titandioxid (E171)

Kapselmärkningen innehåller:
shellack
propylenglykol
järnoxid (E172)
briljantblått FCF E133

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinlig PVC/aluminiumfolie blisterpack.

Förpackningar om 10 eller 60 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/259/005-006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2003-10-17/2008-10-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

BILAGA II

**A INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM
ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

B VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

**C SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKALL UPPFYLLAS AV
INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**

A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Receptbelagt läkemedel.

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

- **ANDRA VILLKOR**

Farmakovigilans system

MAH måste säkerställa att farmakovigilans systemet, beskrivet i version 2.0 i modul 1.8.1 i ansökan om nytt godkännande finns och fungerar före och under tiden produkten finns på marknaden.

Risk Management Plan

MAH förbinder sig att utföra studierna och ytterligare farmakovigilansaktiviteter som finns beskrivet i farmakovigilansplanen som överenskommit i Risk Management Plan (RMP) i version daterad 28 februari 2005 som finns i modul 1.8.2. i ansökan om nytt godkännande och eventuella efterföljande uppdateringar av RMP överenskommet med CHMP.

Enligt CHMPs guideline för Risk Management Systems för läkemedel för humant bruk ska uppdaterade RMP skickas in samtidigt som följande periodiska säkerhetsrapport (PSUR).

Därtill ska en uppdaterad RMP skickas in

- När ny information erhålls som kan påverka den befintliga säkerhetsvärderingen, farmakovigilansplanen eller riskförebyggande aktiviteter.
- Inom 60 dagar efter att en viktig (farmakovigilans eller riskförebyggande) milstolpe har uppnåtts.
- På begäran av EMA.

PSUR

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska fortsätta att inlämna Periodic Safety Update Reports (PSURs) årligen.

C. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKALL UPPFYLLAS AV INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall inom den stipulerade tidsramen genomföra följande studier, vars resultat skall utgöra grunden för den årliga omprövningen av nytta/riskförhållandet.

Kliniska aspekter

Innehavaren av godkännandet för försäljning har tidigare förbundit sig att genomföra en "Fas-III placebokontrollerad prövning med celecoxib på genotyp-positiva försökspersoner med familjär adenomatös polypos" (CHIP prövningen, protokoll A3191193) för att generera ytterligare effekt- och säkerhetsdata.

Innehavaren av godkännandet för försäljning kommer att inlämna en rapport om framåtskridandet av CHIP-prövningen, inklusive en uppdatering av säkerhetsdata, under den åttonde årliga omprövningen samt en final studierapport när den finns tillgänglig.

En rapport om framåtskridandet kommer att inkludera full dokumentation av de ansträngningar som gjorts för att nå målet för årlig rekrytering: en ökning med 30 patienter per år är förväntad.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

Ytterkartong - 200 mg hårda kapslar (klar, ogenomskinlig blister)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Onsenal 200 mg hårda kapslar
Celecoxib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 200 mg celecoxib

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktos
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/259/001, 002

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSÄLJNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Onsenal 200 mg

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

Ytterkartong - 200 mg hårda kapslar (klar, ogenomskinlig blister)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Onsenal 200 mg hårda kapslar
Celecoxib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 200 mg celecoxib

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktos.
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM SÅ ÄR
NÖDVÄNDIGT**

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat. {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/259/003, 004

13. TILLVERKARENS NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Batch {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSÄLJNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Onsenal 200 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Onsenal 200 mg kapslar
Celecoxib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Limited

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat. {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Batch {nummer}

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

Ytterkartong – 400 mg hårda kapslar

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Onsenal 400 mg hårda kapslar
Celecoxib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 400 mg celecoxib

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktos
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat. {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/259/005

13. BATCHNUMMER

Batch {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSÄLJNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Onsenal 400 mg

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

Ytterkartong – 400 mg hårda kapslar

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Onsenal 400 mg hårda kapslar
Celecoxib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 400 mg celecoxib

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktos
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat. {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/259/006

13. BATCHNUMMER

Batch {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSÄLJNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Onsenal 400 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Onsenal 400 mg kapslar
Celecoxib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Limited

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat. {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Batch {nummer}

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Onsenal 200 mg hårda kapslar
celecoxib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller farmaceut.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig personligen. Du bör inte ge det vidare till andra.
- Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad är Onsenal och vad används det för
2. Innan du tar Onsenal
3. Hur du tar Onsenal
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Onsenal ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD ONSENAL ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Onsenal tillhör en grupp läkemedel som kallas cyclooxygenas-2 (COX-2) hämmare. Cyclooxygenas-2 är ett enzym med ökad förekomst vid inflammationer och i celler som växer onormalt. Onsenal verkar genom att hämma COX-2. Celler som delar sig onormalt är känsliga för hämningen av COX-2, och påverkas så att de dör.

Onsenal används för att minska antalet polyper i mag-tarmkanalen hos patienter med familjär adenomatös polypos (FAP). FAP är en ärftlig sjukdom som innebär att ändtarmen och tjocktarmen täcks med en mängd polyper som kan utvecklas till tjocktarmscancer. Onsenal ska användas tillsammans med sedvanlig behandling av FAP-patienter, som t ex operation och kontroll med endoskopi.

2. INNAN DU TAR ONSENAL

Ta inte ONSENAL

- om du har fått en allergisk reaktion mot något av innehållsämnen i Onsenal
- om du har fått en allergisk reaktion mot en grupp läkemedel som kallas ”sulfonamider”. Dessa inkluderar vissa antibiotika (Bactrim och Septra använt i kombination med sulfametoxazole och trimetoprim), som kan användas för behandling av infektioner
- om du har magsår, tarmsår eller blödning i mag-tarmkanalen
- om du efter det att du tagit acetylsalicylsyra eller något annat inflammationshämmande läkemedel fått näspolyper eller svår nästäppa, eller en allergisk reaktion som kliande hudutslag, svullnad, andningssvårigheter eller väsande andning
- om du är kvinna i fertil ålder om du inte har ett fullgott preventivmedel
- om du ammar
- om du har inflammation i tjocktarmen (ulcerös kolit) eller tarmen (Crohns sjukdom)
- om du har en allvarlig leversjukdom
- om du har en allvarlig njursjukdom
- om du har hjärtsvikt, fastställd hjärtsjukdom och/eller sjukdom i hjärnans blodkärl, t ex om du har haft en hjärtinfarkt, stroke (slaganfall), mini-stroke (TIA) eller förträngning i blodkärl till hjärtat eller hjärnan
- om du har opererats för att rensa eller leda förbi förträngningen i dessa blodkärl

- om du har eller har haft problem med blodcirkulationen (perifer kärlsjukdom) eller om du har opererat blodkärlen i benen.

Var särskilt försiktig med Onsenal.

En del personer som får Onsenal måste behandlas med särskild försiktighet. Innan du får Onsenal, försäkra dig om att din läkare känner till:

- om du har tillstånd som ökar risken för hjärtsjukdom, såsom högt blodtryck, diabetes, höga kolesterolvärden eller om du röker bör du diskutera med din läkare om Onsenal är lämpligt för dig.
- om du har haft magsår, tarmsår eller blödning i mag-tarmkanalen
- om ditt hjärta, lever eller njurar inte fungerar ordentligt, din läkare kan då vilja kontrollera dig regelbundet
- om du har vätskeansamling i kroppen (såsom svullna vristar och fötter)
- om du är uttorkad på grund av t ex kräkningar eller diarré eller om du tar diuretika (vätskedrivande tabletter)
- om du har fått en allvarlig allergisk reaktion eller en allvarlig hudreaktion mot något läkemedel
- om du använder acetylsalicylsyra
- om du använder läkemedel som minskar blodkoagulationen
- om du är överkänslig mot vissa sockerarter
- om du behandlas för en infektion, eftersom Onsenal kan dölja feber som är ett tecken på infektion
- om du är över 65 år, din läkare kan då vilja kontrollera dig regelbundet

Liksom andra icke-steroida, anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID, t.ex. ibuprofen eller diklofenak) kan detta läkemedel ge förhöjt blodtryck, och din läkare kan därför be att få kontrollera ditt blodtryck regelbundet.

Intag av andra läkemedel:

Tala om för din läkare eller farmaceut om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Tala om för din läkare, innan du börjar ta Onsenal, om du använder något av följande läkemedel:

- ACE-hämmare eller angiotensin-II-antagonister (används mot högt blodtryck och hjärtsvikt)
- Acetylsalicylsyra eller andra inflammationshämmande läkemedel
- Ciklosporin och takrolimus (används för att dämpa immunförsvaret, t ex efter transplantationer)
- Dextrometorfan (används som hostdämpande i hostmediciner)
- Diuretika (används vid vätskeansamling i kroppen)
- Flukonazol (används mot svampinfektioner)
- Litium (används för behandling av depression)
- Rifampicin (används mot bakterieinfektioner)
- Warfarin (som minskar blodkoagulationen) eller andra koagulationshämmande läkemedel
- Andra läkemedel för behandling av depression, sömnsvårigheter, högt blodtryck eller oregelbundna hjärtslag
- Neuroleptika (används för behandling av vissa psykiska sjukdomstillstånd)
- Metotrexat (används för behandling av reumatisk ledsjukdom, psoriasis och leukemi)
- Karbamazepin (används för behandling av epilepsi/kramper och vissa former av smärta eller depression)
- Barbiturater (används för behandling av epilepsi/kramper och vissa sömnstörningar)

Onsenal kan tas tillsammans med en låg dos av acetylsalicylsyra (aspirin). Fråga din läkare om råd innan du tar dessa läkemedel samtidigt.

Intag av ONSENAL med mat och dryck

Onsenal kan intas med eller utan mat.

Graviditet och amning

Använd inte Onsenal om du är gravid eller om det är möjligt att du kan bli gravid.

Använd inte Onsenal om du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du känner dig yr eller trött när du har tagit Onsenal ska du inte köra bil eller använda maskiner förrän du känner dig som vanligt igen.

Viktig information om några innehållsämnen i Onsenal

Onsenal innehåller laktos (en sockerart). Om du har fått veta av din läkare att du inte tål (är intolerant mot) vissa sockerarter ska du ta kontakt med din läkare innan du använder detta läkemedel.

3. HUR DU TAR ONSENAL

Ta alltid Onsenal enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Den vanliga dosen är 400 mg två gånger dagligen, vanligtvis taget som två 200 mg kapslar två gånger dagligen.

Den högsta rekommenderade dagliga dosen är 800 mg.

Om du har tagit för stor mängd av Onsenal

Kontakta din läkare eller farmaceut snarast om du av misstag tagit för många kapslar.

Om du har glömt att ta Onsenal:

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Onsenal orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Biverkningarna som anges nedan har iakttagits hos patienter med ledinflammation som använt läkemedel med samma aktiva substans som Onsenal:

Sluta att ta kapslarna och tala genast om för din läkare

- om du får en allergisk reaktion som hudutslag, svullnad i ansiktet, väsande andning eller andningssvårigheter
- om du får hjärtproblem såsom bröstsmärta
- om du får leversvikt (symtom kan omfatta illamående, diarré, gulsot (din hud eller dina ögonvitor ser gulaktiga ut))
- om din hud får blåsor eller fjällar
- om du får svåra magsmärter eller några tecken på blödning i magsäcken eller tarmen, till exempel svart eller blodfläckad avföring eller kräkning med blod i

Vanliga biverkningar som anges nedan kan förekomma hos fler än 1 person av 100

- Vätskeansamling med svullna fotleder, ben och/eller händer
- Urinvägsinfektion
- Bihåleinflammation, nästäppa eller rinnande näsa, halsont, hosta, förkylning, influensaliknande symtom
- Yrsel, sömnsvårigheter
- Magont, diarré, matsmältningsproblem, väderspänning
- Utslag, klåda

- Muskelspänningar
- Försämring av befintliga allergier

Mindre vanliga biverkningar som anges nedan kan förekomma hos färre än 1 person av 1000:

- Hjärtsvikt, hjärklappning, snabba hjärtslag
- Förhöjning av redan högt blodtryck
- Förändringar i levervärden vid blodprov
- Förändringar i njurvärden vid blodprov
- Anemi (minskat antal röda blodkroppar, vilket kan orsaka svaghetskänsla och andfåddhet)
- Oro, depression, trötthet, dåsighet, myrkrypningar
- Ökad kaliummängd i blodet (kan orsaka illamående, trötthet, muskelsvaghet eller hjärklappning)
- Nedsatt syn eller dimsyn, ringningar i öronen (tinnitus), ömhet i munnen, munsår.
- Förstoppning, rapningar, magsäcksinflammation (matsmältningsproblem, magont eller kräkningar), förvärrad inflammation i mage eller tarm.
- Benkramper
- Upphöjda, kliande utslag (nässelutslag)

Sällsynta biverkningar som anges nedan kan förekomma hos fler än 1 person av 10 000

- Sår (blödningar) i magsäck, matstrupe och tarm, brusten tarm (kan ge buksmärta, feber, illamående, kräkningar, tarmstopp), mörk eller svartfärgad avföring, inflammation i matstrupen (kan orsaka sväljsvårigheter), inflammation i bukspottkörteln (kan ge buksmärta)
- Minskat antal vita blodkroppar (vilka hjälper till att skydda kroppen mot infektion) och blodplättar (ökad risk för blödningar eller blåmärken)
- Svårighet att samordna muskelrörelserna
- Förvirring, smakförändringar
- Ökad ljuskänslighet
- Håravfall

Ytterligare biverkningar har rapporterats efter användning av den aktiva substansen i Onsenal (efter marknadsintroduktion). Dessa frekvenser är svåra att fastställa, men anses i allmänhet vara mycket sällsynta (förekommer hos färre än 1 person av 10 000):

- Hjärnblödning, som är livshotande
- Allvarliga allergiska reaktioner (inklusive anafylaktisk chock, som kan vara livshotande) vilka kan orsaka hudutslag, svullnad i ansikte, läppar, mun, tunga eller svalg, väsande andning eller andningssvårigheter, sväljsvårigheter
- Blödning i mage eller tarm (kan ge blodig avföring eller kräkningar), tarminflammation, illamående
- Allvarliga hudbiverkningar såsom Stevens-Johnsons syndrom, exfoliativ dermatit och toxisk epidermal nekrolys (som kan ge utslag, blåsbildning eller fjällning av huden)
- Leversvikt, leverskada och allvarlig leverinflammation (några fall med dödlig utgång eller som krävt levertransplantation). Symtomen kan vara illamående, diarré, gulsot, gulfärgning av hud eller ögon, mörk urin, blek avföring, ökad blödningsbenägenhet, klåda eller frossa
- Njurproblem (njursvikt, njurinflammation)
- Blodproppar i lungornas blodkärl. Symtom kan vara plötslig andnöd, skarpa smärtor vid andning eller kollaps
- Oregelbundna hjärtslag
- Hjärnhinneinflammation
- Hallucinationer
- Försämrade epilepsi (eventuellt ökat antal kramper och/eller ökad svårighetsgrad)
- Inflammation i blodkärlen (kan ge feber, värk, mörklila fläckar i huden)
- Delvis eller hel synförlust, orsakat av blockering av ett blodkärl i ögat, inflammation i ögats bindhinna, ögoninfektion, ögonblödning
- Minskat antal röda och vita blodkroppar samt blodplättar (kan orsaka trötthet, öka benägenheten att få blåmärken, ofta förekommande näsblod och ökad infektionsrisk)

- Bröstsmärta
- Försämrat luktsinne
- Missfärgad hud (blåmärken), muskelvärk och svaghet, ledvärk
- Menstruationsrubbingar
- Huvudvärk, vallningar
- Minskad natriummängd i blodet (kan orsaka aptitförlust, huvudvärk, illamående, muskelkramper och svaghet)

Dessutom har följande biverkningar iakttagits i kliniska studier där Onsenal togs i upp till 3 år för att förebygga spontana tjocktarmspolyper (biverkningar markerade med asterix förekom oftare i dessa studier än i studier vid ledinflammation):

Mycket vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 person av 10):

- Högt blodtryck*, diarré*

Vanliga

- Hjärtproblem: hjärtinfarkt*, kräklkramp (bröstsmärta)
- Magproblem: illamående, halsbränna, divertikulit (ett problem med magen och tarmarna som kan orsaka smärta och infektion), kräkningar*, irriterad tarm (kan omfatta magsmärta, diarré, matsmältningsproblem, väderspänning)
- Njursten (vilket kan leda till värk i mage eller rygg, blod i urinen), urinträngningar, kreatininökning (blodprovresultat relaterat till njurfunktionen)
- Andningssvårigheter
- Muskelryckningar
- Ödem (vätskeansamling i kroppen som kan orsaka svullnad)
- Förstorad eller inflammerad prostata, ökning av prostataspecifika antikroppar (laboratorietest)
- Infektioner av varierande slag
- Viktuppgång

Mindre vanliga

- Stroke
- Instabil kräklkramp (bröstsmärta), problem med hjärtklaffarna, hjärtrytm eller kranskärnen, eller förstorat hjärta
- Djup ventrombos (blodpropp, vanligen i benen, som kan ge värk, svullnad eller rodnad i vaden eller andningssvårigheter), blåmärken
- Maginfektion (vilket kan orsaka irritation och sår i mage och tarm), blödning från hemorroider, frekvent tarmtömning, inflammerat eller blödande tandkött/munsår
- Fraktur i underarm/underben, bristning eller inflammation i senor
- Bältros, hudinfektion, eksem (torra kliande utslag)
- Synnedsättning eller dimsyn orsakad av små fläckar eller blödning i synfältet, yrsel orsakad av besvär i innerörat, talsvårigheter
- Sömnsvårigheter, behov av att kissa ofta på natten
- Fettknölar i huden eller någon annanstans, ganglion (ofarliga svullnader i hand- och fotledssenor)
- Onormal eller kraftig underlivsblödning, smärtsam menstruation, ömhet i bröstet, cystor på äggstockarna, menopausala symptom
- Höga natrium- eller hemoglobinnivåer i blodet och låga hematokrit- eller testosteronnivåer enligt blodprovresultat
- Försämrad hörsel
- Ändrat antal blodceller

5. HUR ONSENAL SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras vid högst 30°C.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet som anges på blister och kartong. Läkemedel som passerat utgångsdatum bör lämnas in på apotek för att destrueras på ett säkert sätt.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är celecoxib.
- Övriga innehållsämnen är gelatin, laktosmonohydrat, natriumlaurilsulfat, povidon K30, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat och färgämnet titandioxid E171.
- Bläcket som används för trycket på kapseln innehåller även shellack, propylenglykol och järnoxid E172.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kapslarna är vita och märkta med '7767' och '200' i guldfärgat bläck. Onsenal är förpackat i blister i kartonger med 10 eller 60 kapslar.

Innehavare av godkännande för försäljning

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

Tillverkare

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos den nationella representanten för innehavaren av godkännandet för försäljning.

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
Tel.: +359 2 970 4333

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
+44 (0)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 70 35 775

Lietuva

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550520 00

United Kingdom

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

Denna bipacksedel godkändes senast den

Detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall”.
Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel beroende på att sjukdomen är sällsynt.

Den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) kommer att granska all ny information som kan bli tillgänglig varje år och uppdatera denna bipacksedel om nödvändigt.

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMAs hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.
liksom länkar till andra hemsidor rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Onsenal 400 mg hårda kapslar
celecoxib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller farmaceut.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig personligen. Du bör inte ge det vidare till andra.
- Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad är Onsenal och vad används det för
2. Innan du tar Onsenal
3. Hur du tar Onsenal
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Onsenal ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD ONSENAL ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Onsenal tillhör en grupp läkemedel som kallas cyclooxygenas-2 (COX-2) hämmare. Cyclooxygenas-2 är ett enzym med ökad förekomst vid inflammationer och i celler som växer onormalt. Onsenal verkar genom att hämma COX-2. Celler som delar sig onormalt är känsliga för hämmningen av COX-2, och påverkas så att de dör.

Onsenal används för att minska antalet polyper i mag-tarmkanalen hos patienter med familjär adenomatös polypos (FAP). FAP är en ärftlig sjukdom som innebär att ändtarmen och tjocktarmen täcks med en mängd polyper som kan utvecklas till tjocktarmscancer. Onsenal ska användas tillsammans med sedvanlig behandling av FAP-patienter, som till exempel operation och kontroll med endoskopi.

2. INNAN DU TAR ONSENAL

Ta inte ONSENAL

- om du har fått en allergisk reaktion mot något av innehållsämnen i Onsenal
- om du har fått en allergisk reaktion mot en grupp läkemedel som kallas "sulfonamider". Dessa inkluderar vissa antibiotika (Bactrim och Septra använt i kombination med sulfametoxazole och trimetoprim), som kan användas för behandling av infektioner
- om du har magsår, tarmsår eller blödning i mag-tarmkanalen
- om du efter det att du tagit acetylsalicylsyra eller något annat inflammationshämmande läkemedel fått näspolyper eller svår nästäppa, eller en allergisk reaktion som kliande hudutslag, svullnad, andningssvårigheter eller väsande andning
- om du är kvinna i fertil ålder om du inte har ett fullgott preventivmedel
- om du ammar
- om du har inflammation i tjocktarmen (ulcerös kolit) eller tarmen (Crohns sjukdom)
- om du har en allvarlig leversjukdom
- om du har en allvarlig njursjukdom
- om du har hjärtsvikt, fastställd hjärtsjukdom och/eller sjukdom i hjärnans blodkärl, till exempel om du har haft en hjärtinfarkt, stroke (slaganfall), mini-stroke (TIA) eller förträngning i blodkärl till hjärtat eller hjärnan
- om du har opererats för att rensa eller leda förbi förträngningen i dessa blodkärl
- om du har eller har haft problem med blodcirkulationen (perifer kärlsjukdom) eller om du har opererat blodkärlen i benen.

Var särskilt försiktig med ONSENAL

En del personer som får Onsenal måste behandlas med särskild försiktighet. Innan du får Onsenal, försäkra dig om att din läkare känner till:

- om du har tillstånd som ökar risken för hjärtsjukdom, såsom högt blodtryck, diabetes, höga kolesterolvärden eller om du röker bör du diskutera med din läkare om Onsenal är lämpligt för dig.
- om du har haft magsår, tarmsår eller blödning i mag-tarmkanalen
- *om ditt hjärta, lever eller njurar inte fungerar ordentligt*, din läkare kan då vilja kontrollera dig regelbundet
- om du har vätskeansamling i kroppen (*såsom svullna vrister och fötter*)
- om du är uttorkad på grund av t ex kräkningar eller diarré eller om du tar diuretika (vätskedrivande tabletter)
- om du har fått en allvarlig allergisk reaktion eller en allvarlig hudreaktion mot något läkemedel
- om du använder acetylsalicylsyra
- om du använder läkemedel som minskar blodkoagulationen
- om du är överkänslig mot vissa sockerarter
- om du behandlas för en infektion, eftersom Onsenal kan dölja feber som är ett tecken på infektion
- om du är över 65 år, din läkare kan då vilja kontrollera dig regelbundet

Liksom andra icke-steroida, anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID t.ex. ibuprofen eller diklofenak) kan detta läkemedel ge förhöjt blodtryck, och din läkare kan därför be att få kontrollera ditt blodtryck regelbundet.

Intag av andra läkemedel:

Tala om för din läkare eller farmaceut om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Tala om för din läkare, innan du börjar ta Onsenal, om du använder något av följande läkemedel:

- ACE-hämmare eller angiotensin-II-antagonister (används mot högt blodtryck och hjärtsvikt)
- Acetylsalicylsyra eller andra inflammationshämmande läkemedel
- Ciklosporin och takrolimus (används för att dämpa immunförsvaret, t ex efter transplantationer)
- Dextrometorfan (används som hostdämpande i hostmediciner)
- Diuretika (används vid vätskeansamling i kroppen)
- Flukonazol (används mot svampinfektioner)
- Litium (används för behandling av depression)
- Rifampicin (används mot bakterieinfektioner)
- Warfarin (som minskar blodkoagulationen) eller andra koagulationshämmande läkemedel
- Andra läkemedel för behandling av depression, sömnsrubbigheter, högt blodtryck eller oregelbundna hjärtslag
- Neuroleptika (används för behandling av vissa psykiska sjukdomstillstånd)
- Metotrexat (används för behandling av reumatisk ledsjukdom, psoriasis och leukemi)
- Karbamazepin (används för behandling av epilepsi/kramper och vissa former av smärta eller depression)
- Barbiturater (används för behandling av epilepsi/kramper och vissa sömnstörningar)

Onsenal kan tas tillsammans med en låg dos av acetylsalicylsyra (aspirin). Fråga din läkare om råd innan du tar dessa läkemedel samtidigt.

Intag av ONSENAL med mat och dryck

Onsenal kan intas med eller utan mat.

Graviditet och amning

Använd inte Onsenal om du är gravid eller om det är möjligt att du kan bli gravid.

Använd inte Onsenal om du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du känner dig yr eller trött när du har tagit Onsenal ska du inte köra bil eller använda maskiner förrän du känner dig som vanligt igen.

Viktig information om några innehållsämnen i Onsenal

Onsenal innehåller laktos (en sockerart). Om du har fått veta av din läkare att du inte tål (är intolerant mot) vissa sockerarter ska du ta kontakt med din läkare innan du använder detta läkemedel.

3. HUR DU TAR ONSENAL

Ta alltid Onsenal enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Den vanliga dosen är 400 mg två gånger dagligen, vanligtvis taget som en 400 mg kapsel två gånger dagligen.

Den högsta rekommenderade dagliga dosen är 800 mg.

Om du har tagit för stor mängd av Onsenal

Kontakta din läkare eller farmaceut snarast om du av misstag tagit för många kapslar.

Om du har glömt att ta Onsenal:

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Onsenal orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Biverkningarna som anges nedan har iakttagits hos patienter med ledinflammation som använt läkemedel med samma aktiva substans som Onsenal:

Sluta att ta kapslarna och tala genast om för din läkare

- om du får en allergisk reaktion som hudutslag, svullnad i ansiktet, väsande andning eller andningssvårigheter
- om du får hjärtproblem såsom bröstsmärta
- om du får leversvikt (symtom kan omfatta illamående, diarré, gulsot (din hud eller dina ögonvitor ser gulaktiga ut))
- om din hud får blåsor eller fjällar
- om du får svåra magsmärter eller några tecken på blödning i magsäcken eller tarmen, till exempel svart eller blodfläckad avföring eller kräkning med blod i

Vanliga biverkningar som anges nedan kan förekomma hos fler än 1 person av 100

- Vätskeansamling med svullna fotleder, ben och/eller händer
- Urinvägsinfektion
- Bihåleinflammation, nästäppa eller rinnande näsa, halsont, hosta, förkylning, influensaliknande symtom
- Yrsel, sömnsvårigheter
- Magont, diarré, matsmältningsproblem, väderspänning
- Utslag, klåda
- Muskelspänningar
- Försämring av befintliga allergier

Mindre vanliga biverkningar som anges nedan kan förekomma hos färre än 1 person av 1000:

- Hjärtsvikt, hjärklappning, snabba hjärtslag
- Förhöjning av redan högt blodtryck
- Förändringar i levervärden vid blodprov
- Förändringar i njurvärden vid blodprov
- Anemi (minskat antal röda blodkroppar, vilket kan orsaka svaghetskänsla och andfåddhet)
- Oro, depression, trötthet, dåsighet, myrkrypningar
- Ökad kaliummängd i blodet (kan orsaka illamående, trötthet, muskelsvaghet eller hjärklappning)
- Nedsatt syn eller dimsyn, ringningar i öronen (tinnitus), ömhet i munnen, munsår. Förstoppning, rapningar, magsäcksinflammation (matsmältningsproblem, magont eller kräkningar), förvärrad inflammation i mage eller tarm.
- Benkramper
- Upphöjda, kliande utslag (nässelutslag)

Sällsynta biverkningar som anges nedan kan förekomma hos fler än 1 person av 10 000

- Sår (blödningar) i magsäck, matstrupe och tarm, brusten tarm (kan ge buksmärta, feber, illamående, kräkningar, tarmstopp), mörk eller svartfärgad avföring, inflammation i matstrupen (kan orsaka sväljsvårigheter), inflammation i bukspottkörteln (kan ge buksmärta)
- Minskat antal vita blodkroppar (vilka hjälper till att skydda kroppen mot infektion) och blodplättar (ökad risk för blödningar eller blåmärken)
- Svårighet att samordna muskelrörelserna
- Förvirring, smakförändringar
- Ökad ljuskänslighet
- Håravfall

Ytterligare biverkningar har rapporterats efter användning av den aktiva substansen i Onsenal (efter marknadsintroduktion). Dessa frekvenser är svåra att fastställa, men anses i allmänhet vara mycket sällsynta (förekommer hos färre än 1 person av 10 000):

- Hjärnblödning, som är livshotande
- Allvarliga allergiska reaktioner (inklusive anafylaktisk chock, som kan vara livshotande) vilka kan orsaka hudutslag, svullnad i ansikte, läppar, mun, tunga eller svalg, väsande andning eller andningssvårigheter; sväljsvårigheter
- Blödning i mage eller tarm (kan ge blodig avföring eller kräkningar), tarminflammation, illamående
- Allvarliga hudbiverkningar såsom Stevens-Johnsons syndrom, exfoliativ dermatit och toxisk epidermal nektolys (som kan ge utslag, blåsbildning eller fjällning av huden)
- Leversvikt, leverskada och allvarlig leverinflammation (några fall med dödlig utgång eller som krävt levertransplantation). Symtomen kan vara illamående, diarré, gulsot, gulfärgning av hud eller ögon, mörk urin, blek avföring, ökad blödningsbenägenhet, klåda eller frossa
- Njurproblem (njursvikt, njurinflammation)
- Blodproppar i lungornas blodkärl. Symtom kan vara plötslig andnöd, skarpa smärtor vid andning eller kollaps
- Oregelbundna hjärtslag
- Hjärnhinneinflammation
- Hallucinationer
- Försämrad epilepsi (eventuellt ökat antal kramper och/eller ökad svårighetsgrad)
- Inflammation i blodkärlen (kan ge feber, värk, mörklila fläckar i huden)
- Delvis eller hel synförlust, orsakat av blockering av ett blodkärl i ögat, inflammation i ögats bindhinna, ögoninfektion, ögonblödning
- Minskat antal röda och vita blodkroppar samt blodplättar (kan orsaka trötthet, öka benägenheten att få blåmärken, ofta förekommande näsblod och ökad infektionsrisk)
- Bröstmärta
- Försämrat luktsinne
- Missfärgad hud (blåmärken), muskelvärk och svaghet, ledvärk

- Menstruationsrubbingar
- Huvudvärk, vallningar
- Minskad natriummängd i blodet (kan orsaka aptitförlust, huvudvärk, illamående, muskelkrampor och svaghet)

Dessutom har följande biverkningar iakttagits i kliniska studier där Onsenal togs i upp till 3 år för att förebygga spontana tjocktarmspolyper (biverkningar markerade med asterix förekom oftare i dessa studier än i studier vid ledinflammation):

Mycket vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 person av 10):

- Högt blodtryck*, diarré*

Vanliga

- Hjärtproblem: hjärtinfarkt*, krämlkramp (bröstsmärta)
- Magproblem: illamående, halsbränna, divertikulit (ett problem med magen och tarmarna som kan orsaka smärta och infektion), kräkningar*, irriterad tarm (kan omfatta magsmärta, diarré, matsmältningsproblem, väderspänning)
- Njursten (vilket kan leda till värk i mage eller rygg, blod i urinen), urinträngningar, kreatininökning (blodprovresultat relaterat till njurfunktionen)
- Andningssvårigheter
- Muskelryckningar
- Ödem (vätskeansamling i kroppen som kan orsaka svullnad)
- Förstorad eller inflammerad prostata, ökning av prostataspecifika antikroppar (laboratorietest)
- Infektioner av varierande slag
- Viktuppgång

Mindre vanliga

- Stroke
- Instabil krämlkramp (bröstsmärta), problem med hjärklaffarna, hjärtrytm eller kranskärlen, eller förstorat hjärta
- Djup ventrombos (blodpropp, vanligen i benen, som kan ge värk, svullnad eller rodnad i vaden eller andningssvårigheter), blåmärken
- Maginfektion (vilket kan orsaka irritation och sår i mage och tarm), blödning från hemorrojder, frekvent tarmtörmning, inflammerat eller blödande tandkött/munsår
- Fraktur i underarm/underben, bristning eller inflammation i senor
- Bältros, hudinfektion, eksem (torra kliande utslag)
- Synnedsättning eller dumsyn orsakad av små fläckar eller blödning i synfältet, yrsel orsakad av besvär i innerörat, talsvårigheter
- Sömnsvårigheter, behov av att kissa ofta på natten
- Fettknölar i huden eller någon annanstans, ganglion (ofarliga svullnader i hand- och fotledssenor)
- Onormal eller kraftig underlivsblödning, smärtsam menstruation, ömhet i bröstet, cystor på äggstockarna, menopausala symtom
- Höga natrium- eller hemoglobinnivåer i blodet och låga hematokrit- eller testosteronnivåer enligt blodprovresultat
- Försämrad hörsel
- Ändrat antal blodceller

5. HUR ONSENAL SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras vid högst 30°C.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet som anges på blister och kartong. Läkemedel som passerat utgångsdatum bör lämnas in på apotek för att destrueras på ett säkert sätt.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är celecoxib.
- Övriga innehållsämnen är gelatin, laktosmonohydrat, natriumlaurilsulfat, povidon K30, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat och färgämnet titandioxid E171.
- Bläcket som används för trycket på kapseln innehåller även shellack, propylenglykol och järnoxid E172.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kapslarna är vita och märkta med '7767' och '400' i grönt bläck. Onsenal är förpackat i blister i kartonger med 10 eller 60 kapslar.

Innehavare av godkännande för försäljning

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

Tillverkare

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos den nationella representanten för innehavaren av godkännandet för försäljning.

Belgique / België / Belgien

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

България

Pfizer HCP Corporation
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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.: +421-2-5941 8500

Suomi/Finland

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

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550520 00

United Kingdom

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

Denna bipacksedel godkändes senast den

Detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall”.

Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel beroende på att sjukdomen är sällsynt.

Den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) kommer att granska all ny information som kan bli tillgänglig varje år och uppdatera denna bipacksedel om nödvändigt.

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMAs hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.
liksom länkar till andra hemsidor rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.