

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Onsenal capsule 200 mg

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține celecoxib 200 mg.  
Excipienți: lactoză monohidrat 49,8 mg  
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule.  
Capsule albe, opace, cu două dungi aurii, inscripționate cu 7767 și 200.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Onsenal este indicat pentru reducerea numărului de polipi adenomatoși intestinali în polipoza adenomatoasă familială (PAF), ca adjuvant al tratamentului chirurgical și apoi în timpul supravegherii endoscopice (vezi pct. 4.4).

Efectul reducerii polipilor exercitat de Onsenal asupra riscului apariției cancerului intestinal nu a fost demonstrat (vezi pct. 4.4 și 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Doza orală recomandată este de 2 capsule de 200 mg de două ori pe zi, luate în timpul meselor (vezi pct. 5.2).

Tratamentul medical standard, aplicat pacienților cu PAF, trebuie continuat și în timpul tratamentului cu celecoxib. Doza zilnică maximă recomandată este de 800 mg.

*Insuficiența hepatică:* La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (albumina serică între 25-35 g/l), doza zilnică recomandată de celecoxib trebuie redusă cu 50% (vezi pct. 4.3 și 5.2). O atenție deosebită trebuie acordată acestor pacienți, deoarece nu există experiență privind administrarea unor doze mai mari de 200 mg la această grupă de pacienți.

*Insuficiența renală:* Experiența privind administrarea de celecoxib la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată este limitată, de aceea acești pacienți trebuie tratați cu prudență (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

*Copii și adolescenți:* Experiența cu celecoxib la pacienții cu PAF cu vârsta sub 18 ani este limitată la un singur studiu pilot într-o populație foarte mică, în care pacienții au fost tratați cu celecoxib în doze de până la 16 mg/kg și zi, ceea ce corespunde la doza recomandată pentru adulții cu PAF de 800 mg pe zi (vezi pct. 5.1).

*Pacienți metabolizatori lenți ai CYP2C9:* La pacienții care sunt cunoscuți sau suspecți a fi metabolizatori lenți ai CYP2C9 pe baza genotipului sau antecedentelor/experienței cu alte substraturi ale CYP2C9, celecoxib trebuie administrat cu prudență, întrucât riscul reacțiilor adverse în funcție de doza este crescut.

Pacienții cu alela CYP2C9\*3, și, în mod particular, cei cu genotip homozigot CYP2C9\*3\*3, pot fi expuși la doze de celecoxib mai mari decât cele pentru care siguranța a fost studiată în studiile clinice. Ca urmare, riscul de expunere crescută la celecoxib la metabolizatorii lenți trebuie avut în vedere când se tratează pacienții cu PAF. Trebuie luată în considerare inițierea tratamentului cu o doză redusă (vezi pct. 5.2).

*Vârstnici.* Doza pentru pacienții vârstnici cu PAF nu a fost stabilită. O atenție specială trebuie acordată acestor pacienți (vezi pct. 5.2).

### 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 6.1).
- Hipersensibilitate cunoscută la sulfonamide.
- Ulcer peptic activ sau hemoragie gastro-intestinală.
- Pacienții cu antecedente de astm bronșic, rinite acute, polipi nazali, edem angioneurotic, urticarie sau alte reacții de tip alergic declanșate de administrarea de acid acetilsalicilic sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi de COX-2 (ciclooxigenază-2).
- Sarcina și femeile cu potențial fertil în absența utilizării unei metode contraceptive eficiente (vezi pct. 4.5, 4.6 și 5.3).
- Alăptarea (vezi pct. 4.6 și 5.3).
- Insuficiența hepatică severă (albumină serică < 25 g/l sau scor Child-Pugh ≥ 10) (Clasa C).
- Pacienți cu insuficiență renală cu clearance al creatininei estimat a fi < 30 ml/min.
- Boli inflamatorii intestinale.
- Insuficiența cardiacă congestivă (NYHA II-IV).
- Cardiopatie ischemică, arteriopatii periferice și/sau boli cerebrovasculare confirmate.

### 4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul PAF cu celecoxib a fost studiat pe o perioadă de până la 6 luni, nefiind demonstrată reducerea riscului cancerului gastro-intestinal sau al altor forme de cancer, și nici diminuarea necesității tratamentului chirurgical. De aceea, tratamentul standard al pacienților cu PAF nu trebuie modificat în cazul administrării concomitente de celecoxib. În mod particular, nu trebuie redusă frecvența examinărilor endoscopice de rutină și nici nu trebuie întârziată intervenția chirurgicală a pacienților cu PAF.

#### *Tulburări gastro-intestinale.*

La pacienții tratați cu celecoxib, au fost constatate complicații la nivelul tractului gastro-intestinal superior (perforații, ulcere sau hemoragii), uneori letale.

Se recomandă prudență în cazul tratării pacienților cu risc de complicații gastro-intestinale la tratamentul cu AINS: persoane vârstnice, pacienți tratați concomitent cu orice alt AINS sau acid acetilsalicilic sau pacienți cu antecedente gastro-intestinale, cum sunt ulcerele și hemoragiile gastro-intestinale.

În cazul tratamentului cu celecoxib concomitent cu acidul acetilsalicilic (chiar și la doze mici), există o creștere suplimentară a riscului de apariție a reacțiilor adverse gastro-intestinale (ulcere gastro-intestinale sau alte complicații gastro-intestinale). În studiile clinice, nu a fost demonstrată pe termen lung o diferență semnificativă în profilul de siguranță gastro-intestinală între inhibitori selectivi ai COX-2 + acid acetilsalicilic comparativ cu AINS + acid acetilsalicilic (vezi pct. 5.1). Utilizarea concomitentă de celecoxib și un AINS altul decât acidul acetilsalicilic trebuie evitată.

Pacienții cu PAF având o anastomoză ileo-rectală sau o anastomoză ileo-anală pot dezvolta ulcere la nivelul anastomozei. Dacă apare ulcer anastomotoc, pacienții nu trebuie să primească concomitent tratament cu medicamente anticoagulante sau acid acetilsalicilic.

#### *Tulburări hematologice și limfatice/Tulburări cardiovasculare.*

În cadrul unui studiu clinic pe termen lung controlat cu placebo, la subiecții cu polipi adenomatoși sporadici tratați cu celecoxib în doze de 200 mg de două ori pe zi și 400 mg de două ori pe zi s-a raportat un număr crescut de evenimente cardiovasculare grave, mai ales infarct miocardic, comparativ cu grupul tratat cu placebo (vezi pct. 5.1).

Având în vedere că riscurile cardiovasculare ale celecoxib au crescut la doza de 400 mg de două ori pe zi în studiul APC (vezi pct. 5.1), răspunsul pacienților cu PAF la celecoxib trebuie reevaluat periodic pentru a se evita expunerea inutilă a pacienților cu PAF la care celecoxib nu este eficient (vezi pct. 4.2, 4.3, 4.8 și 5.1).

Pacienții cu factori de risc semnificativi pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat) trebuie tratați cu celecoxib numai după o evaluare medicală atentă (vezi pct. 5.1).

Inhibitorii selectivi de COX-2 nu pot substitui acidul acetilsalicilic în profilaxia bolilor cardiovasculare tromboembolice, deoarece nu au proprietăți antiplachetare. De aceea, tratamentul antiplachetar nu trebuie întrerupt (vezi pct. 5.1).

Asemenea altor medicamente care inhibă sinteza prostaglandinelor, și în cazul pacienților tratați cu celecoxib s-au observat retenție lichidiană și edeme. De aceea, celecoxibul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă, disfuncție ventriculară stângă sau hipertensiune arterială, precum și la pacienții cu edeme pre-existente determinate de orice cauză, deoarece inhibarea prostaglandinelor poate determina deteriorarea funcției renale și retenție de lichide. O atenție deosebită trebuie acordată pacienților care urmează tratament cu diuretice sau pacienților care prezintă risc de hipovolemie.

Similar tuturor AINS, celecoxib poate duce la debutul unei noi hipertensiuni arteriale sau la agravarea hipertensiunii arteriale pre-existente, contribuind astfel la creșterea incidenței evenimentelor cardiovasculare. De aceea, tensiunea arterială trebuie monitorizată îndeaproape pe durata inițierii tratamentului cu celecoxib și pe parcursul tratamentului.

În cazul pacienților vârstnici aflați în tratament pentru disfuncție cardiacă ușoară sau moderată, este necesară supraveghere medicală specială și monitorizare. Existența unei alterări a funcției renale sau hepatice, și în special a unei disfuncții cardiace, este mai probabilă la pacienții vârstnici și astfel o supraveghere medicală corespunzătoare trebuie menținută.

#### *Tulburări renale și hepatice*

AINS, inclusiv celecoxib, pot produce toxicitate renală. Studiile clinice cu celecoxib au arătat efecte renale similare cu cele observate la comparatorul AINS. Pacienții cu cel mai mare risc de toxicitate renală sunt cei cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă, disfuncție hepatică, precum și persoanele vârstnice. Acești pacienți trebuie atent monitorizați în timpul tratamentului cu celecoxib.

Deoarece experiența cu celecoxib la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică ușoară sau moderată este limitată, acești pacienți trebuie tratați cu prudență (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Dacă la acești pacienți apar semne de agravare a simptomelor clinice specifice, trebuie luate măsuri adecvate, inclusiv întreruperea tratamentului cu celecoxib, dacă este necesar.

#### *Reacții cutanate*

Reacții cutanate grave, unele dintre ele având evoluție letală, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, au fost raportate foarte rar în asociere cu tratamentul cu celecoxib (vezi pct. 4.8). Riscul acestor reacții pare cel mai mare la începutul tratamentului,

debutul reacției fiind, în majoritatea situațiilor în prima lună de tratament. La pacienții tratați cu celecoxib au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave (anafilaxie și angioedem) (vezi pct. 4.8). Pacienții cu antecedente de alergii la sulfonamide sau orice alt medicament alergizant pot prezenta un risc mai mare de apariție a reacțiilor cutanate grave sau a celor de hipersensibilitate (vezi pct. 4.3). La apariția primelor semne de erupție cutanată, leziune mucoasă sau orice alt semn de hipersensibilitate, tratamentul cu celecoxib trebuie întrerupt.

*Altele.*

Pacienții cunoscuți a fi metabolizatori lenți ai CYP2C9 trebuie tratați cu prudență (vezi pct. 5.2).

Celecoxibul poate masca febra și alte semne de inflamație.

La pacienții aflați sub tratament concomitent cu warfarină, au fost raportate evenimente hemoragice grave. Se recomandă prudență în cazul tratamentului concomitent cu celecoxib și warfarină sau alte anticoagulante orale (vezi pct. 4.5).

Onsenal capsule 200 mg conține lactoză (49,8 mg). Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

*Interacțiuni farmacodinamice*

Majoritatea studiilor privind interacțiunile au fost efectuate cu celecoxib în doze de 200 mg, administrat de 2 ori pe zi (de exemplu dozele utilizate pentru osteoartrită/poliartrită reumatoidă). Nu poate fi exclus un efect mai pronunțat în cazul utilizării de celecoxib în doze de 400 mg de două ori pe zi.

Activitatea anticoagulantă trebuie monitorizată la pacienții care urmează tratament cu warfarină sau alte anticoagulante, în special în primele zile sau după ajustarea dozelor de celecoxib, deoarece acești pacienți prezintă un risc crescut de complicații hemoragice. La pacienții tratați cu anticoagulante orale, timpul de protrombină (INR) trebuie monitorizat cu atenție. În cazul pacienților cu artrită (în special vârstnici) care primesc celecoxib concomitent cu warfarină, au fost raportate hemoragii asociate cu creșteri ale timpului de protrombină, unele dintre ele cu evoluție letală (vezi pct. 4.4).

AINS pot diminua efectul medicamentelor diuretice și al antihipertensive. Asemenea AINS, în cazul administrării concomitente de medicamente inhibitoare ale enzimei de conversie (IEC) a angiotensinei sau de antagoniști ai receptorilor pentru enzima de conversie a angiotensinei II cu AINS, inclusiv celecoxib, poate crește riscul de insuficiență renală acută, de obicei reversibilă, la pacienți cu funcția renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau vârstnici). De aceea, aceste asocieri medicamentoase trebuie administrate cu prudență, mai ales la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați în mod adecvat și trebuie avută în vedere monitorizarea funcției renale la inițierea terapiei concomitente, precum și periodic, după inițiere.

Într-un studiu clinic de 28 de zile la pacienți cu hipertensiune arterială de gradul I și II controlată cu lisinopril, administrarea de celecoxib 200 mg de două ori pe zi nu a determinat creșteri semnificative din punct de vedere clinic, comparativ cu placebo, ale tensiunii arteriale sistolice sau diastolice zilnice medii, determinate prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale pe 24 de ore. Printre pacienții tratați cu celecoxib 200 mg de două ori pe zi, 48% dintre aceștia au fost considerați ca non-responsivi la lisinopril la vizita medicală finală (definiți fie prin tensiunea arterială diastolică la manșetă > 90 mmHg, fie prin creșterea tensiunii arteriale diastolice la manșetă > 10%, comparativ cu valoarea inițială), comparativ cu 27% din pacienții tratați cu placebo; această diferență a fost semnificativă statistic.

S-a sugerat că administrarea concomitentă de AINS și derivați de ciclosporină D sau tacrolimus crește efectele nefrotoxice exercitate de ciclosporină sau tacrolimus. De aceea, în cazul administrării de celecoxib cu oricare dintre aceste medicamente, funcția renală trebuie monitorizată.

Celecoxib poate fi utilizat concomitent cu doze mici de acid acetilsalicilic, însă nu poate fi considerat un substituent al acidului acetilsalicilic în cadrul profilaxiei cardiovasculare. Asemenea celorlalte AINS, există un risc crescut de apariție a ulcerelor gastro-intestinale sau a altor complicații gastro-intestinale în cazul tratamentului concomitent cu acid acetilsalicilic (chiar și în doze mici), față de monoterapia cu celecoxib.

#### *Interacțiuni farmacocinetice*

##### *Efecte ale celecoxibului asupra altor medicamente*

Celecoxibul este un inhibitor slab al citocromului CYP2D6. În timpul tratamentului cu celecoxib, concentrațiile plasmatiche medii ale dextrometorfanului, substrat al CYP2D6, au crescut cu aproximativ 136%. Concentrațiile plasmatiche ale medicamentelor care reprezintă un substrat pentru această enzimă, pot fi crescute atunci când celecoxibul este utilizat concomitent. Exemple de medicamente metabolizate de către CYP2D6 sunt antidepressivul (tricyclice și inhibitoare selective ale receptorilor serotonergici), neurolepticele, antiaritmicele, etc. Dozajul ajustat individual al substraturilor CYP2D6 cu doze adaptate fiecărui pacient, poate fi redus la nevoie la începutul tratamentului cu celecoxib sau crescut la sfârșitul tratamentului cu celecoxib.

Studii *in vitro* au arătat că celecoxibul este susceptibil să inhibe metabolismul catalizat de CYP2C19. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestei observații *in vitro*. Exemple de medicamente metabolizate de CYP2C19 sunt diazepam, citalopram și imipramină.

Într-un studiu de interacțiune, celecoxib nu a avut niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii contraceptivelor orale (1 mg noretisteron/35 micrograme etinilestradiol).

Celecoxib nu afectează semnificativ clinic farmacocinetica tolbutamidei (substrat CYP2C9) sau glibenclamidei.

La pacienții cu artrită reumatoidă, celecoxib nu a avut niciun efect semnificativ din punct de vedere statistic asupra farmacocineticii (clearance-ul plasmatic sau renal) metotrexatului (în doze reumatologice). Cu toate acestea, trebuie luată în considerare monitorizarea adecvată privind toxicitatea legată de metotrexat atunci când se asociază aceste două medicamente.

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă de celecoxib 200 mg de 2 ori pe zi și litiu 450 mg de 2 ori pe zi, a determinat o creștere medie de 16% a  $C_{max}$  și de 18% a ASC pentru litiu. De aceea, pacienții tratați cu litiu trebuie atenți monitorizați atunci când se începe sau se întrerupe tratamentul cu celecoxib.

##### *Efecte ale altor medicamente asupra celecoxibului*

La subiecții care sunt metabolizatori lenți ai CYP2C9 și care au demonstrat expunere sistemică crescută la celecoxib, tratamentul concomitent cu inhibitori de CYP2C9 (de exemplu fluconazol, amidaronă) poate determina creșteri suplimentare ale expunerii la celecoxib. Astfel de asocieri trebuie evitate la subiecții cunoscuți a fi metabolizatori lenți ai CYP2C9 (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Deoarece este metabolizat predominant de CYP2C9, celecoxibul trebuie utilizat la jumătate din doza recomandată în cazul pacienților tratați cu fluconazol. Utilizarea concomitentă a unei doze unice de celecoxib de 200 mg și de fluconazol 200 mg o dată pe zi, un inhibitor puternic al CYP2C9, a determinat o creștere medie de 60% a  $C_{max}$  și de 130% a ASC a celecoxibului (studii asemănătoare nu au fost efectuate cu amidaronă sau alți inhibitori cunoscuți ai CYP2C9). Utilizarea concomitentă a inductorilor CYP2C9 cum sunt rifampicina, carbamazepina și barbituricele, poate determina reducerea concentrațiilor plasmatiche ale celecoxibului.

#### 4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice privind expunerea gravidelor la celecoxib. Studiile realizate la animale (șobolani și iepuri) au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 4.3 și 5.3). Riscul potențial la om, nu este cunoscut. Asemenea altor medicamente care inhibă sinteza de prostaglandine, celecoxibul poate determina inerție uterină și închiderea prematură a canalului arterial în cursul ultimului trimestru de sarcină.

Celecoxibul este contraindicat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil în absența utilizării unei contracepții eficiente (vezi pct. 4.3).

Dacă o pacientă rămâne gravidă în timpul tratamentului cu celecoxib, acesta trebuie întrerupt.

Celecoxibul se excretă în laptele femelelor de șobolan, atingând concentrații similare celor din plasmă. Administrarea de celecoxib la un număr redus de femei care alăptează a demonstrat un foarte mic pasaj de celecoxib în laptele matern. Femeile care utilizează celecoxib nu trebuie să alăpteze la sân.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii pentru a determina efectele celecoxibului asupra capacității de a conduce mașini sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții care prezintă amețeli, vertij sau somnolență în timpul tratamentului cu celecoxib nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate pe aparate, sisteme și organe și clasificate după frecvență în Tabelul 1, reflectând date din următoarele surse:

- Reacțiile adverse raportate la pacienții cu osteoartrită și la pacienții cu artrită reumatoidă, ratele de incidență mai mari de 0,01% și mai mari decât cele raportate pentru placebo pe parcursul a 12 studii clinice placebo și/sau activ controlate cu durata de până la 12 săptămâni, cu doze zilnice de celecoxib de 100 mg până la 800 mg. În studiile suplimentare, folosind AINS non-selective drept comparatori, aproximativ 7400 de pacienți cu artrită au fost tratați cu celecoxib în doze zilnice de până la 800 mg, incluzând aproximativ 2300 de pacienți tratați timp de 1 an sau mai mult. Reacțiile adverse observate la administrarea de celecoxib în aceste studii suplimentare au fost în concordanță cu cele ale pacienților cu osteoartrită și artrită reumatoidă enumerate în Tabelul 1.

- Reacțiile adverse raportate spontan după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate într-o perioadă de timp în care au fost tratați cu celecoxib estimat > 70 de milioane de pacienți (doze, durată și indicații diferite). Deoarece nu toate reacțiile adverse ale medicamentelor sunt raportate la DAPP și incluse în baza de date de siguranță, frecvențele acestor reacții nu pot fi corect determinate.

TABELUL 1	Frecvente ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ )	Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ )	Rare ( $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ )	Cu frecvență necunoscută (Experiența după punerea pe piață) <sup>1</sup>
<b>Infecții și infestări</b>	Sinuzită, infecții ale tractului respirator superior, infecții ale tractului urinar			

<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>		Anemie	Leucopenie, trombocitopenie	Pancitopenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Agravarea alergiei			Reacții alergice grave, șoc anafilactic, anafilaxie
<b>Tulburări psihice</b>	Insomnie	Anxietate, depresie, oboseală	Confuzie	Halucinații
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Hiperpotasemie		
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Amețeli, hipertonie	Parestezii, somnolență	Ataxie, disgeuzie	Cefalee, agravarea epilepsiei, meningită aseptică, ageuzie, anosmie, hemoragie intracraniană letală
<b>Tulburări oculare</b>		Vedere încetșată		Conjunctivită, hemoragie oculară, ocluzia arterei sau venei retiniene
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>		Tinitus		Diminuarea auzului
<b>Tulburări cardiace</b>		Insuficiență cardiacă, palpitații, tahicardie	Infarct miocardic <sup>2</sup>	Aritmie
<b>Tulburări vasculare</b>		Hipertensiune arterială, agravarea hipertensiunii arteriale		Bufeuri, vasculită, embolism pulmonar
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Faringită, rinită, tuse	Dispnee		Bronhospasm
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Durere abdominală, diaree, dispepsie, flatulență	Constipație, eructații, gastrită, stomatită, vărsături, agravarea inflamației gastro-intestinale	Ulcere duodenale, gastrice, esofagiene, intestinale și ale colonului; disfagie, perforații intestinale; esofagită, melenă; pancreatită	Greață, pancreatită acută, hemoragie gastro-intestinală, colită/gravarea colitei
<b>Tulburări hepatobiliare</b>		Disfuncții hepatice, creșterea TGO și TGP	Creșterea enzimelor hepatice	Hepatită, insuficiență hepatică, icter



<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Erupții cutanate, prurit	Urticarie	Alopecie, fotosensibilitate	Echimoze, erupție buloasă, dermatite exfoliative, eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, angioedem
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Crampe la nivelul membrelor inferioare		Artralгии, miozită
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		Creșterea creatininemiei, creșterea concentrației plasmatice a ureei		Insuficiență renală acută, nefrită interstițială, hiponatremie
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</b>				Tulburări menstruale
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Simptome asemănătoare gripei, edeme periferice/retenție hidro-salină			Durere toracică
<p><sup>1</sup> Reacțiile adverse spontane au fost raportate bazei de date pentru supravegherea siguranței pe o perioadă de timp în care un număr estimat la &gt; 70 de milioane de pacienți au fost tratați cu celecoxib (doze, durată și indicații diferite). Prin urmare, frecvența acestor reacții adverse nu poate fi determinată cu acuratețe. Reacțiile adverse enumerate la pacienți după punerea pe piață a medicamentului sunt doar cele care nu au fost deja enumerate în studiile clinice la pacienții cu artrită (Tabelul 1) sau în studiile clinice pentru profilaxia polipilor colorectali (Tabelul 2).</p> <p><sup>2</sup> Într-o analiză combinată a 20 de studii clinice placebo-controlate cu durată mai mare de 2 săptămâni și până la 1 an la pacienți cu osteoartrită și artrită reumatoidă, creșterea incidenței infarctului miocardic la pacienții tratați cu celecoxib 200 sau 400 mg pe zi comparativ cu placebo a fost de 0,7 evenimente la 1000 de pacienți (rare) și nu au fost creșteri ale incidenței accidentelor vasculare cerebrale.</p>				

Reacțiile adverse suplimentare clasificate pe aparate, sisteme și organe și ierarhizate în funcție de frecvență în Tabelul 2 au fost raportate la rate de incidență mai mari decât cu placebo pentru subiecții tratați cu celecoxib 400 mg până la 800 mg pe zi, în studii pe termen lung de prevenire a polipilor, cu durată de până la 3 ani (studiile APC și PreSAP; vezi pct. 5.1, Siguranța cardiovasculară: Studii pe termen lung implicând subiecți cu polipi adenomatoși sporadici).

TABELUL 2	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și 1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și 1/100)
<b>Infecții și infestări</b>		Infecții ale urechii, infecții fungice (infecțiile fungice au fost în principal n-on-sistemice)	Infecții cu helicobacter, herpes zoster, erizipel, plăgi infectate, infecții gingivale, labirintită, infecții bacteriene
<b>Tumori</b>			Lipom
<b>Tulburări psihice</b>			Tulburări de somn

<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>			Infarct cerebral
<b>Tulburări oculare</b>			Corp flotant în vitros; hemoragii conjunctivale
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>			Hipoacuzie
<b>Tulburări cardiace</b>		Angina pectorală; infarct miocardic	Angină instabilă, incompetența valvei aortice, ateroscleroză coronariană, bradicardie sinusală, hipertrofie ventriculară
<b>Tulburări vasculare</b>	Hipertensiune arterială*		Tromboza venoasă profundă; hematoame
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		Dispnee	Disfonie
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Diaree *	Greață, boală de reflux gastro-esofagian, diverticul, vărsături,* disfagie, sindromul colonului iritabil	Hemoragie hemoroidală, peristaltism accelerat, ulcerații la nivelul cavității bucale, stomatită
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			Dermatită alergică
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Spasme musculare	Chisturi
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		Nefrolitiază, creșterea creatininemiei	Nicturie
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>		Hiperplazie benignă de prostată, prostatită, creșterea antigenului specific de prostată	Hemoragie vaginală, mastodinie, dismenoree, chist ovarian, simptome de menopauză
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Edem	
<b>Investigații diagnostice</b>		Creșterea în greutate	Creșterea concentrațiilor sangvine ale: potasiului, sodiului, hemoglobinei. Scăderea concentrațiilor sangvine ale: hematocritului, testosteronului
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>			Fractura piciorului, fractură membrului inferior, epicondilită, ruptură de tendon, fractură

\* Hipertensiunea arterială, vărsăturile și diareea sunt incluse în Tabelul 2 deoarece acestea au fost raportate mai frecvent în aceste studii cu o durată de 3 ani, spre deosebire de Tabelul 1 care include reacțiile adverse din studii clinice cu durată de 12 săptămâni.

În datele finale (determinate) ale studiului APC, la pacienții tratați cu celecoxib 800 mg pe zi, timp de până la 3 ani, rata în exces comparativ cu placebo a fost de 11 de evenimente la 1000 de pacienți pentru infarctul miocardic (frecvente); și de 5 evenimente la 1000 de pacienți pentru accidentul vascular cerebral (mai puțin frecvente; tipuri de accident vascular cerebral nediferențiate).

#### 4.9 Supradozaj

Nu există experiență clinică cu privire la supradozaj în studiile clinice. Doze unice de până la 1200 mg și doze multiple de până la 1200 mg de două ori pe zi au fost administrate la subiecții sănătoși timp de 9 zile fără a se înregistra reacții adverse semnificative clinic. În cazul unui eventual supradozaj, este necesar un tratament medical de susținere adecvat, de exemplu evacuarea conținutului gastric, supravegherea clinică și, dacă este necesar, instituirea tratamentului simptomatic. Este puțin probabil ca dializa să fie un mijloc eficient de eliminare a medicamentului, datorită legării sale de proteinele plasmatiche într-un procent mare.

### 5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: antineoplazice, cod ATC: L01XX33

Celecoxibul este un derivat pirazolic, substituent diaril, similar din punct de vedere chimic cu alte sulfonamide (de exemplu tiazidele, furosemidul), dar diferit de sulfonamidele arilaminice (de exemplu sulfametoxazolul și alte antibiotice sulfonamidice).

Celecoxibul este un inhibitor selectiv al ciclooxigenazei 2 (COX-2) activ pe cale orală. La voluntarii sănătoși, la dozele terapeutice de 400 mg de două ori pe zi utilizate pentru tratamentul PAF nu a fost observată o inhibare semnificativă statistic a COX-1 (evaluată prin inhibarea ex-vivo a formării tromboxanului B<sub>2</sub>[TxB<sub>2</sub>]).

Ciclooxigenaza este responsabilă de sinteza prostaglandinelor. Au fost identificate două forme izomere, COX-1 și COX-2. S-a demonstrat că izoforma COX-2 a enzimei este indusă de stimulii proinflamatori și este considerată ca fiind cu precădere responsabilă de sinteza mediatorilor prostaglandinici ai durerii, inflamației și reacției febrei. Valorile crescute ale COX-2 sunt întâlnite în numeroase leziuni pre-maligne (cum este polipoza adenomatoasă colorectală) și în cancerele epiteliale. Polipoza adenomatoasă familială (PAF) este o boală genetică rezultată ca urmare a alterării genetice autozomal dominante a unei gene supresoare a tumorilor, gena APC (*adenomatous polyposis coli*). Polipii care au suferit mutații ale genei APC exprimă în exces COX-2 și netratați continuă să se formeze și să se dezvolte în colon sau rect cu un risc de evoluție spre cancer colorectal de 100%. COX-2 este probabil implicată și în ovulație, nidare și închiderea canalului arterial, reglarea funcției renale și a unor funcții ale sistemului nervos central (inducerea febrei, percepția durerii și funcții cognitive). Ea poate avea un rol în procesul de vindecare a ulcerului. COX-2 a fost identificată la om în țesuturile din jurul ulcerelor gastrice, dar implicarea sa în vindecarea ulcerelor nu a fost stabilită.

Diferențele, în ceea ce privește activitatea antiplachetară, dintre anumite AINS inhibitoare ale COX-1 și inhibitori selectivi ai COX-2 pot avea implicații clinice la pacienții cu risc de apariție a reacțiilor tromboembolice. Inhibitorii selectivi ai COX-2 diminuează formarea prostaciclinelor sistemice (și, posibil și endoteliale), fără afectarea tromboxanului plachetar.

Un efect dependent de doză asupra formării de TxB<sub>2</sub> a fost observat după doze mari de celecoxib. Cu toate acestea, la subiecți sănătoși, în studii mici cu doze multiple, administrarea a 600 mg de celecoxib

de două ori pe zi nu a avut efect asupra agregării plachetare și a timpului de sângerare, comparativ cu placebo.

S-a demonstrat experimental că mecanismul/mecanismele de acțiune prin care celecoxibul determină moartea tumorii, poate avea legătură cu inducerea apoptozei și inhibarea angiogenezei. Inhibarea COX-2 poate avea consecințe asupra viabilității tumorii fără nici o legătură cu inflamația.

Celecoxibul inhibă formarea tumorilor în modelele preclinice de cancer de colon care supraexprimă COX-2, induse chimic (model șobolan AOM) sau prin mutație genetică (model șoarece MIN).

S-a arătat că celecoxibul reduce numărul și dimensiunea polipilor adenomatoși colorectali. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a fost efectuat la 83 de pacienți cu PAF. Populația studiată a inclus 58 de pacienți care au suferit anterior colectomie parțială sau totală și 25 de pacienți cu colon intact. 13 pacienți aveau un fenotip atenuat pentru PAF. Reducerea medie a numărului de polipi colorectali după 6 luni de tratament a fost de 28% (DS ± 24%) pentru celecoxib administrat în doză de 400 mg de două ori pe zi, ceea ce a fost superior din punct de vedere statistic față de placebo (o medie de 5%, DS ± 16%). O reducere notabilă a ariei adenomatoase duodenale a fost observată comparativ cu placebo (14,5% celecoxib 400 mg de două ori pe zi versus 1,4% placebo), dar această observație nu a fost semnificativă statistic.

*Studiu pilot la pacienții cu PAF juvenilă:* Un total de 18 copii cu vârsta cuprinsă între 10 și 14 ani, care au genotip sau fenotip pozitiv la PAF au fost tratați cu celecoxib 4 mg/kg și zi (4 pacienți, comparativ cu 2 pacienți tratați cu placebo), celecoxib 8 mg/kg și zi (4 pacienți, comparativ cu 2 pacienți tratați cu placebo) sau cu celecoxib 16 mg/kg și zi (4 pacienți, comparativ cu 2 pacienți tratați cu placebo). Rezultatele au demonstrat o scădere semnificativă statistic a numărului de polipi la toate grupurile de pacienți tratați cu celecoxib comparativ cu grupurile de pacienți tratate cu placebo. Cea mai mare scădere a fost observată la pacienții tratați cu celecoxib 16 mg/kg și zi, ceea ce corespunde dozei de 800 mg pe zi recomandată adulților cu PAF. Datele de siguranță au fost analizate în detaliu de către un Comitet de monitorizare a datelor de siguranță, care a ajuns la concluzia că celecoxib 16 mg/kg și zi a fost o doză sigură pentru a recomanda alte studii la pacienții cu PAF juvenilă.

Toxicitatea cardiovasculară pe termen lung, la copiii expuși la celecoxib, nu a fost evaluată și nu se cunoaște dacă riscul pe termen lung poate fi similar cu cel observat la adulții expuși la celecoxib sau la alți COX-2 selectivi și AINS non-selective (vezi pct. 4.4; efecte cardiovasculare).

*Siguranța cardiovasculară - Studii pe termen lung implicând subiecți cu polipi adenomatoși sporadici:* au fost efectuate două studii cu celecoxib care au inclus subiecți cu polipi adenomatoși sporadici, cum sunt studiul APC (Adenoma Prevention with Celecoxib), precum și studiul PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). În studiul APC a existat o creștere legată de doză a criteriului final compus privind decesul cardiovascular, infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral (determinat) cu celecoxib comparativ cu placebo, administrate pe parcursul a 3 ani de tratament. Studiul PreSAP nu a demonstrat o creștere semnificativă statistic a riscului pentru același criteriu final compus.

În cadrul studiului APC, riscurile relative comparativ cu placebo pentru un criteriu final compus (determinat) de deces cardiovascular, infarct miocardic sau accident vascular cerebral, a fost de 3,4 (ÎI95% 1,4 - 8,5) pentru celecoxib 400 mg de două ori pe zi și de 2,8 (ÎI95% 1,1 - 7,2) pentru celecoxib 200 mg de două ori pe zi. Ratele cumulative pentru acest criteriu final compus după 3 ani au fost de 3,0% (20/671 subiecți) și respectiv de 2,5% (17/685 subiecți), comparativ cu 0,9% (6/679 subiecți) pentru placebo. Creșterile observate în ambele grupuri cu celecoxib, comparativ cu placebo, s-au datorat în principal unei creșteri a incidenței infarctului miocardic.

În studiul PreSAP, riscul relativ comparativ cu placebo pentru același criteriu final compus (determinat) a fost de 1,2 (ÎI95% 0,6 - 2,4) cu celecoxib 400 mg o dată pe zi, comparativ cu placebo. Ratele cumulative pentru acest criteriu final compus după 3 ani au fost de 2,3% (21/933 subiecți) și,

respectiv, de 1,9% (12/628 subiecți). Incidența infarctului miocardic (determinat) a fost de 1,0% (9/933 subiecți) cu celecoxib 400 mg o dată pe zi și de 0,6% (4/628 subiecți) cu placebo.

Datele de la un al treilea studiu de lungă durată, ADAPT (Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), nu indică o creștere semnificativă a riscului cardiovascular cu celecoxib 200 mg de două ori pe zi comparativ cu placebo. Riscul relativ comparativ cu placebo pentru un criteriu final compus similar (deces CV, IM, accident vascular cerebral) a fost de 1,14 (Î95% 0,61 - 2,12) cu celecoxib 200 mg de două ori pe zi. Incidența infarctului de miocard a fost de 1,1% (8/717 pacienți) cu celecoxib 200 mg de două ori pe zi și de 1,2% (13/1070 pacienți) cu placebo.

De asemenea, datele din analiza globală a studiilor clinice randomizate controlate sugerează că riscul cardiovascular poate fi asociat cu utilizarea de celecoxib comparativ cu placebo, cu dovezi ale diferenței de risc, în funcție de doza de celecoxib.

Acest medicament a fost autorizat în "Condiții excepționale".

Aceasta înseamnă că datorită rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Celecoxibul este bine absorbit, atingând concentrațiile plasmatice maxime după aproximativ 2-3 ore. Administrarea în timpul meselor (mese cu un conținut bogat în grăsimi) întârzie absorbția cu aproximativ 1 oră, dar crește absorbția totală (ASC) cu 10-20%.

Celecoxibul este în principal eliminat prin metabolizare. Mai puțin de 1% din doză este eliminat în urină sub formă neschimbată. Expunerea la celecoxib poate varia în jurul valorii de 10, în funcție de individ. La doze terapeutice, celecoxibul are un profil farmacocinetic independent de timp și de doză. Legarea de proteinele plasmatice este în jur de 97% la concentrații plasmatice terapeutice; celecoxibul nu se leagă preferențial de eritrocite. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 8-12 ore. Starea de echilibru a concentrațiilor plasmatice este atinsă în 5 zile de tratament. Activitatea farmacologică este atribuită moleculei parentale. Principali metaboliți identificați în circulație nu au activitate COX-1 sau COX-2 detectabilă.

Metabolizarea celecoxibului este mediată în principal prin intermediul citocromului P450 CYP2C9. Trei metaboliți, inactivi ca inhibitori de COX-1 sau COX-2, au fost identificați în plasmă, de exemplu un alcool primar, corespunzător acidului carboxilic și glucuronidului său conjugat. Activitatea citocromului P450 CYP2C9 este redusă la subiecții cu polimorfism genetic care duce la scăderea activității enzimatică, cum ar fi cele homozigote pentru polimorfismul CYP2C9\*3.

Într-un studiu farmacocinetic cu celecoxib 200 mg administrat o dată pe zi la voluntari sănătoși, cu genotip fie CYP2C9 \*1/\*1, CYP2C9 \*1/\*3 sau CYP2C9 \*3/\*3, medianele C<sub>max</sub> și ASC 0-24 ale celecoxibului timp de 7 zile au fost de aproximativ 4 ori și, respectiv, de 7 ori, la subiecții cu genotip CYP2C9 \*3/\*3, comparativ cu alte genotipuri. În trei studii separate cu doză unică, care au inclus un număr total de 5 subiecți cu genotip CYP2C9 \*3/\*3, ASC 0-24 pentru doză unică a crescut de aproximativ 3 ori față de ceea ce comparată a metabolizatorilor normali. Se estimează că frecvența de apariție a genotipului homozigot \*3/\*3 este de 0,3-1,0% între diferite grupuri etnice. Celecoxib trebuie administrat cu precauție pacienților care sunt cunoscuți sau suspecți a fi metabolizatori lenți ai CYP2C9, pe baza antecedentelor/experienței cu alte substraturi ale CYP2C9 (vezi pct. 4.2).

Nu a fost găsită o diferență semnificativă statistic a parametrilor farmacocinetici ai celecoxibului între populații afro-americane și cauzaziene. Concentrația plasmatică de celecoxib este crescută cu aproximativ 100% la femeile vârstnice (> 65 ani).

Comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală, pacienții cu insuficiență hepatică ușoară prezintă o creștere medie de 53% a  $C_{max}$  și de 26% a ASC pentru celecoxib. Când a fost administrată o doză de 200 mg pe zi, valorile corespunzătoare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată au fost de 41% și, respectiv, 146%. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, capacitatea metabolică a fost bine corelată cu valorile albuminei. La pacienții cu PAF și cu insuficiență hepatică moderată (albumina serică de 25-35 g/l), doza zilnică recomandată de celecoxib trebuie redusă cu 50%.

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (albumina serică < 25 g/l) nu au fost studiați și, de aceea, utilizarea celecoxibului la acești pacienți este contraindicată.

Farmacocinetica celecoxibului la pacienții cu insuficiență renală nu a fost studiată, dar este puțin probabil să fie modificată din moment ce medicamentul este eliminat în principal prin metabolizare hepatică. Deoarece există experiență limitată cu privire la utilizarea celecoxibului la pacienți cu insuficiență renală, o atenție deosebită trebuie acordată acestor pacienți. Insuficiența renală severă constituie o contraindicație pentru utilizarea celecoxibului.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile convenționale de toxicitate embrio-fetală au evidențiat apariția dependentă de doză a herniei diafragmatice la feții de șobolan și malformații cardiovasculare la feții de iepure, în cazul expunerii sistemice la o concentrație de 3 ori mai mare (la șobolan) și de 2 ori mai mare (la iepure) decât valorile obținute cu doza zilnică recomandată la om (800 mg). Hernia diafragmatică a fost, de asemenea, constatată în timpul unui studiu de toxicitate peri- și postnatală efectuat la șobolani care au fost expuși la medicament în timpul perioadei de organogeneză. În acest ultim studiu, pentru cea mai mică concentrație sistemică care a determinat apariția anomaliei la un singur animal, intervalul relativ de siguranță a fost estimat la de 2 ori doza zilnică recomandată la om (800 mg).

La animale, expunerea la celecoxib în timpul fazelor precoce ale embriogenezei a determinat pierderea sarcinii înainte și după nidare. Aceste efecte sunt probabil consecințe ale inhibării sintezei de prostaglandine.

La șobolani, celecoxib a fost excretat în lapte. În cadrul unui studiu peri- și postnatal la șobolani, s-a observat apariția efectelor toxice la nou-născuți.

Într-un studiu de toxicitate cu durată de 2 ani efectuat cu șobolani de sex masculin tratați cu doze mari a fost observată creșterea frecvenței trombozei la nivelul glandei medulosuprarenale.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulelor:

lactoză monohidrat  
laurilsulfat de sodiu  
povidonă K30  
croscarmeloză sodică  
stearat de magneziu.

Învelișul capsulelor conține:

gelatină  
dioxid de titan (E171).

Cerneala de imprimare conține:  
shellac  
propilenglicol  
oxid de fier (E172)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PVC clar sau opac/Aclar/folie de aluminiu.  
Cutii cu 10 sau 60 capsule.  
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Marea Britanie

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/259/001-004

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

17 octombrie 2003/17 Octombrie 2008

## **10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Onsenal capsule 400 mg

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține 400 mg celecoxib.

Excipienți: lactoză monohidrat 99,6 mg Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule.

Capsule albe, opace, cu două dungii verzi, inscripționate cu 7767 și 400.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Onsenal este indicat pentru reducerea numărului de polipi adenomatoși intestinali în polipoza adenomatoasă familială (PAF), ca adjuvant al tratamentului chirurgical și apoi în timpul supravegherii endoscopice (vezi pct. 4.4).

Efectul reducerii polipilor exercitat de Onsenal asupra riscului apariției cancerului intestinal nu a fost demonstrat (vezi pct. 4.4 și 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Doza orală recomandată este de o capsulă de 400 mg de două ori pe zi, luate în timpul meselor (vezi pct. 5.2). Tratamentul medical standard, aplicat pacienților cu PAF, trebuie continuat și în timpul tratamentului cu celecoxib. Doza zilnică maximă recomandată este de 800 mg.

*Insuficiența hepatică:* La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (albumina serică între 25-35 g/l), doza zilnică recomandată de celecoxib trebuie redusă cu 50% (vezi pct. 4.3 și 5.2). O atenție deosebită trebuie acordată acestor pacienți, deoarece nu există experiență privind administrarea unor doze mai mari de 200 mg la această grupă de pacienți.

*Insuficiența renală:* Experiența privind administrarea de celecoxib la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată este limitată, de aceea acești pacienți trebuie tratați cu prudență (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

*Copii și adolescenți:* Experiența cu celecoxib la pacienții cu PAF cu vârsta sub 18 ani este limitată la un singur studiu pilot într-o populație foarte mică, în care pacienții au fost tratați cu celecoxib în doze de până la 16 mg/kg și zi, ceea ce corespunde la doza recomandată pentru adulții cu PAF de 800 mg pe zi (vezi pct. 5.1).

*Pacienți metabolizatori lenți ai CYP2C9:* La pacienții care sunt cunoscuți sau suspecți a fi metabolizatori lenți ai CYP2C9 pe baza genotipului sau antecedentelor/experienței cu alte substraturi ale CYP2C9, celecoxib trebuie administrat cu prudență, întrucât riscul reacțiilor adverse în funcție de doza este crescut.

Pacienții cu alela CYP2C9\*3, și, în mod particular, cei cu genotip homozigot CYP2C9\*3\*3, pot fi expuși la doze de celecoxib mai mari decât cele pentru care siguranța a fost studiată în studiile clinice. Ca urmare, riscul de expunere crescută la celecoxib la metabolizatorii lenți trebuie avut în vedere



când se tratează pacienții cu PAF. Trebuie luată în considerare inițierea tratamentului cu o doză redusă (vezi pct. 5.2).

*Vârstnici.* Doza pentru pacienții vârstnici cu PAF nu a fost stabilită. O atenție specială trebuie acordată acestor pacienți (vezi pct. 5.2).

### 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 6.1).
- Hipersensibilitate cunoscută la sulfonamide.
- Ulcer peptic activ sau hemoragie gastro-intestinală.
- Pacienții cu antecedente de astm bronșic, rinite acute, polipi nazali, edem angioneurotic, urticarie sau alte reacții de tip alergic declanșate de administrarea de acid acetilsalicilic sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi de COX-2 (ciclooxigenază-2).
- Sarcina și femeile cu potențial fertil în absența utilizării unei metode contraceptive eficiente (vezi pct. 4.5, 4.6 și 5.3).
- Alăptarea (vezi pct. 4.6 și 5.3).
- Insuficiența hepatică severă (albumină serică < 25 g/l sau scor Child-Pugh ≥ 10) (Clasă C).
- Pacienți cu insuficiență renală cu clearance al creatininei estimat a fi < 30 ml/min.
- Boli inflamatorii intestinale.
- Insuficiența cardiacă congestivă (NYHA II-IV).
- Cardiopatie ischemică, arteriopatii periferice și/sau boli cerebrovasculare confirmate.

### 4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul PAF cu celecoxib a fost studiat pe o perioadă de până la 6 luni, nefiind demonstrată reducerea riscului cancerului gastro-intestinal sau al altor forme de cancer, și nici diminuarea necesității tratamentului chirurgical. De aceea, tratamentul standard al pacienților cu PAF nu trebuie modificat în cazul administrării concomitente de celecoxib. În mod particular, nu trebuie redusă frecvența examinărilor endoscopice de rutină și nici nu trebuie întârziată intervenția chirurgicală a pacienților cu PAF.

#### *Tulburări gastro-intestinale*

La pacienții tratați cu celecoxib, au fost constatate complicații la nivelul tractului gastro-intestinal superior (perforații, ulcere sau hemoragii), uneori letale.

Se recomandă prudență în cazul tratării pacienților cu risc de complicații gastro-intestinale la tratamentul cu AINS: persoane vârstnice, pacienți tratați concomitent cu orice alt AINS sau acid acetilsalicilic sau pacienți cu antecedente gastro-intestinale, cum sunt ulcerele și hemoragiile gastro-intestinale.

În cazul tratamentului cu celecoxib concomitent cu acidul acetilsalicilic (chiar și la doze mici), există o creștere suplimentară a riscului de apariție a reacțiilor adverse gastro-intestinale (ulcere gastro-intestinale sau alte complicații gastro-intestinale). În studiile clinice, nu a fost demonstrată pe termen lung o diferență semnificativă în profilul de siguranță gastro-intestinală între inhibitori selectivi ai COX-2 + acid acetilsalicilic comparativ cu AINS + acid acetilsalicilic (vezi pct. 5.1). Utilizarea concomitentă de celecoxib și un AINS altul decât acidul acetilsalicilic trebuie evitată.

Pacienții cu PAF având o anastomoză ileo-rectală sau o anastomoză ileo-anală pot dezvolta ulcere la nivelul anastomozei. Dacă apare ulcer anastomotic, pacienții nu trebuie să primească concomitent tratament cu medicamente anticoagulante sau acid acetilsalicilic.

### *Tulburări hematologice și limfatice/Tulburări cardiovasculare.*

În cadrul unui studiu clinic pe termen lung controlat cu placebo, la subiecții cu polipi adenomatoși sporadici tratați cu celecoxib în doze de 200 mg de două ori pe zi și 400 mg de două ori pe zi s-a raportat un număr crescut de evenimente cardiovasculare grave, mai ales infarct miocardic, comparativ cu grupul tratat cu placebo (vezi pct. 5.1).

Având în vedere că riscurile cardiovasculare ale celecoxib au crescut la doza de 400 mg de două ori pe zi în studiul APC (vezi pct. 5.1), răspunsul pacienților cu PAF la celecoxib trebuie reevaluat periodic pentru a se evita expunerea inutilă a pacienților cu PAF la care celecoxib nu este eficace (vezi pct. 4.2, 4.3, 4.8 și 5.1).

Pacienții cu factori de risc semnificativi pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat) trebuie tratați cu celecoxib numai după o evaluare medicală atentă (vezi pct. 5.1).

Inhibitorii selectivi de COX-2 nu pot substitui acidul acetilsalicilic în profilaxia bolilor cardiovasculare tromboembolice, deoarece nu au proprietăți antiplachetare. De aceea, tratamentul antiplachetar nu trebuie întrerupt (vezi pct. 5.1).

Asemenea altor medicamente care inhibă sinteza prostaglandinelor, și în cazul pacienților tratați cu celecoxib s-au observat retenție lichidiană și edeme. De aceea, celecoxibul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă, disfuncție ventriculară stângă sau hipertensiune arterială, precum și la pacienții cu edeme pre-existente determinate de orice cauză, deoarece inhibarea prostaglandinelor poate determina deteriorarea funcției renale și retenție de lichide. O atenție deosebită trebuie acordată pacienților care urmează tratament cu diuretice sau pacienților care prezintă risc de hipovolemie.

Similar tuturor AINS, celecoxib poate duce la debutul unei noi hipertensiuni arteriale sau la agravarea hipertensiunii arteriale pre-existente, contribuind astfel la creșterea incidenței evenimentelor cardiovasculare. De aceea, tensiunea arterială trebuie monitorizată îndeaproape pe durata inițierii tratamentului cu celecoxib și pe parcursul tratamentului.

În cazul pacienților vârstnici aflați în tratament pentru disfuncție cardiacă ușoară sau moderată, este necesară supraveghere medicală specială și monitorizare. Existența unei alterări a funcției renale sau hepatice, și în special a unei disfuncții cardiace, este mai probabilă la pacienții vârstnici și astfel o supraveghere medicală corespunzătoare trebuie menținută.

### *Tulburări renale și hepatice.*

AINS, inclusiv celecoxib, pot produce toxicitate renală. Studiile clinice cu celecoxib au arătat efecte renale similare cu cele observate la comparatorul AINS. Pacienții cu cel mai mare risc de toxicitate renală sunt cei cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă, disfuncție hepatică, precum și persoanele vârstnice. Acești pacienți trebuie atent monitorizați în timpul tratamentului cu celecoxib.

Deoarece experiența cu celecoxib la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică ușoară sau moderată este limitată, acești pacienți trebuie tratați cu prudență (vezi pct. 4.2. și 5.2.).

Dacă la acești pacienți apar semne de agravare a simptomelor clinice specifice, trebuie luate măsuri adecvate, inclusiv întreruperea tratamentului cu celecoxib, dacă este necesar.

### *Reacții cutanate*

Reacții cutanate grave, unele dintre ele având evoluție letală, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, au fost raportate foarte rar în asociere cu tratamentul cu celecoxib (vezi pct. 4.8). Riscul acestor reacții pare cel mai mare la începutul tratamentului, debutul reacției fiind, în majoritatea situațiilor în prima lună de tratament. La pacienții tratați cu celecoxib au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave (anafilaxie și angioedem) (vezi pct. 4.8). Pacienții cu antecedente de alergii la sulfonamide sau orice alt medicament alergizant pot prezenta un

risc mai mare de apariție a reacțiilor cutanate grave sau a celor de hipersensibilitate (vezi pct. 4.3). La apariția primelor semne de erupție cutanată, leziune mucoasă sau orice alt semn de hipersensibilitate, tratamentul cu celecoxib trebuie întrerupt.

*Altele.*

Pacienții cunoscuți a fi metabolizatori lenți ai CYP2C9 trebuie tratați cu prudență (vezi pct. 5.2).

Celecoxibul poate masca febra și alte semne de inflamație.

La pacienții aflați sub tratament concomitent cu warfarină, au fost raportate evenimente hemoragice grave. Se recomandă prudență în cazul tratamentului concomitent cu celecoxib și warfarină sau alte anticoagulante orale (vezi pct. 4.5).

Onsenal capsule 400 mg conține lactoză (99,6 mg). Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### *Interacțiuni farmacodinamice*

Majoritatea studiilor privind interacțiunile au fost efectuate cu celecoxib în doze de 200 mg, administrat de 2 ori pe zi (de exemplu dozele utilizate pentru osteoartrită/poliartrită reumatoidă). Nu poate fi exclus un efect mai pronunțat în cazul utilizării de celecoxib în doze de 400 mg de două ori pe zi.

Activitatea anticoagulantă trebuie monitorizată la pacienții care urmează tratament cu warfarină sau alte anticoagulante, în special în primele zile sau după ajustarea dozelor de celecoxib, deoarece acești pacienți prezintă un risc crescut de complicații hemoragice. La pacienții tratați cu anticoagulante orale, timpul de protrombină (INR) trebuie monitorizat cu atenție. În cazul pacienților cu artrită (în special vârstnici) care primesc celecoxib concomitent cu warfarină, au fost raportate hemoragii asociate cu creșteri ale timpului de protrombină, unele dintre ele cu evoluție letală (vezi pct. 4.4).

AINS pot diminua efectul medicamentelor diuretice și al antihipertensive. Asemenea AINS, în cazul administrării concomitente de medicamente inhibitoare ale enzimei de conversie (IEC) a angiotensinei sau de antagoniști ai receptorilor pentru enzima de conversie a angiotensinei II cu AINS, inclusiv celecoxib, poate crește riscul de insuficiență renală acută, de obicei reversibilă, la pacienți cu funcția renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau vârstnici). De aceea, aceste asocieri medicamentoase trebuie administrate cu prudență, mai ales la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați în mod adecvat și trebuie avută în vedere monitorizarea funcției renale la inițierea terapiei concomitente, precum și periodic, după inițiere.

Într-un studiu clinic de 28 de zile la pacienți cu hipertensiune arterială de gradul I și II controlată cu lisinopril, administrarea de celecoxib 200 mg de două ori pe zi nu a determinat creșteri semnificative din punct de vedere clinic, comparativ cu placebo, ale tensiunii arteriale sistolice sau diastolice zilnice medii, determinate prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale pe 24 de ore. Printre pacienții tratați cu celecoxib 200 mg de două ori pe zi, 48% dintre aceștia au fost considerați ca non-responsivi la lisinopril la vizita medicală finală (definiți fie prin tensiunea arterială diastolică la manșetă > 90 mmHg, fie prin creșterea tensiunii arteriale diastolice la manșetă > 10%, comparativ cu valoarea inițială), comparativ cu 27% din pacienții tratați cu placebo; această diferență a fost semnificativă statistic.

S-a sugerat că administrarea concomitentă de AINS și derivați de ciclosporină D sau tacrolimus crește efectele nefrotoxice exercitate de ciclosporină sau tacrolimus. De aceea, în cazul administrării de celecoxib cu oricare dintre aceste medicamente, funcția renală trebuie monitorizată.

Celecoxib poate fi utilizat concomitent cu doze mici de acid acetilsalicilic, însă nu poate fi considerat un substituent al acidului acetilsalicilic în cadrul profilaxiei cardiovasculare. Asemenea celorlalte AINS, există un risc crescut de apariție a ulcerelor gastro-intestinale sau a altor complicații gastro-intestinale în cazul tratamentului concomitent cu acid acetilsalicilic (chiar și în doze mici), față de monoterapia cu celecoxib.

#### *Interacțiuni farmacocinetice*

##### *Efecte ale celecoxibului asupra altor medicamente*

Celecoxibul este un inhibitor slab al citocromului CYP2D6. În timpul tratamentului cu celecoxib, concentrațiile plasmatice medii ale dextrometorfanului, substrat al CYP2D6, au crescut cu aproximativ 136%. Concentrațiile plasmatice ale medicamentelor care reprezintă un substrat pentru această enzimă, pot fi crescute atunci când celecoxibul este utilizat concomitent. Exemple de medicamente metabolizate de către CYP2D6 sunt antidepressivul triciclic și inhibitorii selectivi ai receptorilor serotoninergici, neurolepticele, antiaritmicele, etc. Dozajul ajustat individual al substraturilor CYP2D6 cu doze adaptate fiecărui pacient, poate fi redus la nevoie la începutul tratamentului cu celecoxib sau crescut la sfârșitul tratamentului cu celecoxib.

Studii *in vitro* au arătat că celecoxibul este susceptibil să inhibe metabolismul catalizat de CYP2C19. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestei observații *in vitro*. Exemple de medicamente metabolizate de CYP2C19 sunt diazepam, citalopram și imipramină.

Într-un studiu de interacțiune, celecoxib nu a avut niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii contraceptivelor orale (1 mg noretisteron/35 micrograme etinilestradiol).

Celecoxib nu afectează semnificativ clinic farmacocinetica tolbutamidei (substrat CYP2C9) sau glibenclamidei.

La pacienții cu artrită reumatoidă, celecoxib nu a avut niciun efect semnificativ din punct de vedere statistic asupra farmacocineticii (clearance-ul plasmatic sau renal) metotrexatului (în doze reumatologice). Cu toate acestea, trebuie luată în considerare monitorizarea adecvată privind toxicitatea legată de metotrexat atunci când se asociază aceste două medicamente.

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă de celecoxib 200 mg de 2 ori pe zi și litiu 450 mg de 2 ori pe zi, a determinat o creștere medie de 16% a  $C_{max}$  și de 18% a ASC pentru litiu. De aceea, pacienții tratați cu litiu trebuie atent monitorizați atunci când se începe sau se întrerupe tratamentul cu celecoxib.

##### *Efecte ale altor medicamente asupra celecoxibului*

La subiecții care sunt metabolizatori lenți ai CYP2C9 și care au demonstrat expunere sistemică crescută la celecoxib, tratamentul concomitent cu inhibitorii de CYP2C9 (de exemplu fluconazol, amiodaronă) poate determina creșteri suplimentare ale expunerii la celecoxib. Astfel de asocieri trebuie evitate la subiecții cunoscuți a fi metabolizatori lenți ai CYP2C9 (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Deoarece este metabolizat predominant de CYP2C9, celecoxibul trebuie utilizat la jumătate din doza recomandată în cazul pacienților tratați cu fluconazol. Utilizarea concomitentă a unei doze unice de celecoxib de 200 mg și de fluconazol 200 mg o dată pe zi, un inhibitor puternic al CYP2C9, a determinat o creștere medie de 60% a  $C_{max}$  și de 130% a ASC a celecoxibului (studii asemănătoare nu au fost efectuate cu amiodaronă sau alți inhibitorii cunoscuți ai CYP2C9. Utilizarea concomitentă a inductorilor CYP2C9 cum sunt rifampicina, carbamazepina și barbituricele, poate determina reducerea concentrațiilor plasmatice ale celecoxibului.

#### 4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice privind expunerea gravidelor la celecoxib. Studiile realizate la animale (șobolani și iepuri) au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 4.3 și 5.3). Riscul potențial la om, nu este cunoscut. Asemenea altor medicamente care inhibă sinteza de prostaglandine, celecoxibul poate determina inerție uterină și închiderea prematură a canalului arterial în cursul ultimului trimestru de sarcină.

Celecoxibul este contraindicat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil în absența utilizării unei contracepții eficiente (vezi pct. 4.3).

Dacă o pacientă rămâne gravidă în timpul tratamentului cu celecoxib, acesta trebuie întrerupt.

Celecoxibul se excretă în laptele femelelor de șobolan, atingând concentrații similare celor din plasmă. Administrarea de celecoxib la un număr redus de femei care alăptează a demonstrat un foarte mic pasaj de celecoxib în laptele matern. Femeile care utilizează celecoxib nu trebuie să alăpteze la sân.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii pentru a determina efectele celecoxibului asupra capacității de a conduce mașini sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții care prezintă amețeli, vertij sau somnolență în timpul tratamentului cu celecoxib nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate pe aparate, sisteme și organe și clasificate după frecvență în Tabelul 1, reflectând date din următoarele surse:

- Reacțiile adverse raportate la pacienții cu osteoartrită și la pacienții cu artrită reumatoidă, ratele de incidență mai mari de 0,01% și mai mari decât cele raportate pentru placebo pe parcursul a 12 studii clinice placebo și/sau activ controlate cu durată de până la 12 săptămâni, cu doze zilnice de celecoxib de 100 mg până la 800 mg. În studiile suplimentare, folosind AINS non-selective drept comparatori, aproximativ 7400 de pacienți cu artrită au fost tratați cu celecoxib în doze zilnice de până la 800 mg, incluzând aproximativ 2300 de pacienți tratați timp de 1 an sau mai mult. Reacțiile adverse observate la administrarea de celecoxib în aceste studii suplimentare au fost în concordanță cu cele ale pacienților cu osteoartrită și artrită reumatoidă enumerate în Tabelul 1.
- Reacțiile adverse raportate spontan după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate într-o perioadă de timp în care au fost tratați cu celecoxib estimat > 70 de milioane de pacienți (doze, durată și indicații diferite). Deoarece nu toate reacțiile adverse ale medicamentelor sunt raportate la DAPP și incluse în baza de date de siguranță, frecvențele acestor reacții nu pot fi corect determinate.

TABELUL 1	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută (Experiența după punerea pe piață) <sup>1</sup>
<b>Infecții și infestări</b>	Sinuzită, infecții ale tractului respirator superior, infecții ale tractului urinar			

<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>		Anemie	Leucopenie, trombocitopenie	Pancitopenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Agravarea alergiei			Reacții alergice grave, șoc anafilactic, anafilaxie
<b>Tulburări psihice</b>	Insomnie	Anxietate, depresie, oboseală	Confuzie	Halucinații
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Hiperpotasemie		
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Amețeli, hipertonie	Parestezii, somnolență	Ataxie, disgeuzie	Cefalee, agravarea epilepsiei, meningită aseptică, ageuzie, anosmie, hemoragie intracraniană letală
<b>Tulburări oculare</b>		Vedere încetșoșată		Conjunctivită, hemoragie oculară, ocluzia arterei sau venei retiniene
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>		Tinitus		Diminuarea auzului
<b>Tulburări cardiace</b>		Insuficiență cardiacă, palpitații, tahicardie	Infarct miocardic <sup>2</sup>	Aritmie
<b>Tulburări vasculare</b>		Hipertensiune arterială, agravarea hipertensiunii arteriale		Bufeuri, vasculită, embolism pulmonar
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Faringită, rinită, tuse	Dispnee		Bronhospasm
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Durere abdominală, diaree, dispepsie, flatulență	Constipație, eructații, gastrită, stomatită, vărsături, agravarea inflamației gastro-intestinale	Ulcere duodenale, gastrice, esofagiene, intestinale și ale colonului; disfagie, perforații intestinale; esofagită, melenă; pancreatită	Greață, pancreatită acută, hemoragie gastro-intestinală, colită/gravarea colitei
<b>Tulburări hepatobiliare</b>		Disfuncții hepatice, creșterea TGO și TGP	Creșterea enzimelor hepatice	Hepatită, insuficiență hepatică, icter

<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Erupții cutanate, prurit	Urticarie	Alopecie, fotosensibilitate	Echimoze, erupție buloasă, dermatite exfoliative, eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, angioedem
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Crampe la nivelul membrelor inferioare		Artralгии, miozită
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		Creșterea creatininemiei, creșterea concentrației plasmatice a ureei		Insuficiență renală acută, nefrită interstițială, hiponatremie
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</b>				Tulburări menstruale
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Simptome asemănătoare gripei, edeme periferice/retenție hidro-salină			Durere toracică
<p><sup>1.</sup> Reacțiile adverse spontane au fost raportate bazei de date pentru supravegherea siguranței pe o perioadă de timp în care un număr estimat la &gt; 70 de milioane de pacienți au fost tratați cu celecoxib (doze, durată și indicații diferite). Prin urmare, frecvența acestor reacții adverse nu poate fi determinată cu acuratețe. Reacțiile adverse enumerate la pacienți după punerea pe piață a medicamentului sunt doar cele care nu au fost deja enumerate în studiile clinice la pacienții cu artrită (Tabelul 1) sau în studiile clinice pentru profilaxia polipilor colorectali (Tabelul 2).</p> <p><sup>2.</sup> Într-o analiză combinată a 20 de studii clinice placebo-controlate cu durată mai mare de 2 săptămâni și până la 1 an la pacienți cu osteoartrită și artrită reumatoidă, creșterea incidenței infarctului miocardic la pacienții tratați cu celecoxib 200 sau 400 mg pe zi comparativ cu placebo a fost de 0,7 evenimente la 1000 de pacienți (rare) și nu au fost creșteri ale incidenței accidentelor vasculare cerebrale.</p>				

Reacțiile adverse suplimentare clasificate pe aparate, sisteme și organe și ierarhizate în funcție de frecvență în Tabelul 2 au fost raportate la rate de incidență mai mari decât cu placebo pentru subiecții tratați cu celecoxib 400 mg până la 800 mg pe zi, în studii pe termen lung de prevenire a polipilor, cu durată de până la 3 ani (studiile APC și PreSAP; vezi pct. 5.1, Siguranța cardiovasculară: Studii pe termen lung implicând subiecți cu polipi adenomatoși sporadici).

TABELUL 2	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și 1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și 1/100)
<b>Infecții și infestări</b>		Infecții ale urechii, infecții fungice (infecțiile fungice au fost în principal n-on-sistemic)	Infecții cu helicobacter, herpes zoster, erizipel, plăgi infectate, infecții gingivale, labirintită, infecții bacteriene
<b>Tumori</b>			Lipom
<b>Tulburări psihice</b>			Tulburări de somn

<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>			Infarct cerebral
<b>Tulburări oculare</b>			Corp flotant în vitros; hemoragii conjunctivale
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>			Hipoacuzie
<b>Tulburări cardiace</b>		Angina pectorală; infarct miocardic	Angină instabilă, incompetența valvei aortice, ateroscleroză coronariană, bradicardie sinusală, hipertrofie ventriculară
<b>Tulburări vasculare</b>	Hipertensiune arterială*		Tromboza venoasă profundă; hematoame
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		Dispnee	Disfonie
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Diaree *	Greută, boală de reflux gastro-esofagian, diverticul, vărsături,* disfagie, sindromul colonului iritabil	Hemoragie hemoroidală, peristaltism accelerat, ulceratii la nivelul cavității bucale, stomatită
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			Dermatită alergică
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Spasme musculare	Chisturi
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		Nefrolitiază, creșterea creatininemiei	Nicturie
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>		Hiperplazie benignă de prostată, prostatită, creșterea antigenului specific de prostată	Hemoragie vaginală, mastodinie, dismenoree, chist ovarian, simptome de menopauză
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Edem	
<b>Investigații diagnostice</b>		Creșterea în greutate	Creșterea concentrațiilor sangvine ale: potasiului, sodiului, hemoglobinei. Scăderea concentrațiilor sangvine ale: hematocritului, testosteronului
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>			Fractura piciorului, fractură membrului inferior, epicondilită, ruptură de tendon, fractură



\* Hipertensiunea arterială, vărsăturile și diareea sunt incluse în Tabelul 2 deoarece acestea au fost raportate mai frecvent în aceste studii cu o durată de 3 ani, spre deosebire de Tabelul 1 care include reacțiile adverse din studii clinice cu durată de 12 săptămâni.

În datele finale (determinate) ale studiului APC, la pacienții tratați cu celecoxib 800 mg pe zi, timp de până la 3 ani, rata în exces comparativ cu placebo au fost de 11 de evenimente la 1000 de pacienți pentru infarctul miocardic (frecvente); și de 5 evenimente la 1000 de pacienți pentru accidentul vascular cerebral (mai puțin frecvente; tipuri de accident vascular cerebral nediferențiate)

#### 4.9 Supradozaj

Nu există experiență clinică cu privire la supradozaj în studiile clinice. Doze unice de până la 1200 mg și doze multiple de până la 1200 mg de două ori pe zi au fost administrate la subiecții sănătoși timp de 9 zile fără a se înregistra reacții adverse semnificative clinic. În cazul unui eventual supradozaj, este necesar un tratament medical de susținere adecvat, de exemplu evacuarea conținutului gastric, supravegherea clinică și, dacă este necesar, instituirea tratamentului simptomatic. Este puțin probabil ca dializa să fie un mijloc eficient de eliminare a medicamentului, datorită legării sale de proteinele plasmatică într-un procent mare.

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: antineoplazice, cod ATC: L01XX33

Celecoxibul este un derivat pirazolic, substituent diaril, similar din punct de vedere chimic cu alte sulfonamide (de exemplu tiazidele, furosemidul), dar diferit de sulfonamidele arilaminice (de exemplu sulfametoxazolul și alte antibiotice sulfonamidice).

Celecoxibul este un inhibitor selectiv al ciclooxigenazei 2 (COX-2) activ pe cale orală. La voluntarii sănătoși, la dozele terapeutice de 400 mg de două ori pe zi utilizate pentru tratamentul PAF nu a fost observată o inhibare semnificativă statistic a COX-1 (evaluată prin inhibarea ex-vivo a formării tromboxanului B<sub>2</sub>[TxB<sub>2</sub>]).

Ciclooxigenaza este responsabilă de sinteza prostaglandinelor. Au fost identificate două forme izomere, COX-1 și COX-2. S-a demonstrat că izoforma COX-2 a enzimei este indusă de stimulii proinflamatori și este considerată ca fiind cu precădere responsabilă de sinteza mediatorilor prostaglandinici ai durerii, inflamației și reacției febrile. Valorile crescute ale COX-2 sunt întâlnite în numeroase leziuni pre-maligne (cum este polipoza adenomatoasă colorectală) și în cancerul epitelial. Polipoza adenomatoasă familială (PAF) este o boală genetică rezultată ca urmare a alterării genetice autozomal dominante a unei gene supresoare a tumorilor, gena APC (*adenomatous polyposis coli*). Polipii care au suferit mutații ale genei APC exprimă în exces COX-2 și netratați continuă să se formeze și să se dezvolte în colon sau rect cu un risc de evoluție spre cancer colorectal de 100%. COX-2 este probabil implicată și în ovulație, nidare și închiderea canalului arterial, reglarea funcției renale și a unor funcții ale sistemului nervos central (inducerea febrei, percepția durerii și funcții cognitive). Ea poate avea un rol în procesul de vindecare a ulcerului. COX-2 a fost identificată la om în țesuturile din jurul ulcerelor gastrice, dar implicarea sa în vindecarea ulcerelor nu a fost stabilită.

Diferențele, în ceea ce privește activitatea antiplachetară, dintre anumite AINS inhibitoare ale COX-1 și inhibitori selectivi ai COX-2 pot avea implicații clinice la pacienții cu risc de apariție a reacțiilor tromboembolice. Inhibitorii selectivi ai COX-2 diminuează formarea prostaciclinelor sistemice (și, posibil și endoteliale), fără afectarea tromboxanului plachetar.

Un efect dependent de doză asupra formării de TxB<sub>2</sub> a fost observat după doze mari de celecoxib. Cu toate acestea, la subiecți sănătoși, în studii mici cu doze multiple, administrarea a 600 mg de celecoxib

de două ori pe zi nu a avut efect asupra agregării plachetare și a timpului de sângerare, comparativ cu placebo.

S-a demonstrat experimental că mecanismul/mecanismele de acțiune prin care celecoxibul determină moartea tumorii, poate avea legătură cu inducerea apoptozei și inhibarea angiogenezei. Inhibarea COX-2 poate avea consecințe asupra viabilității tumorii fără nici o legătură cu inflamația.

Celecoxibul inhibă formarea tumorilor în modelele preclinice de cancer de colon care supraexprimă COX-2, induse chimic (model șobolan AOM) sau prin mutație genetică (model șoarece MIN).

S-a arătat că celecoxibul reduce numărul și dimensiunea polipilor adenomatoși colorectali. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a fost efectuat la 83 de pacienți cu PAF. Populația studiată a inclus 58 de pacienți care au suferit anterior colectomie parțială sau totală și 25 de pacienți cu colon intact. 13 pacienți aveau un fenotip atenuat pentru PAF. Reducerea medie a numărului de polipi colorectali după 6 luni de tratament a fost de 28% (DS ± 24%) pentru celecoxib administrat în doză de 400 mg de două ori pe zi, ceea ce a fost superior din punct de vedere statistic față de placebo (o medie de 5%, DS ± 16%). O reducere notabilă a ariei adenomatoase duodenale a fost observată comparativ cu placebo (14,5% celecoxib 400 mg de două ori pe zi versus 1,4% placebo), dar această observație nu a fost semnificativă statistic.

*Studiu pilot la pacienții cu PAF juvenilă:* Un total de 18 copii cu vârsta cuprinsă între 10 și 14 ani, care au genotip sau fenotip pozitiv la PAF au fost tratați cu celecoxib 4 mg/kg și zi (4 pacienți, comparativ cu 2 pacienți tratați cu placebo), celecoxib 8 mg/kg și zi (4 pacienți, comparativ cu 2 pacienți tratați cu placebo) sau cu celecoxib 16 mg/kg și zi (4 pacienți, comparativ cu 2 pacienți tratați cu placebo). Rezultatele au demonstrat o scădere semnificativă statistic a numărului de polipi la toate grupurile de pacienți tratați cu celecoxib comparativ cu grupurile de pacienți tratate cu placebo. Cea mai mare scădere a fost observată la pacienții tratați cu celecoxib 16 mg/kg și zi, ceea ce corespunde dozei de 800 mg pe zi recomandată adulților cu PAF. Datele de siguranță au fost analizate în detaliu de către un Comitet de monitorizare a datelor de siguranță, care a ajuns la concluzia că celecoxib 16 mg/kg și zi a fost o doză sigură pentru a recomanda alte studii la pacienții cu PAF juvenilă.

Toxicitatea cardiovasculară pe termen lung, la copiii expuși la celecoxib, nu a fost evaluată și nu se cunoaște dacă riscul pe termen lung poate fi similar cu cel observat la adulții expuși la celecoxib sau la alți COX-2 selectivi și AINS non-selective (vezi pct. 4.4; efecte cardiovasculare).

*Siguranța cardiovasculară - Studii pe termen lung implicând subiecți cu polipi adenomatoși sporadici:* au fost efectuate două studii cu celecoxib care au inclus subiecți cu polipi adenomatoși sporadici, cum sunt studiul APC (Adenoma Prevention with Celecoxib), precum și studiul PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). În studiul APC a existat o creștere legată de doză a criteriului final compus privind decesul cardiovascular, infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral (determinat) cu celecoxib comparativ cu placebo, administrate pe parcursul a 3 ani de tratament. Studiul PreSAP nu a demonstrat o creștere semnificativă statistic a riscului pentru același criteriu final compus.

În cadrul studiului APC, riscurile relative comparativ cu placebo pentru un criteriu final compus (determinat) de deces cardiovascular, infarct miocardic sau accident vascular cerebral, a fost de 3,4 (ÎI95% 1,4 - 8,5) pentru celecoxib 400 mg de două ori pe zi și de 2,8 (ÎI95% 1,1 - 7,2) pentru celecoxib 200 mg de două ori pe zi. Ratele cumulative pentru acest criteriu final compus după 3 ani au fost de 3,0% (20/671 subiecți) și respectiv de 2,5% (17/685 subiecți), comparativ cu 0,9% (6/679 subiecți) pentru placebo. Creșterile observate în ambele grupuri cu celecoxib, comparativ cu placebo, s-au datorat în principal unei creșteri a incidenței infarctului miocardic.

În studiul PreSAP, riscul relativ comparativ cu placebo pentru același criteriu final compus (determinat) a fost de 1,2 (ÎI95% 0,6 - 2,4) cu celecoxib 400 mg o dată pe zi, comparativ cu placebo. Ratele cumulative pentru acest criteriu final compus după 3 ani au fost de 2,3% (21/933 subiecți) și,

respectiv, de 1,9% (12/628 subiecți). Incidența infarctului miocardic (determinat) a fost de 1,0% (9/933 subiecți) cu celecoxib 400 mg o dată pe zi și de 0,6% (4/628 subiecți) cu placebo.

Datele de la un al treilea studiu de lungă durată, ADAPT (Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), nu indică o creștere semnificativă a riscului cardiovascular cu celecoxib 200 mg de două ori pe zi comparativ cu placebo. Riscul relativ comparativ cu placebo pentru un criteriu final compus similar (deces CV, IM, accident vascular cerebral) a fost de 1,14 (Î95% 0,61 - 2,12) cu celecoxib 200 mg de două ori pe zi. Incidența infarctului de miocard a fost de 1,1% (8/717 pacienți) cu celecoxib 200 mg de două ori pe zi și de 1,2% (13/1070 pacienți) cu placebo.

De asemenea, datele din analiza globală a studiilor clinice randomizate controlate sugerează că riscul cardiovascular poate fi asociat cu utilizarea de celecoxib comparativ cu placebo, cu dovezi ale diferenței de risc, în funcție de doza de celecoxib.

Acest medicament a fost autorizat în "Condiții excepționale".

Aceasta înseamnă că datorită rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agencia Europeană a Medicamentului (EMA) va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Celecoxibul este bine absorbit, atingând concentrațiile plasmatice maxime după aproximativ 2-3 ore. Administrarea în timpul meselor (mese cu un conținut bogat în grăsimi) întârzie absorbția cu aproximativ 1 oră, dar crește absorbția totală (ASC) cu 10-20%.

Celecoxibul este în principal eliminat prin metabolizare. Mai puțin de 1% din doză este eliminat în urină sub formă neschimbată. Expunerea la celecoxib poate varia în jurul valorii de 10, în funcție de individ. La doze terapeutice, celecoxibul are un profil farmacocinetic independent de timp și de doză. Legarea de proteinele plasmatice este în jur de 97% la concentrații plasmatice terapeutice; celecoxibul nu se leagă preferențial de eritrocite. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 8-12 ore. Starea de echilibru a concentrațiilor plasmatice este atinsă în 5 zile de tratament. Activitatea farmacologică este atribuită moleculei parentale. Principalii metaboliți identificați în circulație nu au activitate COX-1 sau COX-2 detectabilă.

Metabolizarea celecoxibului este mediată în principal prin intermediul citocromului P450 CYP2C9. Trei metaboliți, inactivi ca inhibitori de COX-1 sau COX-2, au fost identificați în plasmă, de exemplu un alcool primar, corespunzător acidului carboxilic și glucuronidului său conjugat. Activitatea citocromului P450 CYP2C9 este redusă la subiecții cu polimorfism genetic care duce la scăderea activității enzimatice, cum ar fi cele homozigote pentru polimorfismul CYP2C9\*3.

Într-un studiu farmacocinetic cu celecoxib 200 mg administrat o dată pe zi la voluntari sănătoși, cu genotip fie CYP2C9 \*1/\*1, CYP2C9 \*1/\*3 sau CYP2C9 \*3/\*3, medianele C<sub>max</sub> și ASC 0-24 ale celecoxibului timp de 7 zile au fost de aproximativ 4 ori și, respectiv, de 7 ori, la subiecții cu genotip CYP2C9 \*3/\*3, comparativ cu alte genotipuri. În trei studii separate cu doză unică, care au inclus un număr total de 5 subiecți cu genotip CYP2C9 \*3/\*3, ASC 0-24 pentru doza unică a crescut de aproximativ 3 ori față de ceea ce comparată a metabolizatorilor normali. Se estimează că frecvența de apariție a genotipului homozigot \*3/\*3 este de 0,3-1,0% între diferite grupuri etnice.

Celecoxib trebuie administrat cu precauție pacienților care sunt cunoscuți sau suspecți a fi metabolizatori lenți ai CYP2C9, pe baza antecedentelor/experienței cu alte substraturi ale CYP2C9 (vezi pct. 4.2).

Nu a fost găsită o diferență semnificativă statistic a parametrilor farmacocinetici ai celecoxibului între populații afro-americane și cauziene. Concentrația plasmatică de celecoxib este crescută cu aproximativ 100% la femeile vârstnice (> 65 ani).

Comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală, pacienții cu insuficiență hepatică ușoară prezintă o creștere medie de 53% a  $C_{max}$  și de 26% a ASC pentru celecoxib. Când a fost administrată o doză de 200 mg pe zi, valorile corespunzătoare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată au fost de 41% și, respectiv, 146%. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, capacitatea metabolică a fost bine corelată cu valorile albuminei. La pacienții cu PAF și cu insuficiență hepatică moderată (albumina serică de 25-35 g/l), doza zilnică recomandată de celecoxib trebuie redusă cu 50%.

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (albumina serică < 25 g/l) nu au fost studiați și, de aceea, utilizarea celecoxibului la acești pacienți este contraindicată.

Farmacocinetica celecoxibului la pacienții cu insuficiență renală nu a fost studiată, dar este puțin probabil să fie modificată din moment ce medicamentul este eliminat în principal prin metabolizare hepatică. Deoarece există experiență limitată cu privire la utilizarea celecoxibului la pacienți cu insuficiență renală, o atenție deosebită trebuie acordată acestor pacienți. Insuficiența renală severă constituie o contraindicație pentru utilizarea celecoxibului.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile convenționale de toxicitate embrio-fetală au evidențiat apariția dependentă de doză a herniei diafragmatice la feții de șobolan și malformații cardiovasculare la feții de iepure, în cazul expunerii sistemice la o concentrație de 3 ori mai mare (la șobolan) și de 2 ori mai mare (la iepure) decât valorile obținute cu doza zilnică recomandată la om (800 mg). Hernia diafragmatică a fost, de asemenea, constatată în timpul unui studiu de toxicitate peri- și postnatală efectuat la șobolani care au fost expuși la medicament în timpul perioadei de organogeneză. În acest ultim studiu, pentru cea mai mică concentrație sistemică care a determinat apariția anomaliei la un singur animal, intervalul relativ de siguranță a fost estimat la de 2 ori doza zilnică recomandată la om (800 mg).

La animale, expunerea la celecoxib în timpul fazelor precoce ale embriogenezei a determinat pierderea sarcinii înainte și după nidare. Aceste efecte sunt probabil consecințe ale inhibării sintezei de prostaglandine.

La șobolani, celecoxib a fost excretat în lapte. În cadrul unui studiu peri- și postnatal la șobolani, s-a observat apariția efectelor toxice la nou-născuți.

Într-un studiu de toxicitate cu durată de 2 ani efectuat cu șobolani de sex masculin tratați cu doze mari a fost observată creșterea frecvenței trombozei la nivelul glandei medulosuprarenale.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulelor:

lactoză monohidrat  
laurilsulfat de sodiu  
povidonă K30  
croscarmeloză sodică  
stearat de magneziu.

Învelișul capsulelor conține:

gelatină  
dioxid de titan (E171).

Cerneala de imprimare conține:  
shellac  
propilenglicol  
oxid de fier (E172)  
Brilliant Blue FCF E133.

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PVC opac/Aclar/folie de aluminiu.

Cutii cu 10 sau 60 capsule

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Marea Britanie

## **8. NUMĂRUL(LE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/259/005-006

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

17 octombrie 2003/17 Octombrie 2008

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

**ANEXA II**

- A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE  
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ**
- C. OBLIGAȚIILE SPECIFICE CARE TREBUIE  
ÎNDEPLINITE DE CĂTRE DEȚINĂTORUL  
AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

**B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

- **ALTE CONDIȚII**

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să se asigure că sistemul de farmacovigilență, așa cum este descris în versiunea 2.0 prezentată în Modulul 1.8.1. al Cererii de autorizare de punere pe piață, există și este funcțional înainte de și pe perioada punerii pe piață a medicamentului.

Planul de management al riscului

DAPP se angajează să realizeze studiile și activitățile de farmacovigilență suplimentare descrise în Planul de farmacovigilență, așa cum a fost stabilit în versiunea din 28 februarie 2005 a Planului de management al riscului (PMR) prezentat în Modulul 1.8.2. al Cererii de autorizare de punere pe piață, precum și orice actualizări ulterioare ale PMR, stabilite de către CHMP.

Conform recomandărilor CHMP privind sistemele de management al riscului pentru medicamentele de uz uman, un PMR actualizat trebuie depus în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, trebuie furnizat un PMR actualizat:

- când sunt primite noi informații care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activității de reducere la minimum a riscului
- în decurs de 60 de zile de la atingerea unui reper important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)
- la cererea EMA

RPAS

DAPP va continua să depună anual Rapoarte Periodice Actualizate privind Siguranța (RPAS-uri).

**C. OBLIGAȚIILE SPECIFICE CARE TREBUIE ÎNDEPLINITE DE CĂTRE DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să finalizeze următorul program de studii în intervalul de timp specificat; rezultatele acestuia vor reprezenta baza reevaluării anuale a raportului beneficiu/risc.

### Aspecte clinice

Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață s-a angajat anterior să efectueze un “Studiu clinic de fază III controlat placebo, cu celecoxib, la pacienți cu polipoză adenomatoasă familială și genotip pozitiv” (studiul CHIP – A3191193) pentru a genera date suplimentare de eficacitate și siguranță.

DAPP va depune un raport intermediar al studiului CHIP, incluzând o actualizare a datelor de siguranță, la a 8-a reevaluare anuală și va depune un raport complet al studiului încheiat, atunci când acesta va fi disponibil. Raportul privind progresele înregistrate va include documentația completă a eforturilor pentru a atinge obiectivul de recrutare anual: este așteptată o creștere a numărului la 30 pacienți/an.

Produsul medicinal nu mai este autorizat



Produsul medicinal numai este autorizat

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR SAU, ÎN CAZUL ÎN CARE NU EXISTĂ AMBALAJ SECUNDAR, PE AMBALAJUL PRIMAR**

Cutie - 200 mg capsule (blister clar, opac)

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Onsenal capsule 200 mg  
Celecoxib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține celecoxib 200 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Lactoză.  
Pentru informații suplimentare, citiți prospectul.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTA(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Marea Britanie

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/259/001, 002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Seria

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Onsenal 200 mg

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR SAU, ÎN CAZUL ÎN CARE NU EXISTĂ AMBALAJ SECUNDAR, PE AMBALAJUL PRIMAR**

Cutie – 200 mg capsule (blister clar, opac)

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Onsenal capsule 200 mg  
Celecoxib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține celecoxib 200 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Lactoză.  
Pentru informații suplimentare, citiți prospectul.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALȚĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Marea Britanie

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/259/003, 004

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Seria {numărul}

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Onsenal 200 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Onsenal capsule 200 mg  
Celecoxib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Limited.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Seria

**5. ALTE INFORMAȚII**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR SAU, ÎN CAZUL ÎN CARE NU EXISTĂ AMBALAJ SECUNDAR, PE AMBALAJUL PRIMAR**

Cutie - 400 mg capsule

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Onsenal capsule 400 mg  
Celecoxib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține celecoxib 400 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Lactoză.  
Pentru informații suplimentare, citiți prospectul.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTA(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Marea Britanie

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/259/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Seria

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Onsenal 400 mg

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR SAU, ÎN CAZUL ÎN CARE NU EXISTĂ AMBALAJ SECUNDAR, PE AMBALAJUL PRIMAR**

Cutie - 400 mg capsule

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Onsenal capsule 400 mg  
Celecoxib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține celecoxib 400 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Lactoză.  
Pentru informații suplimentare, citiți prospectul.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTA(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Limited Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Marea Britanie

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/259/006

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Seria

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Onsenal 400 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Onsenal capsule 400 mg  
Celecoxib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Seria

**5. ALTE INFORMAȚII**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**B. PROSPECTUL**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

## PROSPECT : INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

### Onsenal 200 mg capsule celecoxib

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **În acest prospect găsiți:**

1. Ce este Onsenal și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Onsenal
3. Cum să luați Onsenal
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Onsenal
6. Informații suplimentare

#### **1. CE ESTE ONSENAL ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ**

Onsenal aparține grupului de medicamente numite inhibitori de ciclooxigenază-2 (COX-2). Ciclooxigenaza-2 este o enzimă care crește la locul inflamației și în celulele cu creștere anormală. Onsenal acționează prin inhibarea COX-2, la care aceste celulele aflate în faza de diviziune sunt sensibile. În consecință, celulele mor.

Onsenal este utilizat pentru a reduce numărul polipilor gastro-intestinali din polipoza adenomatoasă familială (PAF). PAF este o afecțiune ereditară în cadrul căreia rectul și colonul sunt acoperite de numeroși polipi care pot dezvolta cancer colorectal. Onsenal trebuie utilizat în același timp cu tratamentul standard pentru PAF, adică cu tratamentul chirurgical și cu supravegherea endoscopică.

#### **2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI ONSENAL**

##### **Nu luați ONSENAL**

- dacă ați avut o reacție alergică la oricare dintre componentele din Onsenal
- dacă ați avut vreodată o reacție alergică la o clasă de medicamente denumite „sulfonamide”. Acestea includ anumite antibiotice (Bactrim și Septra care sunt combinații de sulfametoxazol și trimetoprim) utilizate în tratamentul infecțiilor.
- dacă aveți ulcer gastric sau duodenal sau aveți sângerări la nivelul stomacului sau intestinelor
- dacă după ce ați luat acid acetilsalicilic sau alte medicamente antiinflamatoare ați avut vreodată polipi nazali sau congestie nazală severă, sau orice reacție alergică constând în erupții cutanate, tumefieri, dificultăți de respirație sau respirație șuierătoare
- dacă sunteți femeie cu potențial fertil, cu excepția cazului în care folosiți o metodă contraceptivă eficientă
- dacă alăptați
- dacă aveți o boală inflamatorie a intestinului gros (rectocolită ulcero-hemoragică) sau a tractului intestinal (boală Crohn)
- dacă aveți boli hepatice severe
- dacă aveți boli renale severe
- dacă aveți insuficiență cardiacă, o boală cardiacă sau/și o boală cerebrovasculară confirmată, de exemplu dacă ați avut un atac de cord, un accident vascular cerebral, un accident ischemic

cerebral tranzitor sau blocaj al vaselor de sânge de la nivelul inimii sau creierului sau o operație de bypass pentru rezolvarea acestor blocaje; sau dacă aveți sau ați avut probleme cu circulația sanguină (arteriopatie periferică), sau dacă ați suferit o operație pe arterele membrelor inferioare

### **Aveți grijă deosebită când luați ONSENAL.**

În cazul anumitor persoane este nevoie ca medicul să ia măsuri speciale la administrarea Onsenal.

Înainte de a lua Onsenal, asigurați-vă că medicul dumneavoastră știe:

- dacă aveți boli care pot crește riscurile bolii de inimă, cum sunt hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, colesterolul mărit sau fumatul, discutați cu medicul dumneavoastră dacă puteți lua Onsenal
- dacă ați avut vreodată ulcer gastric sau duodenal (intestinal) sau sângerări la nivelul stomacului sau intestinelor
- dacă inima, ficatul sau rinichii dumneavoastră nu funcționează bine, medicul dumneavoastră poate dori să vă consulte periodic
- dacă aveți acumulare de lichide în corp (cum ar fi glezne sau picioare umflate)
- dacă sunteți deshidratat, de exemplu datorită vărsăturilor sau diareei, sau dacă luați medicamente diuretice (pentru a favoriza eliminarea apei prin urină)
- dacă ați avut o reacție alergică gravă sau o reacție adversă gravă la nivelul pielii la orice medicament
- dacă luați acid acetilsalicilic
- dacă luați medicamente anticoagulante
- dacă aveți intoleranță la anumite zaharuri
- dacă sunteți tratat pentru o infecție, deoarece Onsenal poate masca febra, care este semn de infecție
- dacă aveți vârsta peste 65 de ani, medicul dumneavoastră poate dori să vă consulte periodic

Similar altor medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS; de exemplu ibuprofen sau diclofenac), acest medicament poate duce la creșterea presiunii sanguine și de aceea, medicul dumneavoastră vă poate solicita monitorizarea regulată a presiunii dumneavoastră sanguine.

### **Folosirea altor medicamente:**

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală .

Înainte de a lua Onsenal, asigurați-vă că medicul dumneavoastră știe că luați:

- Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau antagoniști ai receptorilor pentru angiotensina II (medicamente utilizate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale și al insuficienței cardiace)
- Acid acetilsalicilic sau alte antiinflamatoare
- Ciclosporină sau tacrolimus (utilizate pentru supresia sistemului imunitar, de exemplu după transplant)
- Dextrometorfan (utilizat ca antitusiv)
- Diuretice (utilizate pentru eliminarea apei din organism)
- Fluconazol (utilizat pentru tratarea infecțiilor cu fungi)
- Litiu (utilizat pentru tratarea depresiei)
- Rifampicină (utilizată pentru tratarea infecțiilor bacteriene)
- Warfarină (utilizată pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge) sau alte anticoagulante
- Alte medicamente pentru tratarea depresiei, tulburărilor de somn, hipertensiunii arteriale sau a bătăilor neregulate ale inimii
- Neuroleptice (utilizate pentru tratarea unor boli mentale)
- Metotrexat (utilizat pentru tratarea artritei reumatoide, psoriazisului și leucemiei)
- Carbamazepină (utilizată pentru tratarea epilepsiei/crizelor convulsive și a unor tulburări de somn)
- Barbiturice (utilizate pentru tratarea epilepsiei/crizelor convulsive și a unor forme de durere sau tulburări de somn)

Onsenal poate fi luat cu doze mici de acid acetilsalicilic (aspirină). Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua aceste două medicamente împreună.

#### **Folosirea ONSENAL cu alimente și băuturi**

Puteți lua Onsenal cu sau fără alimente.

#### **Sarcina și alăptarea**

Nu luați Onsenal dacă sunteți gravidă sau este posibil să deveniți gravidă.

Nu luați Onsenal dacă alăptați.

#### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor:**

Dacă aveți o stare de amețală sau de oboseală după ce ați luat Onsenal, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje până când nu vă simțiți din nou bine.

#### **Informații importante privind unele componente ale Onsenal:**

Onsenal conține lactoză (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la anumite zaharuri, contactați medicul dumneavoastră înainte să luați acest medicament.

### **3. CUM SĂ LUAȚI ONSENAL**

Luați întotdeauna Onsenal exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Doza uzuală este de 400 mg de două ori pe zi. Veți lua în mod uzual 2 capsule a 200 mg, de două ori pe zi.

Doza zilnică maximă recomandată este de 800 mg.

#### **Dacă luați mai mult decât trebuie din ONSENAL:**

Dacă ați luat accidental prea multe capsule, informați medicul dumneavoastră sau farmacistul cât mai curând posibil.

#### **Dacă uitați să luați ONSENAL:**

Nu luați o doză dublă pentru a compensa dozele uitate.

### **4. REACȚII ADVERSE POSIBILE**

Ca toate medicamentele, ONSENAL poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **Reacțiile adverse enumerate mai jos au fost observate la pacienții cu artrită care au luat medicamente conținând aceeași substanță activă cu cea din Onsenal:**

##### ***Nu mai luați capsulele și spuneți imediat medicului dumneavoastră***

- Dacă aveți o reacție alergică manifestată prin erupții la nivelul pielii, umflături ale feței, respirație șuierătoare sau dificilă
- Dacă aveți probleme cardiace cum ar fi durere în piept
- Dacă aveți insuficiență hepatică (simptomele pot include greață (senzație de rău), diaree, icter (manifestat prin colorarea în galben a pielii sau a albului ochilor))
- Dacă aveți vezicule la nivelul pielii sau pielea începe să se descuameze



- Dacă aveți durere severă la nivelul stomacului sau oricare semn de sângerare la nivelul stomacului sau intestinului, manifestate prin scaune de culoare neagră sau cu pete de sânge sau prin vărsături care conțin sânge

**Reacțiile adverse frecvente care pot apărea la mai mult de 1 persoană din 100, sunt enumerate mai jos:**

- Acumulare de lichide în organism cu umflarea gleznelor, picioarelor și/sau mâinilor
- Infecții urinare
- Sinuzite (inflamarea sinusurilor, infecția sinusurilor, sinusuri blocate sau dureroase), nas înfundat sau secreție nazală abundentă, dureri în gât, tuse, răceli, simptome asemănătoare gripei
- Amețeli, tulburări de somn
- Dureri de stomac, diaree, indigestie, balonare
- Erupții cutanate, senzație de mâncărime
- Rigiditate musculară
- Agravarea unor alergii existente

**Reacțiile adverse mai puțin frecvente, care pot apărea la mai mult de 1 persoană din 1000 sunt enumerate mai jos:**

- Insuficiență cardiacă, palpitații (perceperea bătăilor inimii), accelerarea bătăilor inimii
- Agravarea hipertensiunii arteriale deja existentă
- Anormalități ale valorilor testelor hepatice sanguine
- Anormalități ale valorilor testelor renale sanguine
- Anemie (modificări ale globulelor roșii din sânge care poate determina oboseală sau dificultăți în respirație)
- Anxietate, depresie, oboseală, somnolență, senzația de furnicături (pișcături și înțepături)
- Valori crescute ale potasiului în testele sanguine (poate determina greață (senzație de rău), oboseală, slăbiciune musculară sau palpitații)
- Afectarea vederii sau vedere încețoșată, țiuit în urechi, ulcerații și dureri la nivelul gurii
- Constipație, eructație, inflamarea stomacului (indigestie, dureri ale stomacului sau vărsături), agravarea unei inflamații a stomacului sau intestinului)
- Crampe la nivelul picioarelor
- Erupții cutanate pruriginoase (urticarie)

**Reacțiile adverse rare care pot apărea la mai mult de 1 persoană din 10000, sunt enumerate mai jos:**

- Ulcere (sângerări) ale stomacului, esofagului sau intestinelor; sau ruptura intestinului (poate determina dureri ale stomacului, febră, greață, vărsături, blocaj intestinal), scaune negre sau închise la culoare, inflamarea esofagului (poate determina dificultăți la înghițire), inflamarea pancreasului (poate determina dureri ale stomacului)
- Reducerea numărului celulelor albe din sânge (care ajută la protecția organismului față de infecții) și plachetelor sanguine (risc crescut de sângerare sau învinețire)
- Coordonare dificilă a mișcărilor musculare
- Stare de confuzie, modificări ale gustului
- Sensibilitate crescută la lumina soarelui
- Căderea părului

**Reacții suplimentare au fost raportate din utilizarea actuală a substanței active din Onsenal (în experiența după punerea pe piață). Frecvența acestor reacții este dificil de determinat dar în general sunt considerate a fi foarte rare (pot apărea la mai puțin de 1 persoană din 10000)**

- Sângerări la nivelul creierului, producând moartea
- Reacții alergice grave (incluzând șocul anafilactic, potențial letal) care poate determina erupții la nivelul pielii, umflarea feței, buzelor, gurii, limbii și gâtului, respirație șuierătoare sau dificilă; dificultăți de înghițire
- Sângerări ale stomacului sau intestinului (pot determina scaune sau vărsături cu sânge), inflamarea intestinului sau colonului, inflamarea pancreasului, greață (stare de rău)
- Afecțiuni grave la nivelul pielii cum ar fi sindrom Stevens-Johnson, dermatită exfoliativă și necroză epidermică toxică (poate determina erupție la nivelul pielii, apariția de vezicule sau descumarea pielii)
- Insuficiență hepatică, afectare hepatică și inflamarea hepatică severă (uneori letală sau necesitând transplant hepatic). Simptomele pot include greața (senzație de rău), diaree, icter, colorarea în galben a pielii sau a albului ochilor, urină închisă la culoare, scaun decolorat, sângerare ușoară, senzația de mîncărime sau frisoane
- Probleme renale (posibilă insuficiență renală, inflamarea rinichilor)
- Cheag de sânge în vasele de sânge de la nivelul plămânilor. Simptomele pot include lipsă de aer brusc apărută, dureri cu caracter de înțepătură când respirați, sau colaps
- Bătăi neregulate ale inimii
- Meningită (inflamarea membranei care învelește creierul și măduva spinării)
- Halucinații
- Agravarea epilepsiei (posibil crize mai frecvente și/sau severe)
- Vase sanguine inflamate (pot determina febră, dureri, pete vinetii pe piele)
- Blocarea unei artere sau vene de la nivelul ochiului ducând la pierderea parțială sau totală a vederii, conjunctivite, infecția ochiului (ochi roz), sângerări la nivelul ochiului
- Reducere a numărului globulelor roșii și albe și a plachetelor sanguine (poate determina oboseală, învinețire ușoară, sângerări nazale frecvente și risc crescut de infecții)
- Durere în piept
- Modificări ale mirosului
- Pete pe piele (învinețire), dureri și slăbiciuni musculare, dureri la nivelul încheieturilor
- Tulburări ale ciclului menstrual
- Dureri de cap, bufeuri
- Valori scăzute ale sodiului în testele sanguine (pot determina pierderea apetitului, dureri de cap, greață (stare de rău), crampe musculare și slăbiciune)

**În studiile clinice în care Onsenal a fost luat timp de până la 3 ani pentru a preveni apariția spontană de polipi la nivelul colonului, următoarele reacții adverse suplimentare au fost observate (reacțiile adverse marcate cu un asterisc au fost mai frecvente în aceste studii decât în studiile pentru artrita):**

**Reacții adverse foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 persoană din 10):**

- Hipertensiune arterială \*, diaree \*

**Frecvente**

- Probleme cardiace: atac de cord\*, angină (durere în piept)
- Probleme ale stomacului: greață, senzație de arsură în capul pieptului, diverticul (o problemă a stomacului sau intestinului care poate deveni dureroasă sau se poate infecta), vărsături\*, sindromul colonului iritabil (poate include dureri ale stomacului, diaree, indigestie, balonare)
- Pietre la rinichi (care pot determina dureri de stomac sau de spate, sânge în urină), dificultate la urinare, creșterea valorilor creatininei din sânge (test sanguin legat de funcționarea rinichilor)
- Respirație dificilă
- Spasme musculare
- Edem (acumularea apei în organism care poate determina umflarea)
- Prostată mărită sau inflamată, creșterea valorilor antigenului specific prostatei (test de laborator)
- Infecții de variate tipuri

- Creșterea în greutate

### **Mai puțin frecvente**

- Accident vascular cerebral
- Angină instabilă (dureri în piept), probleme cu valvele, ritmul inimii sau cu arterele coronare, sau inimă mărită
- Tromboză venoasă profundă (cheag de sânge de obicei la nivelul piciorului, care poate produce durere, umflarea sau înroșirea gambei sau probleme de respirație), învinețire
- Infecția stomacului (care poate cauza iritație și ulcere ale stomacului și intestinului), sângerări ale hemoroizilor, scaune frecvente, inflamația sau sângerarea gingiilor/ulcerații bucale
- Fracturi ale membrelor inferioare, ruptura sau inflamația tendonului
- Zona Zoster, infecții ale pielii, dermatite alergice (erupții cutanate uscate, cu senzație de mâncărime)
- Flocoane sau sângerări oculare cauzând vedere încețoșată sau tulburări de vedere, vertij cauzat de probleme la nivelul urechii interne, dificultăți de vorbire
- Tulburări de somn, urinare excesivă pe timpul nopții
- Lipoame în piele sau în alte locuri, chisturi ganglionare (umflarea nepericuloasă a articulațiilor și tendoanelor sau a zonei din jurul acestora, de la mână sau picior)
- Sângerări vaginale anormale sau intense, ciclul menstrual dureros, dureri la nivelul sânilor, chisturi ovariene, simptome de menopauză
- Varori crescute ale sodiului sau hemoglobinei și valori scăzute ale hematocritului sau testosteronului la rezultatele testelor sanguine
- Scăderea auzului
- Modificări ale numărului celulelor sângelui

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

## **5. CUM SE PĂSTREAZĂ ONSENAL**

A nu se lăsa la îndemâna sau la vederea copiilor.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A nu se utiliza după data de expirare inscripționată pe ambalajul de carton și pe blister. Dacă medicamentul dumneavoastră a depășit perioada de valabilitate, dați-l farmacistului dumneavoastră pentru a-l distruge în deplină siguranță.

## **6. INFORMAȚII SUPPLEMENTARE**

### **Ce conține ONSENAL:**

- Substanța activă este celecoxib
- Celelalte componente sunt: gelatină, lactoză monohidrat, laurilsulfat de sodiu, povidonă K30, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu și agentul de colorare dioxid de titan E171.
- Cerneala de imprimare conține, de asemenea, shellac, propilenglicol și oxid de fer E172.

### **Cum arată ONSENAL și conținutul ambalajului**

Capsulele de culoare albă sunt inscripționate cu cerneală aurie «7767» și «200». Onsenal este ambalat în blistere și este disponibil în cutii cu 10 sau 60 de capsule.

## Deținătorul autorizației de punere pe piață

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Marea Britanie

## Producător

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Heinrich-Mach-Strasse 35  
89257 Illertissen  
Germania

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

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

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

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

**Nederland**  
Pfizer BV  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Deutschland**  
Pfizer GmbH  
Tel:  
+49 30 550055-51000

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

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

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

**Ελλάδα**  
Pfizer Hellas A.E.  
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

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

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel.: + 386 1 52 11 400

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Acest prospect a fost aprobat în**

Acest medicament a fost autorizat în “Condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că datorită rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest Prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Există, de asemenea, link-uri cu alte website-uri despre boli rare și tratamente.

## PROSPECT; INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

### Onsenal 400 mg capsule celecoxib

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **În acest prospect găsiți:**

1. Ce este Onsenal și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Onsenal
3. Cum să luați Onsenal
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Onsenal
6. Informații suplimentare

#### **1. CE ESTE ONSENAL ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ**

Onsenal aparține grupului de medicamente numite inhibitori de ciclooxigenază-2 (COX-2). Ciclooxigenaza-2 este o enzimă care crește la locul inflamației și în celulele cu creștere anormală. Onsenal acționează prin inhibarea COX-2, la care aceste celulele aflate în faza de diviziune sunt sensibile. În consecință celulele mor.

Onsenal este utilizat pentru a reduce numărul polipilor gastrointestinali din polipoza adenomatoasă familială (PAF). PAF este o afecțiune ereditară în cadrul căreia rectul și colonul sunt acoperite de numeroși polipi care pot dezvolta cancer colorectal. Onsenal trebuie utilizat în același timp cu tratamentul standard pentru PAF, adică cu tratamentul chirurgical și cu supravegherea endoscopică.

#### **2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI ONSENAL**

##### **Nu luați Onsenal**

- dacă ați avut o reacție alergică la oricare dintre componentele din Onsenal
- dacă ați avut vreodată o reacție alergică la o clasă de medicamente denumite „sulfonamide”. Acestea includ anumite antibiotice (Bactrim și Septra care sunt combinații de sulfametoxazol și trimetoprim) utilizate în tratamentul infecțiilor.
- dacă aveți ulcer gastric sau duodenal sau aveți sângerări la nivelul stomacului sau intestinelor
- dacă după ce ați luat acid acetilsalicilic sau alte medicamente antiinflamatoare ați avut vreodată polipi nazali sau congestie nazală severă, sau orice reacție alergică constând în erupții cutanate, tumefieri, dificultăți de respirație sau respirație șuierătoare
- dacă sunteți femeie cu potențial fertil, cu excepția cazului în care folosiți o metodă contraceptivă eficientă
- 
- dacă alăptați
- dacă aveți o boală inflamatorie a intestinului gros (rectocolită ulcero-hemoragică) sau a tractului intestinal (boală Crohn)
- dacă aveți boli hepatice severe
- dacă aveți boli renale severe

- dacă aveți insuficiență cardiacă, o boală cardiacă sau/și o boală cerebrovasculară confirmată, de exemplu dacă ați avut un atac de cord, un accident vascular cerebral, un accident ischemic cerebral tranzitor sau blocaj al vaselor de sânge de la nivelul inimii sau creierului sau o operație de bypass pentru rezolvarea acestor blocaje; sau dacă aveți sau ați avut probleme cu circulația sanguină (arteriopatie periferică), sau dacă ați suferit o operație pe arterele membrelor inferioare

#### **Aveți grijă deosebită când luați ONSENAL.**

În cazul anumitor persoane este nevoie ca medicul să ia măsuri speciale la administrarea Onsenal.

Înainte de a lua Onsenal, asigurați-vă că medicul dumneavoastră știe:

- dacă aveți boli care pot crește riscurile bolii de inimă, cum sunt hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, colesterolul mărit sau fumatul, discutați cu medicul dumneavoastră dacă puteți lua Onsenal
- dacă ați avut vreodată ulcer gastric sau duodenal (intestinal) sau sângerări la nivelul stomacului sau intestinelor
- dacă inima, ficatul sau rinichii dumneavoastră nu funcționează bine, medicul dumneavoastră poate dori să vă consulte periodic
- dacă aveți acumulare de lichide în corp (cum ar fi glezne sau picioare umflate)
- dacă sunteți deshidratat, de exemplu datorită vărsăturilor sau diareei, sau dacă luați medicamente diuretice (pentru a favoriza eliminarea apei prin urină)
- dacă ați avut o reacție alergică gravă sau o reacție adversă gravă la nivelul pielii la orice medicament
- dacă luați acid acetilsalicilic
- dacă luați medicamente anticoagulante
- dacă aveți intoleranță la anumite zaharuri
- dacă sunteți tratat pentru o infecție, deoarece Onsenal poate masca febra, care este semn de infecție
- dacă aveți vârsta peste 65 de ani, medicul dumneavoastră poate dori să vă consulte periodic

Similar altor medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS; de exemplu ibuprofen sau diclofenac), acest medicament poate duce la creșterea presiunii sanguine și de aceea, medicul dumneavoastră vă poate solicita monitorizarea regulată a presiunii dumneavoastră sanguine.

#### **Folosirea altor medicamente:**

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală .

Înainte de a lua Onsenal, asigurați-vă că medicul dumneavoastră știe că luați:

- Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau antagoniști ai receptorilor pentru angiotensina II (medicamente utilizate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale și al insuficienței cardiace)
- Acid acetilsalicilic sau alte antiinflamatoare
- Ciclosporină sau tacrolimus (utilizate pentru supresia sistemului imunitar, de exemplu după transplant)
- Dextrometorfan (utilizat ca antitusiv)
- Diuretice (utilizate pentru eliminarea apei din organism)
- Fluconazol (utilizat pentru tratarea infecțiilor cu fungi)
- Litiu (utilizat pentru tratarea depresiei)
- Rifampicină (utilizată pentru tratarea infecțiilor bacteriene)
- Warfarină (utilizată pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge) sau alte anticoagulante
- Alte medicamente pentru tratarea depresiei, tulburărilor de somn, hipertensiunii arteriale sau a bătăilor neregulate ale inimii
- Neuroleptice (utilizate pentru tratarea unor boli mentale)
- Metotrexat (utilizat pentru tratarea artritei reumatoide, psoriazisului și leucemiei)
- Carbamazepină (utilizată pentru tratarea epilepsiei/crizelor convulsive și a unor tulburări de somn)

- Barbiturice (utilizate pentru tratarea epilepsiei/crizelor convulsive și a unor tulburări de somn)

Onsenal poate fi luat cu doze mici de acid acetilsalicilic (aspirină). Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua aceste două medicamente împreună.

#### **Folosirea ONSENAL cu alimente și băuturi**

Puteți lua Onsenal cu sau fără alimente.

#### **Sarcina și alăptarea**

Nu luați Onsenal dacă sunteți gravidă sau este posibil să deveniți gravidă.

Nu luați Onsenal dacă alăptați.

#### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor:**

Dacă aveți o stare de amețală sau de oboseală după ce ați luat Onsenal, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje până când nu vă simțiți din nou bine.

#### **Informații importante privind unele componente ale Onsenal:**

Onsenal conține lactoză (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la anumite zaharuri, contactați medicul dumneavoastră înainte să luați acest medicament.

### **3. CUM SĂ LUAȚI ONSENAL**

Luați întotdeauna Onsenal exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Doza uzuală este de 400 mg de două ori pe zi. Veți lua în mod uzual 1 capsulă a 400 mg, de două ori pe zi.

Doza zilnică maximă recomandată este de 800 mg.

#### **Dacă luați mai mult decât trebuie din ONSENAL:**

Dacă ați luat accidental prea multe capsule, informați medicul dumneavoastră sau farmacistul cât mai curând posibil.

#### **Dacă uitați să luați ONSENAL:**

Nu luați o doză dublă pentru a compensa dozele uitate.

### **4. REACȚII ADVERSE POSIBILE**

Ca toate medicamentele, Onsenal poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **Reacțiile adverse enumerate mai jos au fost observate la pacienții cu artrită care au luat medicamente conținând aceeași substanță activă cu cea din Onsenal:**

##### ***Nu mai luați capsulele și spuneți imediat medicului dumneavoastră***

- Dacă aveți o reacție alergică manifestată prin erupții la nivelul pielii, umflături ale feței, respirație șuierătoare sau dificilă
- Dacă aveți probleme cardiace cum ar fi durere în piept
- Dacă aveți insuficiență hepatică (simptomele pot include greață (senzație de rău), diaree, icter (manifestat prin colorarea în galben a pielii sau a albului ochilor)
- Dacă aveți vezicule la nivelul pielii sau pielea începe să se descuameze



- Dacă aveți durere severă la nivelul stomacului sau oricare semn de sângerare la nivelul stomacului sau intestinului, manifestate prin scaune de culoare neagră sau cu pete de sânge sau prin vărsături care conțin sânge

**Reacțiile adverse frecvente care pot apărea la mai mult de 1 persoană din 100, sunt enumerate mai jos:**

- Acumulare de lichide în organism cu umflarea gleznelor, picioarelor și/sau mâinilor
- Infecții urinare
- Sinuzite (inflamarea sinusurilor, infecția sinusurilor, sinusuri blocate sau dureroase), nas înfundat sau secreție nazală abundentă, dureri în gât, tuse, răceli, simptome asemănătoare gripei
- Amețeli, tulburări de somn
- Dureri de stomac, diaree, indigestie, balonare
- Eruții cutanate, senzație de mâncărime
- Rigiditate musculară
- Agravarea unor alergii existente

**Reacțiile adverse mai puțin frecvente, care pot apărea la mai mult de 1 persoană din 1000 sunt enumerate mai jos:**

- Insuficiență cardiacă, palpitații (perceperea bătailor inimii), accelerarea bătailor inimii
- Agravarea hipertensiunii arteriale deja existentă
- Anormalități ale valorilor testelor hepatice sanguine
- Anormalități ale valorilor testelor renale sanguine
- Anemie (modificări ale globulelor roșii din sânge care poate determina oboseală sau dificultăți în respirație)
- Anxietate, depresie, oboseală, somnolență, senzația de furnicături (pișcăături și înțepături)
- Valori crescute ale potasiului în testele sanguine (poate determina greață (senzație de rău), oboseală, slăbiciune musculară sau palpitații)
- Afectarea vederii sau vedere încețoșată, țiuit în urechi, ulcerații și dureri la nivelul gurii
- Constipație, eructație, inflamarea stomacului (indigestie, dureri ale stomacului sau vărsături), agravarea unei inflamații a stomacului sau intestinului)
- Crampe la nivelul picioarelor
- Eruții cutanate pruriginoase (urticarie)

**Reacțiile adverse rare care pot apărea la mai mult de 1 persoană din 10000, sunt enumerate mai jos:**

- Ulcere (sângerări) ale stomacului, esofagului sau intestinelor; sau ruptura intestinului (poate determina dureri ale stomacului, febră, greață, vărsături, blocaj intestinal), scaune negre sau închise la culoare, inflamarea esofagului (poate determina dificultăți la înghițire), inflamarea pancreasului (poate determina dureri ale stomacului)
- Reducerea numărului celulelor albe din sânge (care ajută la protecția organismului față de infecții) și plachetelor sanguine (risc crescut de sângerare sau învinețire)
- Coordonare dificilă a mișcărilor musculare
- Stare de confuzie, modificări ale gustului
- Sensibilitate crescută la lumina soarelui
- Căderea părului

**Reacții suplimentare au fost raportate din utilizarea actuală a substanței active din Onsenal (în experiența după punerea pe piață). Frecvența acestor reacții este dificil de determinat dar în general sunt considerate a fi foarte rare (pot apărea la mai puțin de 1 persoană din 10000)**

- Sângerări la nivelul creierului, producând moartea
- Reacții alergice grave (incluzând șocul anafilactic, potențial letal) care poate determina erupții la nivelul pielii, umflarea feței, buzelor, gurii, limbii și gâtului, respirație șuierătoare sau dificilă; dificultăți de înghițire

- Sângerări ale stomacului sau intestinului (pot determina scaune sau vărsături cu sânge), inflamarea intestinului sau colonului, inflamarea pancreasului, greață (stare de rău)
- Afecțiuni grave la nivelul pielii cum ar fi sindrom Stevens-Johnson, dermatită exfoliativă și necroliză epidermică toxică (poate determina erupție la nivelul pielii, apariția de vezicule sau descuamarea pielii)
- Insuficiență hepatică, afectare hepatică și inflamarea hepatică severă (uneori letală sau necesitând transplant hepatic). Simptomele pot include greața (senzație de rău), diaree, icter, colorarea în galben a pielii sau a albului ochilor, urină închisă la culoare, scaun decolorat, sângerare ușoară, senzația de mîncărime sau frisoane
- Probleme renale (posibilă insuficiență renală, inflamarea rinichilor)
- Cheag de sânge în vasele de sânge de la nivelul plămânilor. Simptomele pot include lipsă de aer brusc apărută, dureri cu caracter de înțepătură când respirăți, sau colaps
- Bătăi neregulate ale inimii
- Meningită (inflamarea membranei care învelește creierul și măduva spinării)
- Halucinații
- Agravarea epilepsiei (posibil crize mai frecvente și/sau severe)
- Vase sanguine inflamate (pot determina febră, dureri, pete vineții pe piele)
- Blocarea unei artere sau vene de la nivelul ochiului ducând la pierderea parțială sau totală a vederii, conjunctivite, infecția ochiului (ochi roz), sângerări la nivelul ochiului
- reducere a numărului globulelor roșii și albe și a plachetelor sanguine (poate determina oboseală, învinetire ușoară, sângerări nazale frecvente și risc crescut de infecții)
- Durere în piept
- Modificări ale mirosului
- Pete pe piele (învinetire), dureri și slăbiciuni musculare, dureri la nivelul încheieturilor
- Tulburări ale ciclului menstrual
- Dureri de cap, bufeuri
- Valori scăzute ale sodiului în testele sanguine (pot determina pierderea apetitului, dureri de cap, greață (stare de rău), crampe musculare și slăbiciune)

**În studiile clinice în care Onsenal a fost luat timp de până la 3 ani pentru a preveni apariția spontană de polipi la nivelul colonului, următoarele reacții adverse suplimentare au fost observate (reacțiile adverse marcate cu un asterisc au fost mai frecvente în aceste studii decât în studiile pentru artrită):**

**Reacții adverse foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 persoană din 10):**

- Hipertensiune arterială \*, diaree\*

**Frecvente**

- Probleme cardiace: atac de cord\*, angină (durere în piept)
- Probleme ale stomacului: greață, senzație de arsură în capul pieptului, diverticul (o problemă a stomacului sau intestinului care poate deveni dureroasă sau se poate infecta), vărsături\*, sindromul colonului iritabil (poate include dureri ale stomacului, diaree, indigestie, balonare)
- Pietre la rinichi (care pot determina dureri de stomac sau de spate, sânge în urină), dificultate la urinare, creșterea valorilor creatininei din sânge (test sanguin legat de funcționarea rinichilor)
- Respirație dificilă
- Spasme musculare
- Edem (acumularea apei în organism care poate determina umflarea)
- Prostată mărită sau inflamată, creșterea valorilor antigenului specific prostatei (test de laborator)
- Infecții de variate tipuri
- Creșterea în greutate

**Mai puțin frecvente**

- Accident vascular cerebral
- Angină instabilă (dureri în piept), probleme cu valvele, ritmul inimii sau cu arterele coronare, sau inimă mărită

- Tromboză venoasă profundă (cheag de sânge de obicei la nivelul piciorului, care poate produce durere, umflarea sau înroșirea gambei sau probleme de respirație), învinețire
- Infecția stomacului (care poate cauza iritație și ulcere ale stomacului și intestinului), sângerări ale hemoroizilor, scaune frecvente, inflamarea sau sângerarea gingiilor/ulcerații bucale
- Fracturi ale membrelor inferioare, ruptura sau inflamația tendonului
- Zona Zoster, infecții ale pielii, dermatite alergice (erupții cutanate uscate, cu senzație de mâncărime)
- Flocoane sau sângerări oculare cauzând vedere încețoșată sau tulburări de vedere, vertij cauzat de probleme la nivelul urechii interne, dificultăți de vorbire
- Tulburări de somn, urinare excesivă pe timpul nopții
- Lipoame în piele sau în alte locuri, chisturi ganglionare (umflarea nepericuloasă a articulațiilor și tendoanelor sau a zonei din jurul acestora, de la mână sau picior)
- Sângerări vaginale anormale sau intense, ciclul menstrual dureros, dureri la nivelul sânilor, chisturi ovariene, simptome de menopauză
- Varori crescute ale sodiului sau hemoglobinei și valori scăzute ale hematocritului sau testosteronului la rezultatele testelor sanguine
- Scăderea auzului
- Modificări ale numărului celulelor sângelui

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

## 5. CUM SE PĂSTREAZĂ ONSENAL

A nu se lăsa la îndemâna sau la vederea copiilor.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A nu se utiliza după data de expirare inscripționată pe ambalajul de carton și pe blister. Dacă medicamentul dumneavoastră a depășit perioada de valabilitate, dați-l farmacistului dumneavoastră pentru a-l distruge în deplină siguranță.

## 6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

### Ce conține ONSENAL:

- Substanța activă este celecoxib
- Celelalte componente sunt: gelatină, lactoză monohidrat, laurilsulfat de sodiu, povidonă K30, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu și agentul de colorare dioxid de titan E171.
- Cerneala de imprimare conține de asemenea shellac, propilenglicol și oxid de fer E172, Brilliant Blue FCF E133

### Cum arată ONSENAL și conținutul ambalajului

Capsulele de culoare albă sunt inscripționate cu cerneală verde «7767» și «400». Onsenal este ambalat în blistere și este disponibil în cutii cu 10 sau 60 de capsule.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Marea Britanie

## Producător

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Heinrich-Mach-Strasse 35  
89257 Illertissen  
Germania

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

### Belgique / België / Belgien

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### България

Pfizer HCP Corporation  
Тел.: +359 2 970 4333

### Magyarország

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

### Česká republika

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

### Malta

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

### Danmark

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

### Nederland

Pfizer BV  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

### Deutschland

Pfizer GmbH  
Tel: +49 30 550055-51000.

### Norge

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

### Eesti

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

### Österreich

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

### Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.  
Τηλ: +30 210 67 85 800

### Polska

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

### España

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

### Portugal

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

### France

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

### România

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

### Ireland

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

### Slovenija

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

### Ísland

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

### Slovenská republika

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Acest prospect a fost aprobat în**

Acest medicament a fost autorizat în “Condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că datorită rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest Prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Există, de asemenea, link-uri cu alte website-uri despre boli rare și tratamente.

Produsul medicinal nu mai este autorizat