

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onsenal 200 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 200 mg de celecoxib.

Excipientes: lactose monohidratada 49,8 mg. Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsulas brancas opacas, com duas bandas douradas e com as inscrições 7767 e 200.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Onsenal está indicado para a redução do número de pólipos adenomatosos intestinais na polipose adenomatosa familiar (PAF), como um adjuvante da cirurgia e da vigilância endoscópica subsequente (ver secção 4.4).

Não foi demonstrado o efeito da redução do número de pólipos induzido pelo Onsenal sobre o risco de cancro intestinal (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

A dose oral recomendada é de duas cápsulas de 200 mg, duas vezes por dia, ingeridas com alimentos (ver secção 5.2).

Os cuidados médicos de rotina nos doentes com polipose adenomatosa familiar devem ser mantidos durante o tratamento com celecoxib. A dose máxima diária recomendada é 800 mg.

Compromisso hepático: Nos doentes com compromisso hepático moderado (albumina sérica 25-35 g/l), a dose diária recomendada de celecoxib deve ser reduzida em 50% (ver secções 4.3 e 5.2). Uma vez que não há experiência nestes doentes com doses superiores a 200 mg, estes devem ser tratados com precaução.

Compromisso renal: A experiência com celecoxib nos doentes com compromisso renal ligeira a moderado é limitada, por conseguinte estes doentes devem ser tratados com precaução (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Doentes pediátricos: A experiência com celecoxib em doentes com PAF com idade inferior a 18 anos é limitada a um único estudo piloto, com uma população muito reduzida, no qual os doentes eram tratados com doses diárias de celecoxib até 16 mg/kg, o que corresponde à dose de 800 mg diários recomendada para adultos com PAF (ver secção 5.1).

Metabolisadores fracos do CYP2C9: O celecoxib deve ser administrado com precaução em doentes que sejam ou se suspeite serem metabolisadores fracos do CYP2C9, com base no seu genótipo ou na sua história/experiência clínica com outros substratos do CYP2C9, uma vez que o risco de efeitos adversos dependentes da dose está aumentado.

Os doentes com o alelo CYP2C9*3 e, especialmente, os doentes com o genótipo homozigótico para o CYP2C9*3*3, podem ser expostos a níveis de celecoxib mais elevados do que aqueles para os quais a

segurança tem sido estudada em ensaios clínicos. Deste modo, o risco de exposição elevada ao celecoxib em metabolizadores fracos deve ser considerado com precaução, no tratamento de doentes PAF. Deve considerar-se iniciar o tratamento com uma dose reduzida (ver secção 5.2)

Idosos: Não foi estabelecida a dose para doentes idosos com polipose adenomatosa familiar. Deve-se ter especial precaução nestes doentes (ver secção 5.2).

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes (ver secção 6.1).
- Hipersensibilidade conhecida às sulfonamidas.
- Úlcera péptica activa ou hemorragia gastrointestinal (GI).
- Doentes com asma, rinite aguda, pólipos nasais, edema angioneurótico, urticária ou outras reacções do tipo alérgico após a administração de ácido acetilsalicílico ou de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), incluindo inibidores selectivos da COX-2 (ciclo-oxigenase-2).
- Gravidez e mulheres em risco de engravidar, excepto se utilizarem um método contraceptivo eficaz (ver secções 4.5, 4.6 e 5.3).
- Aleitamento (ver secções 4.6 e 5.3).
- Disfunção hepática grave (albumina sérica <25 g/l ou nível de Child-Pugh > 10) (Classe C).
- Doentes com compromisso renal, com depuração estimada da creatinina <30 ml/min.
- Doença inflamatória intestinal.
- Insuficiência cardíaca congestiva (NYHA II-IV).
- Doença isquémica cardíaca, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular estabelecidas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O tratamento da PAF com celecoxib foi estudado durante 6 meses e não foi demonstrada redução do risco de cancro gastrointestinal ou de outra forma de cancro ou da necessidade de cirurgia. Por conseguinte, os cuidados de rotina nos doentes com polipose adenomatosa familiar não devem ser alterados devido à administração concomitante do celecoxib. Nomeadamente, a frequência da vigilância endoscópica de rotina não deve diminuir e a cirurgia relacionada com a polipose adenomatosa familiar não deve ser adiada.

Doenças gastrointestinais

Em doentes tratados com celecoxib ocorreram complicações gastrointestinais no tracto superior [perfurações, úlceras ou hemorragias (PUHs)], algumas delas com resultados fatais. Aconselha-se precaução nos doentes com maior risco de desenvolverem complicações gastrointestinais com AINEs: idosos, doentes sob terapêutica concomitante com outros AINEs ou ácido acetilsalicílico, ou em doentes com história anterior de doença gastrointestinal como ulceração ou hemorragia gastrointestinal.

Existe um aumento adicional do risco de efeitos adversos gastrointestinais (úlceras gastrointestinais ou outras complicações gastrointestinais) quando o celecoxib é administrado concomitantemente com o ácido acetilsalicílico (mesmo em doses baixas). Em ensaios clínicos de longa duração não foi demonstrada uma diferença significativa na segurança gastrointestinal entre os inibidores selectivos da COX-2 + ácido acetilsalicílico vs AINEs + ácido acetilsalicílico (ver 5.1).

Deve ser evitada a utilização concomitante de celecoxib e um AINE que não seja o ácido acetilsalicílico.

Os doentes com polipose adenomatosa familiar que apresentem anastomose ileorrectal ou derivação por ileostomia podem desenvolver ulcerações anastomóticas. Caso exista uma úlcera anastomótica, os doentes não devem receber tratamento concomitante com anticoagulantes ou ácido acetilsalicílico.

Doenças do sangue e do sistema linfático/ Doenças cardiovasculares

Num ensaio clínico de longa duração controlado por placebo, realizado em indivíduos com pólipos adenomatosos esporádicos verificou-se que os indivíduos tratados com celecoxib na dose de 200 mg duas vezes por dia e 400 mg duas vezes por dia, apresentaram um aumento do número de acontecimentos cardiovasculares graves, principalmente enfarte do miocárdio, comparativamente ao placebo (ver 5.1).

Uma vez que o risco cardiovascular relacionado com a utilização de celecoxib aumentou com a dose de 400 mg duas vezes por dia, no ensaio Prevenção de Adenomas com celecoxib (APC) (secção 5.1), a resposta ao celecoxib dos doentes com PAF deve ser reexaminada periodicamente, de modo a evitar uma exposição desnecessária dos doentes com PAF para os quais o celecoxib não é efectivo (secções 4.2, 4.3, 4.8 e 5.1).

Os doentes com factores de risco significativos para a ocorrência de acontecimentos cardiovasculares (por exemplo hipertensão, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, hábitos tabágicos) só devem ser tratados com celecoxib após uma avaliação cuidadosa (ver secção 5.1).

Os inibidores selectivos da COX-2 não são substitutos do ácido acetilsalicílico na profilaxia das doenças cardiovasculares tromboembólicas, uma vez que não possuem actividade anti-agregante plaquetária. Por isso, as terapêuticas anti-agregantes plaquetárias não devem ser interrompidas (ver secção 5.1).

Tal como com outros medicamentos que inibem a síntese das prostaglandinas, foram observados retenção de fluidos e edema nos doentes em tratamento com celecoxib. Por conseguinte, recomenda-se que o celecoxib seja utilizado com precaução nos doentes com história de insuficiência cardíaca, disfunção ventricular esquerda ou hipertensão e nos doentes com edema pré-existente devido a outra causa, uma vez que a inibição das prostaglandinas pode resultar na deterioração da função renal e na retenção de fluidos. É ainda necessária precaução nos doentes tratados com diuréticos ou em risco de hipovolémia por outras causas.

Tal como todos os AINEs, o celecoxib pode originar novas situações de hipertensão arterial ou agravamento de hipertensão arterial pré-existente, podendo ambas contribuir para o aumento da incidência de acontecimentos cardiovasculares. Deste modo, a pressão arterial deverá ser cuidadosamente monitorizada durante o início e no decorrer da terapêutica com celecoxib.

No caso de doentes idosos com disfunção cardíaca ligeira a moderada que necessitem de tratamento, é necessário especial precaução e vigilância. O compromisso da função renal, hepática e especialmente as disfunções cardíacas são mais prováveis no idoso, devendo portanto manter-se uma monitorização médica apropriada.

Doenças renais e hepáticas

Os AINEs, incluindo o celecoxib, podem causar toxicidade renal. Em ensaios clínicos com celecoxib foram observados efeitos renais semelhantes aos observados com os AINEs comparáveis. Os doentes com risco aumentado de toxicidade renal são os que apresentam compromisso da função renal, insuficiência cardíaca, disfunção hepática e os idosos. Estes doentes devem ser monitorizados cuidadosamente durante o tratamento com celecoxib.

A experiência com celecoxib em doentes com compromisso renal ou hepático ligeiro ou moderado é limitada, pelo que estes doentes devem ser tratados com precaução (ver secções 4.2 e 5.2).

Se, durante o tratamento, se verificar deterioração de qualquer uma das funções dos sistemas orgânicos do doente, acima referidas, devem ser tomadas medidas apropriadas e considerada a interrupção da terapêutica com celecoxib.

Reacções cutâneas Foram notificadas muito raramente, reacções cutâneas graves, algumas das quais fatais, incluindo dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, em associação com o uso de celecoxib (ver secção 4.8). O risco de ocorrência destas reacções parece ser

superior no início da terapêutica: na maioria dos casos, este tipo de reacções surge durante o primeiro mês de tratamento. Foram notificadas reacções de hipersensibilidade graves (anafilaxia e edema angioneurótico) em doentes sob terapêutica com celecoxib (ver secção 4.8). Os doentes com antecedentes de alergia às sulfonamidas ou a qualquer outro fármaco poderão estar em maior risco de ocorrência de reacções cutâneas graves ou de reacções de hipersensibilidade (ver secção 4.3). A terapêutica com celecoxib deverá ser interrompida ao primeiro sinal de rash cutâneo, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Outros

Os doentes que são fracos metabolizadores do CYP2C9 devem ser tratados com precaução (ver secção 5.2).

O celecoxib pode mascarar a febre e outros sinais de inflamação.

Ocorreram situações graves de hemorragia em doentes sob terapêutica concomitante com varfarina. A administração concomitante de celecoxib, varfarina e outros anticoagulantes orais deverá ser feita com precaução (ver secção 4.5).

As cápsulas de Onsenal a 200 mg contêm lactose (49,8 mg). Os doentes com intolerância à galactose ligada à hereditariedade, deficiência em Lapp lactase ou má absorção de glucose-galactose não deverão tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Interações farmacodinâmicas

A maioria dos estudos de interacção foram realizados com doses de celecoxib de 200 mg duas vezes por dia (isto é, as doses utilizadas na osteoartrite/artrite reumatóide). Assim, não se pode excluir um efeito mais pronunciado para a dose de 400 mg duas vezes por dia.

A actividade anticoagulante deverá ser monitorizada, em particular, nos primeiros dias após se iniciar a terapêutica, ou se alterar a dose de celecoxib, em doentes sob terapêutica concomitante com varfarina ou outros anticoagulantes, dado que estes doentes têm um risco aumentado de complicações hemorrágicas. Por conseguinte, os doentes sob terapêutica com anticoagulantes orais deverão ser monitorizados cuidadosamente em relação ao tempo de protrombina INR. Foram relatados casos de hemorragias associados a aumentos do tempo de protrombina, alguns dos quais fatais, em doentes com artrite (principalmente em doentes idosos) e em doentes sob terapêutica concomitante com varfarina (ver secção 4.4).

Os AINEs podem reduzir o efeito dos medicamentos diuréticos e dos anti-hipertensores. Tal como com os outros AINEs, o risco de compromisso renal agudo, que normalmente é reversível, pode estar aumentado em alguns doentes com a função renal comprometida (por exemplo, doentes desidratados ou idosos), quando se administram concomitantemente IECAs ou antagonistas dos receptores da angiotensina II com AINEs, incluindo o celecoxib. Consequentemente, a co-administração destes medicamentos deve ser feita com precaução, especialmente em idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deverá considerar-se a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante e, posteriormente, a intervalos regulares.

Num estudo clínico com a duração de 28 dias, realizado em doentes com hipertensão de Grau I e II, controlados com lisinopril, a administração de 200 mg de celecoxib, duas vezes ao dia, resultou em aumentos clinicamente não significativos, comparativamente ao tratamento com placebo, na pressão arterial média diária sistólica ou diastólica, determinada pela monitorização da pressão arterial em ambulatório durante 24 horas. Entre os doentes tratados com 200 mg de celecoxib, duas vezes ao dia, 48 % foram considerados como não tendo respondido ao lisinopril na visita clínica final (definido como pressão arterial diastólica > 90 mmHg ou aumento da pressão diastólica > 10% comparada com a linha de base), comparativamente a 27% dos doentes tratados com placebo; esta diferença foi estatisticamente significativa.

A administração concomitante de AINEs e derivados da ciclosporina D ou tacrolimus tem sido relacionada com um aumento do efeito nefrotóxico da ciclosporina e do tacrolimus. A função renal deve ser monitorizada quando o celecoxib for associado a um destes medicamentos.

O celecoxib pode ser utilizado com doses baixas de ácido acetilsalicílico, contudo não pode ser considerado um substituto do ácido acetilsalicílico na profilaxia cardiovascular. Tal como com outros AINEs, observou-se um aumento do risco aumentado de ulceração gastrointestinal ou outras complicações gastrointestinais, quando o celecoxib foi administrado concomitantemente com doses baixas de ácido acetilsalicílico, comparativamente à sua administração isolada (ver secção 5.1).

Interações farmacocinéticas

Efeitos do celecoxib sobre outros medicamentos

O celecoxib é um inibidor fraco do CYP2D6. Durante o tratamento com celecoxib, as concentrações plasmáticas médias do dextrometorfano, substrato do CYP2D6, aumentaram em 136%. As concentrações plasmáticas de medicamentos que sejam substratos desta enzima podem aumentar quando o celecoxib é administrado concomitantemente. Exemplos de medicamentos metabolizados pelo CYP2D6 são: antidepressivos (tricíclicos e inibidores selectivos da recaptção da serotonina), neurolépticos, antiarrítmicos, etc. A dose individualmente ajustada de substratos do CYP2D6 pode necessitar de ser reduzida quando o tratamento com celecoxib é iniciado, ou aumentada se o tratamento com celecoxib terminar.

Estudos *in vitro* demonstraram algum potencial do celecoxib para inibir o metabolismo catalisado pelo CYP2C19. O significado clínico desta observação *in vitro* é desconhecido. Exemplos de medicamentos metabolizados pelo CYP2C19 são: o diazepam, o citalopram e a imipramina.

Num estudo de interacção, o celecoxib não apresentou efeitos clínicos relevantes na farmacocinética dos contraceptivos orais (1 mg noretisterona/ 35 µg de etinilestradiol).

O celecoxib não afecta a farmacocinética da tolbutamida (substrato do CYP2C9), ou da glibenclamida de forma clinicamente relevante.

Em doentes com artrite reumatóide, o celecoxib não apresentou efeitos estatisticamente significativos na farmacocinética (plasmática ou depuração renal) do metotrexato (em doses terapêuticas reumatológicas). No entanto, deve ser considerada uma monitorização adequada quanto aos riscos de toxicidade relacionada com o metotrexato na administração concomitante destes dois fármacos.

Em indivíduos saudáveis, a co-administração de 200 mg de celecoxib, duas vezes por dia e de 450 mg de lítio, duas vezes por dia, originou um aumento médio de 16% na C_{max} e de 18% na AUC do lítio. Por conseguinte, recomenda-se que os doentes sob tratamento com lítio sejam cuidadosamente monitorizados quando o tratamento com celecoxib for iniciado ou interrompido.

Efeitos de outros medicamentos sobre o celecoxib

Em indivíduos que são metabolizadores fracos do CYP2C9 e demonstram um aumento da exposição sistémica ao celecoxib, o tratamento concomitante com inibidores do CYP2C9 (por exemplo fluconazol, amiodarona) pode resultar num subsequente aumento da exposição ao celecoxib. Tais associações devem ser evitadas em doentes que são metabolizadores fracos do CYP2C9 (ver secções 4.2 e 5.2).

Uma vez que o celecoxib é predominantemente metabolizado pelo CYP2C9, deve ser administrada metade da dose recomendada em doentes sob terapêutica com fluconazol. A administração concomitante de 200 mg de celecoxib, em dose única, e de 200 mg de fluconazol, uma vez por dia, um potente inibidor do CYP2C9, originou um aumento médio de 60% na C_{max} e de 130% na AUC do celecoxib (não foram realizados estudos análogos com amiodarona ou outros inibidores conhecidos do CYP2C9). A administração concomitante de indutores do CYP2C9, como a rifampicina, a carbamazepina e os barbitúricos, pode reduzir as concentrações plasmáticas do celecoxib.

4.6 Gravidez e aleitamento

Para o celecoxib não estão disponíveis dados clínicos sobre a exposição durante a gravidez. Estudos em animais (rato e coelho) revelaram toxicidade reprodutiva (ver secções 4.3 e 5.3). O risco potencial para os seres humanos é desconhecido. Tal como com outros medicamentos inibidores da síntese das prostaglandinas, o celecoxib pode causar inércia uterina e encerramento prematuro do canal arterial durante o último trimestre. O celecoxib está contra-indicado na gravidez e na mulher em risco de engravidar, excepto se utilizar um método contraceptivo eficaz (ver secção 4.3). Se durante o tratamento a mulher engravidar, o celecoxib deve ser interrompido.

O celecoxib é excretado no leite do rato fêmea em concentrações semelhantes às plasmáticas. A administração de celecoxib num número limitado de mulheres a amamentar demonstrou uma transferência muito baixa de celecoxib para o leite materno. As mulheres que tomam celecoxib não deverão amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Contudo, os doentes que refiram tonturas, vertigens ou sonolência durante a administração de celecoxib devem abster-se de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas estão listadas por sistema de classe de órgãos e distribuídas por frequência na **Tabela 1**, reflectindo os dados das seguintes fontes:

- Reacções adversas notificadas em doentes com osteoartrite e artrite reumatóide, com taxas de incidência superiores a 0,01% e superiores às notificadas para o placebo, em 12 ensaios clínicos controlados por placebo e/ou activo, de duração até 12 semanas, com doses diárias de celecoxib de 100 mg a 800 mg. Em estudos adicionais com AINEs não selectivos comparadores, aproximadamente 7400 doentes com artrite foram tratados com celecoxib em doses diárias até 800 mg, incluindo, aproximadamente, 2300 doentes tratados durante um ano ou mais. As reacções adversas observadas com celecoxib nestes estudos adicionais foram consistentes com aquelas observadas em doentes com osteoartrite e artrite reumatóide listados na Tabela 1.
- Reacções adversas resultantes da vigilância pós-comercialização notificadas espontaneamente durante um período no qual se estima que > 70 milhões de doentes tenham sido tratados com celecoxib (várias doses, duração do tratamento e indicações). Uma vez que nem todas as reacções adversas são notificadas ao titular de AIM e incluídas na base de dados de segurança as frequências destas reacções não podem ser determinadas com fiabilidade.

Sistema de classe de órgãos	Frequência			
	Frequentes (≥1/100 a <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1000 a <1/100)	Raros (≥1/10 000 a <1/1000)	Frequência desconhecida (Experiência pós-comercialização) ¹
Tabela 1				
Infeções e infestações	Sinusite, infecção do tracto respiratório superior, infecção do tracto urinário			
Doenças do		Anemia	Leucopenia,	Pancitopenia

sangue e do sistema linfático			trombocitopenia	
Doenças do sistema imunitário	Agravamento da alergia			Reações alérgicas graves, choque anafilático, anafilaxia
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Ansiedade, depressão, cansaço	Confusão	Alucinações
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hipercaliemia		
Doenças do sistema nervoso	Tonturas, hipertonia	Parestesia, sonolência	Ataxia, alteração do paladar	Cefaleia, agravamento da epilepsia, meningite asséptica, ageusia, anosmia, hemorragia intracraniana fatal
Afecções oculares		Visão turva		Conjuntivite, hemorragia ocular, oclusão da veia ou artéria da retina
Afecções do ouvido e do labirinto		Acufenos		Diminuição da audição
Cardiopatias		Insuficiência cardíaca, palpitações, taquicardia	Enfarte do miocárdio ²	Arritmia
Vasculopatias		Hipertensão, agravamento da hipertensão pré-existente		Rubor, vasculite, embolismo pulmonar
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Faringite, rinite, tosse	Dispneia		Broncospasmo
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, diarreia, dispepsia, flatulência	Obstipação, eructação, gastrite, estomatite, vômitos, agravamento da inflamação gastrointestinal	Ulceração duodenal, gástrica, esofágica, intestinal e do cólon; disfagia, perfuração intestinal; esofagite, melenas, pancreatite	Náuseas, pancreatite aguda, hemorragia gastrointestinal, colite/agravamento da colite
Afecções hepatobiliares		Alteração da função hepática, aumento da SGOT e SGPT	Elevação das enzimas hepáticas	Hepatite, insuficiência hepática, icterícia

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea, prurido	Urticária	Alopécia, fotossensibilidade	Equimoses, erupção bolhosa, dermatite exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, angioedema
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Cãibras nas pernas		Artralgia, miosite
Doenças renais e urinárias		Aumento da creatinina, aumento do BUN		Insuficiência renal aguda, nefrite intersticial, hiponatremia
Doenças dos órgãos genitais e da mama				Alterações menstruais
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sintomas semelhantes aos da gripe, edema periférico/ retenção de líquidos			Dor no peito

¹ Reacções adversas medicamentosas notificadas espontaneamente para a base de dados de farmacovigilância durante um período no qual se estima que > 70 milhões de doentes tenham sido tratados com celecoxib (várias doses, duração de tratamento e indicações). Como resultado, a frequência destas reacções adversas medicamentosas não podem ser determinadas com fiabilidade. As reacções adversas medicamentosas listadas para a população pós-comercialização são, unicamente, aquelas que não estão já listadas para os ensaios de artrite (Tabela 1) ou de prevenção de pólipos (Tabela 2).

² Numa análise conjunta de 20 estudos controlados por placebo, com duração superior a 2 semanas e até 1 ano, em doentes com OA e AR, o excesso da taxa de enfarte do miocárdio em doentes tratados com 200 mg ou 400 mg diários de celecoxib, sobre o placebo, foi de 0,7 acontecimentos por 1000 doentes (raros) e não houve excesso de taxa para AVC.

As reacções adversas adicionais listadas por sistema de classe de órgãos e distribuídas por frequência na **Tabela 2**, foram notificadas com taxas de incidência superiores ao placebo para indivíduos tratados com 400 mg a 800 mg diários de celecoxib nos ensaios de longa duração para prevenção de pólipos com duração até 3 anos (ensaios APC e PreSAP; ver secção 5.1, Propriedades farmacodinâmicas: Segurança Cardiovascular – Estudos de longa duração envolvendo doentes com pólipos adenomatosos esporádicos).

Sistema de classe de órgãos	Frequência		
	Muito Frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)	Pouco Frequentes (≥1/1000 a <1/100)
Tabela 2.			
Infecções e infestações		Infecção no ouvido, infecção fúngica (as infecções fúngicas foram principalmente não sistémicas)	Infecção por <i>helicobacter</i> , <i>herpes zoster</i> , erisipelas, infecção das feridas, infecção gengival, labirintite, infecção bacteriana

Neoplasias benignas malignas não especificadas			Lipoma
Perturbações do foro psiquiátrico			Alterações do sono
Doenças do sistema nervoso			Enfarte cerebral
Afecções oculares			Moscas volantes, hemorragia conjuntival
Afecções do ouvido e do labirinto			Hipoacusia
Cardiopatias		Angina de peito, enfarte do miocárdio	Angina instável, incompetência da válvula aórtica, aterosclerose da artéria coronária, bradicardia sinusal, hipertrofia ventricular
Vasculopatias	Hipertensão*		Trombose venosa profunda, hematoma
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia	Disfonia
Doenças gastrointestinais	Diarreia*	Náuseas, doença do refluxo gastrintestinal, divertículo, vômitos*, disfagia, síndrome do intestino irritável	Hemorragia hemorroidal, movimentos frequentes do intestino, ulceração da boca, estomatite
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Dermatite alérgica
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Espasmos musculares	Gânglios
Doenças renais e urinárias		Nefrolitíase, aumento da creatinina sérica	Nictúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Hiperplasia benigna da próstata, prostatite, aumento do antigénio prostático específico	Hemorragia vaginal, sensibilidade mamária, dismenorrea, quistos ováricos, sintomas de menopausa
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Edema	
Exames complementares de diagnóstico		Aumento do peso	Aumento dos níveis sanguíneos de potássio, sódio e hemoglobina Diminuição dos níveis

			sanguíneos de hematócrito e testosterona
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			Fractura do pé, fractura dos membros inferiores, epicondilite, ruptura do tendão, fractura
* A hipertensão, vômitos e diarreia são incluídos na Tabela 2 porque foram mais frequentemente notificados nestes estudos, com a duração de 3 anos, comparativamente à Tabela 1 que inclui reacções adversas de estudos de 12 semanas de duração.			

Nos dados finais (adjudicados) do ensaio APC, em doentes tratados com 800 mg diários de celecoxib, até 3 anos, o excesso da taxa de enfarte do miocárdio relativamente ao placebo foi de 11 acontecimentos por 1000 doentes (frequente) e de 5 acontecimentos por 1000 doentes para acidente vascular cerebral (pouco frequentes; tipos de acidente vascular cerebral não diferenciados).

4.9 Sobredosagem

Não há experiência clínica de sobredosagem em ensaios clínicos. Foram administradas doses únicas até 1200 mg e doses reiteradas até 1200 mg, duas vezes por dia, a indivíduos saudáveis durante nove dias, sem ocorrerem eventos adversos clinicamente significativos. Caso se suspeite de sobredosagem, deverão ser instituídas medidas de suporte apropriadas, por ex.: lavagem gástrica, monitorização clínica e, se necessário, instituição de tratamento sintomático. A diálise não é provavelmente um método eficaz para a eliminação do medicamento devido à elevada ligação às proteínas plasmáticas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antineoplásico. Código ATC: L01XX33.

O celecoxib é um pirazol diáril-substituído, quimicamente semelhante a outras sulfonamidas não arilaminas (por ex. tiazidas, furosemida), mas difere das sulfonamidas arilaminas (por ex. sulfametoxazol e outros antibióticos sulfonamidas).

O celecoxib é um inibidor selectivo da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) por via oral. Nos voluntários saudáveis, em doses terapêuticas para a polipose adenomatosa familiar de 400 mg duas vezes por dia, não se observou uma inibição, estatisticamente significativa, da COX-1 (avaliada pela inibição *ex vivo* da formação de tromboxano B₂ [TxB₂]).

A ciclo-oxigenase é responsável pela produção de prostaglandinas. A ciclo-oxigenase é responsável pela produção de prostaglandinas. Foram identificadas duas isoformas, a COX-1 e a COX-2. A COX-2 é a isoforma da enzima que se demonstrou ser induzida como resposta a estímulos pró-inflamatórios e é tida como primeiramente responsável pela síntese de prostanóides mediadores da dor, inflamação e febre. Foram observados níveis elevados de COX-2 em muitas lesões pré-malignas (como por exemplo, pólipos colorrectais adenomatosos) e em cancros epiteliais. A polipose adenomatosa familiar (PAF) é uma doença genética, resultante de uma alteração genética autossómica dominante de um gene supressor tumoral, o gene coli polipose adenomatoso (APC). Os pólipos com a mutação APC expressam COX-2 em excesso e, deixados sem tratamento, estes pólipos continuam a formar-se e a aumentar no cólon ou no recto, resultando numa probabilidade de 100% de desenvolvimento de cancro colorrectal. A COX-2 encontra-se também envolvida na ovulação, nidacção e no encerramento do canal arterial, regulação da função renal e funções do sistema nervoso central (indução da febre, percepção da dor e função cognitiva). Pode também desempenhar um papel na cicatrização da úlcera.

No homem, a COX-2 foi identificada nos tecidos adjacentes às úlceras gástricas, mas a sua importância na cicatrização da úlcera não foi ainda estabelecida.

A diferença na actividade antiagregante plaquetária entre alguns AINEs inibidores da COX-1 e inibidores selectivos da COX-2 poderá ser de relevância clínica em doentes com risco de reacções tromboembólicas. Os inibidores da COX-2 reduzem a formação de prostaciclina sistémica (e possivelmente, da endotelial) sem afectar o tromboxano das plaquetas.

Após a administração de doses elevadas de celecoxib, observou-se um efeito dose-dependente na formação do TxB₂. Contudo, em ensaios clínicos de doses múltiplas de pequenas dimensões, com indivíduos saudáveis, o celecoxib 600 mg BID não teve efeito na agregação plaquetária nem no tempo de hemorragia, comparativamente ao placebo.

Dados experimentais demonstram que o(s) mecanismo(s) de acção pelo qual o celecoxib provoca a morte tumoral pode estar relacionado com a indução da apoptose e inibição da angiogénese. A inibição da COX-2 pode ter consequências sobre a viabilidade do tumor não relacionadas com a inflamação.

O celecoxib inibe a formação tumoral nos modelos pré-clínicos de cancro do cólon, os quais sobre-expressam a COX-2, induzidos por mutações químicas (modelo rato AOM) ou genéticas (modelo ratinho MIN).

Foi demonstrado que o celecoxib reduz o número e o tamanho dos pólipos colorrectais adenomatosos. Um ensaio clínico aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo foi realizado em 83 doentes com polipose adenomatosa familiar. A população em estudo incluiu 58 doentes submetidos, previamente, a uma colectomia total ou parcial e 25 doentes com o cólon intacto. Treze doentes apresentavam o fenótipo atenuado de polipose adenomatosa familiar. Após seis meses de tratamento, a redução média do número de pólipos colorrectais foi de 28% (DP ±24%) com 400 mg de celecoxib, duas vezes por dia, que foi estatisticamente superior ao placebo (média de 5%, DP ±16%). Também se observou uma importante redução na dimensão do adenoma duodenal comparativamente ao placebo (14,5% para o celecoxib 400 mg, duas vezes por dia, *versus* 1,4% para o placebo), que contudo, não foi estatisticamente significativa.

Estudo piloto em doentes com PAF Juvenil: um total de 18 crianças com idade compreendida entre 10 e 14 anos, que tinham genótipo ou fenótipo positivo para PAF foram tratadas com 4 mg/kg/dia de celecoxib (4 doentes, comparativamente a 2 doentes tratados com placebo), 8 mg/kg/dia de celecoxib (4 doentes, comparativamente a 2 doentes tratados com placebo) ou 16 mg/kg/dia de celecoxib (4 doentes, comparativamente a 2 doentes tratados com placebo). Os resultados demonstraram uma diferença estatisticamente significativa na redução nos pólipos em todos os grupos de tratamento com celecoxib, comparativamente ao grupo de tratamento com placebo. A redução mais elevada foi observada nos doentes tratados com 16 mg/kg/dia de celecoxib, o que corresponde à dose diária de 800 mg recomendada para adultos com PAF. Os dados de segurança foram revistos em detalhe pelo Comité de Monitorização de Dados de Segurança, que concluiu que 16 mg/kg/dia de celecoxib foi uma dose segura para recomendação para estudos posteriores em doentes com PAF Juvenil.

Não foi avaliada a toxicidade cardiovascular de longo prazo em crianças expostas ao celecoxib, e desconhece-se se o risco de longo prazo pode ser similar ao observado em adultos expostos ao celecoxib ou outros COX-2 selectivos e AINEs não selectivos (ver secção 4.4; efeitos cardiovasculares).

Segurança Cardiovascular – Estudos de longa duração envolvendo doentes com pólipos adenomatosos esporádicos: Foram realizados dois estudos com celecoxib, envolvendo doentes com pólipos adenomatosos esporádicos: o ensaio APC (Prevenção de Adenomas com celecoxib) e o ensaio PreSAP (Prevenção de Pólipos Adenomatosos Espontâneos). No ensaio APC, verificou-se um aumento relacionado com a dose, no indicador composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio, ou AVC (adjudicado) com celecoxib, comparativamente ao placebo, após 3 anos de

tratamento. O ensaio PreSAP não demonstrou aumento estatisticamente significativo do risco, para o mesmo *indicador* composto.

No ensaio APC os riscos relativos comparativamente com o placebo, para o *indicador* composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio, ou AVC (adjudicado) foram de 3,4 (IC 95% 1,4 - 8,5) com 400 mg de celecoxib duas vezes ao dia e de 2,8 (IC 95% 1,1 - 7,2) com 200 mg de celecoxib duas vezes ao dia. Taxas cumulativas para este *indicador* composto após 3 anos foram de 3,0%, (20/671 indivíduos) e 2,5% (17/685 indivíduos), respectivamente, comparativamente a 0,9% (6/679 indivíduos) para o placebo. Os aumentos para ambos os grupos de celecoxib *versus* placebo foram principalmente causados por um aumento da incidência de enfarte do miocárdio.

No ensaio PreSAP, o risco relativo para o mesmo *indicador* composto (adjudicado) foi de 1,2 (IC 95% 0,6 - 2,4) com 400 mg de celecoxib uma vez ao dia, comparativamente ao placebo. As taxas cumulativas para este *indicador* composto após 3 anos foram de 2,3% (21/933 indivíduos) e 1,9% (12/628 indivíduos) para o placebo, respectivamente. A incidência de enfarte do miocárdio (adjudicado) foi de 1,0% (9/933 indivíduos) com 400 mg de celecoxib uma vez ao dia, e 0,6% (4/628 indivíduos) com placebo.

Dados de um terceiro estudo de longa duração, ADAPT (Ensaio de Prevenção Anti-Inflamatória na Doença de Alzheimer), não demonstrou um aumento significativo do risco cardiovascular com 200 mg de celecoxib duas vezes ao dia, comparativamente ao placebo. O risco relativo para um *indicador* composto semelhante (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio e AVC), comparativamente ao placebo, foi de 1,14 (IC 95% 0,61 - 2,12) com 200 mg de celecoxib duas vezes ao dia. A incidência de enfarte do miocárdio foi 1,1% (8/717 doentes) com 200 mg de celecoxib duas vezes ao dia e 1,2% (13/1070 doentes) com placebo.

Os dados da análise conjunta de ensaios randomizados controlados também sugerem que o risco cardiovascular pode estar associado à utilização de celecoxib, quando comparado com o placebo, com evidência de diferentes riscos com base na dose de celecoxib.

Este medicamento foi sujeito a uma Autorização de Introdução no Mercado em “Circunstâncias Excepcionais”.

Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença.

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) irá rever anualmente qualquer nova informação que possa vir a ser disponibilizada sobre o medicamento e este RCM será actualizado se necessário.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O celecoxib é bem absorvido, atingindo as concentrações plasmáticas máximas após cerca de 2-3 horas. A administração com alimentos (refeição de elevado teor lipídico) atrasa a absorção em cerca de 1 hora, com um aumento de 10 a 20% na absorção total (AUC).

O celecoxib é eliminado principalmente através de metabolização. Menos de 1% da dose é excretada na urina sob a forma inalterada. A variabilidade inter-individual na exposição ao celecoxib é de cerca de 10 vezes. No intervalo de doses terapêuticas, o celecoxib apresenta uma farmacocinética independente da dose e do tempo. Em concentrações plasmáticas terapêuticas, a ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 97%, e o celecoxib não se liga preferencialmente aos eritrócitos. O tempo de semivida de eliminação é de 8-12 horas. As concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas após 5 dias de tratamento. A actividade farmacológica reside no fármaco não metabolizado. Os principais metabolitos encontrados em circulação não apresentam actividade detectável sobre a COX-1 ou COX-2.

O metabolismo do celecoxib é mediado primariamente via citocromo P450 CYP2C9. Foram identificados três metabolitos, inactivos como os inibidores COX-1 ou COX-2, no plasma humano, um álcool primário, o ácido carboxílico correspondente e o seu conjugado glucoronido. A actividade do citocromo P450 CYP2C9 está reduzida em indivíduos com polimorfismos genéticos que levam a uma

redução da actividade enzimática, tais como os que são homozigóticos para o polimorfismo CYP2C9*3.

Num estudo farmacocinético de 200 mg de celecoxib administrado uma vez por dia em voluntários saudáveis, com genótipo CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, ou CYP2C9*3/*3, a mediana da C_{max} e a AUC 0-24 de celecoxib no sétimo dia foram, aproximadamente, cerca de 4 e 7 vezes superior, respectivamente, nos indivíduos genotipados como CYP2C9*3/*3, comparativamente a outros genótipos. Em três estudos distintos de dose única, envolvendo um total de 5 indivíduos genotipados como CYP2C9*3/*3, uma dose única aumentou a AUC 0-24 em aproximadamente 3 vezes, comparativamente aos metabolizadores normais.

Estima-se que a frequência de homozigóticos com o genótipo *3/*3 seja de 0,3%-1,0% entre os diferentes grupos étnicos.

A administração de celecoxib em doentes que são, ou suspeitos de serem, metabolizadores fracos do CYP2C9, com base na história prévia/experiência com outros substratos do CYP2C9, deve ser efectuada com precaução (ver secção 4.2).

Não foram encontradas diferenças clinicamente significativas nos parâmetros farmacocinéticos do celecoxib entre os indivíduos afro-americanos e caucasianos. A concentração plasmática de celecoxib está aumentada em cerca de 100% em mulheres idosas (>65 anos).

Comparativamente a indivíduos com função hepática normal, os doentes com compromisso hepático ligeiro apresentaram um aumento médio de 53% na C_{max} e de 26% na AUC do celecoxib. A administração de 200 mg por dia a doentes com compromisso hepático moderado, originou valores correspondentes de 41% e 146%, respectivamente. A capacidade metabólica em doentes com compromisso ligeiro a moderado encontra-se melhor correlacionada com os seus valores da albumina. Nos doentes com polipose adenomatosa familiar e compromisso hepático moderado (albumina sérica 25-35 g/l), a dose diária recomendada de celecoxib deve ser reduzida em 50%.

Os doentes com compromisso hepático grave (albumina sérica <25 g/l) não foram estudados e neste grupo de doentes o celecoxib está contra-indicado.

A farmacocinética do celecoxib não foi estudada nos doentes com compromisso renal, mas não é provável que seja acentuadamente diferente nestes doentes, uma vez que é eliminado fundamentalmente por metabolismo hepático. A experiência com o celecoxib no compromisso renal é reduzida e por conseguinte, recomenda-se precaução no tratamento de doentes com compromisso renal. Está contra-indicado no compromisso renal grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos convencionais de toxicidade embriofetal observou-se a ocorrência, dependente da dose, de hérnia diafragmática em fetos de rato e malformações cardiovasculares em fetos de coelho com exposições sistémicas ao celecoxib livre de aproximadamente 3 vezes (rato) e 2 vezes (coelho) superiores às alcançadas com a dose diária recomendada no ser humano (800 mg). Foi igualmente observada hérnia diafragmática num estudo de toxicidade peri-pós natal no rato, que incluiu exposição durante o período organogénico. Neste último estudo, na exposição sistémica mais baixa em que ocorreu esta anomalia, num único animal, a margem calculada relativa à dose diária recomendada no ser humano foi 2 vezes maior que a da dose diária recomendada no ser humano (800 mg).

Nos animais, a exposição ao celecoxib durante o período de desenvolvimento embrionário inicial resultou em perdas pré e pós-implantação. Estes efeitos são esperados com a inibição da síntese das prostaglandinas.

O celecoxib é excretado no leite do rato. Num estudo peri-pós natal no rato, observou-se toxicidade nas crias.

Num estudo toxicológico realizado em ratos macho, com duração de dois anos, observou-se um aumento de trombose não supra-renal com a utilização de doses elevadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

As cápsulas contêm:
lactose mono-hidratada
laurilsulfato de sódio
povidona K30
croscarmelose sódica
estearato de magnésio.

A cápsula é constituída por:
gelatina
dióxido de titânio (E171)

A tinta de impressão contém:
goma laca
propilenoglicol
óxido de ferro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de folha de PVC/Aclar/Alumínio, transparentes ou opacos.
Embalagens de 10 ou 60 cápsulas.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/259/001-004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

17 de Outubro de 2003/17 de Outubro de 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onsenal 400 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 400 mg de celecoxib.

Excipientes: lactose monohidratada 99,6 mg. Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsulas brancas opacas, com duas bandas verdes e com as inscrições 7767 e 400.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Onsenal está indicado para a redução do número de pólipos adenomatosos intestinais na polipose adenomatosa familiar (PAF), como um adjuvante da cirurgia e da vigilância endoscópica subsequente (ver secção 4.4).

Não foi demonstrado o efeito da redução do número de pólipos, induzido pelo Onsenal, sobre o risco de cancro intestinal (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

A dose oral recomendada é de 400 mg, duas vezes por dia, ingerida com alimentos (ver secção 5.2). Os cuidados médicos de rotina nos doentes com polipose adenomatosa familiar devem ser mantidos durante o tratamento com celecoxib.

A dose máxima diária recomendada é 800 mg.

Compromisso hepático: Nos doentes com compromisso hepático moderado (albumina sérica 25-35 g/l), a dose diária recomendada de celecoxib deve ser reduzida 50% (ver secções 4.3 e 5.2).

Uma vez que não há experiência nestes doentes com doses superiores a 200 mg, estes devem ser tratados com precaução.

Compromisso renal: A experiência com celecoxib nos doentes com compromisso renal ligeiro a moderado é limitada, por conseguinte estes doentes devem ser tratados com precaução (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Doentes pediátricos: A experiência com celecoxib em doentes com PAF com idade inferior a 18 anos é limitada a um único estudo piloto, com uma população muito reduzida, no qual os doentes eram tratados com doses diárias de celecoxib até 16 mg/kg, o que corresponde à dose de 800 mg diários recomendada para adultos com PAF (ver secção 5.1).

Metabolisadores fracos do CYP2C9: O celecoxib deve ser administrado com precaução em doentes que sejam ou se suspeite serem metabolisadores fracos do CYP2C9, com base no seu genótipo ou na sua história/experiência clínica com outros substratos do CYP2C9, uma vez que o risco de efeitos adversos dependentes da dose está aumentado.

Os doentes com o alelo CYP2C9*3 e, especialmente, os doentes com o genótipo homocigótico para o CYP2C9*3*3, podem ser expostos a níveis de celecoxib mais elevados do que aqueles para os quais a segurança tem sido estudada em ensaios clínicos. Deste modo, o risco de exposição elevada ao

celecoxib em metabolizadores fracos deve ser considerado com precaução, no tratamento de doentes PAF. Deve considerar-se iniciar o tratamento com uma dose reduzida (ver secção 5.2)

Idosos: Não foi estabelecida a dose para doentes idosos com polipose adenomatosa familiar. Deve-se ter especial precaução nestes doentes (ver secção 5.2).

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes (ver secção 6.1).
- Hipersensibilidade conhecida às sulfonamidas.
- Úlcera péptica activa ou hemorragia gastrointestinal (GI).
- Doentes com asma, rinite aguda, polipos nasais, edema angioneurótico, urticária ou outras reacções do tipo alérgico após a administração de ácido acetilsalicílico ou de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), incluindo inibidores selectivos da COX-2 (ciclo-oxigenase-2).
- Gravidez e mulheres em risco de engravidar, excepto se utilizarem um método contraceptivo eficaz (ver secções 4.5, 4.6 e 5.3).
- Aleitamento (ver secções 4.6 e 5.3).
- Disfunção hepática grave (albumina sérica <25 g/l ou nível de Child-Pugh > 10) (Classe C).
- Doentes com compromisso renal, com depuração estimada da creatinina <30 ml/min.
- Doença inflamatória intestinal.
- Insuficiência cardíaca congestiva (NYHA II-IV).
- Doença isquémica cardíaca, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular estabelecidas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O tratamento da PAF com celecoxib foi estudado durante 6 meses e não foi demonstrada redução do risco de cancro gastrointestinal ou de outra forma de cancro ou da necessidade de cirurgia. Por conseguinte, os cuidados de rotina nos doentes com polipose adenomatosa familiar não devem ser alterados devido à administração concomitante do celecoxib. Nomeadamente, a frequência da vigilância endoscópica de rotina não deve diminuir e a cirurgia relacionada com a polipose adenomatosa familiar não deve ser adiada.

Doenças gastrointestinais

Em doentes tratados com celecoxib ocorreram complicações gastrointestinais no tracto superior [perfurações, úlceras ou hemorragias (PUHs)], algumas delas com resultados fatais. Aconselha-se precaução nos doentes com maior risco de desenvolverem complicações gastrointestinais com AINEs: idosos, doentes sob terapêutica concomitante com outros AINEs ou ácido acetilsalicílico, ou em doentes com história anterior de doença gastrointestinal como ulceração ou hemorragia gastrointestinal.

Existe um aumento adicional do risco de efeitos adversos gastrointestinais (úlceras gastrointestinais ou outras complicações gastrointestinais) quando o celecoxib é administrado concomitantemente com o ácido acetilsalicílico (mesmo em doses baixas). Em ensaios clínicos de longa duração não foi demonstrada uma diferença significativa na segurança gastrointestinal entre os inibidores selectivos da COX-2 + ácido acetilsalicílico vs AINEs + ácido acetilsalicílico (ver 5.1).

Deve ser evitada a utilização concomitante de celecoxib e um AINE que não seja o ácido acetilsalicílico.

Os doentes com polipose adenomatosa familiar que apresentem anastomose ileorrectal ou derivação por ileostomia podem desenvolver ulcerações anastomóticas. Caso exista uma úlcera anastomótica, os doentes não devem receber tratamento concomitante com anticoagulantes ou ácido acetilsalicílico.

Doenças do sangue e do sistema linfático / Doenças cardiovasculares

Num ensaio clínico de longa duração controlado por placebo realizado em indivíduos com polipos adenomatosos esporádicos verificou-se que os indivíduos tratados com celecoxib na dose de 200 mg

duas vezes por dia e 400 mg duas vezes por dia, apresentaram um aumento do número de acontecimentos cardiovasculares graves, principalmente enfarte do miocárdio, comparativamente ao placebo (ver 5.1).

Uma vez que o risco cardiovascular relacionado com a utilização de celecoxib aumentou com a dose de 400 mg duas vezes por dia, no ensaio Prevenção de Adenomas com Celecoxib (APC) (secção 5.1), a resposta ao celecoxib dos doentes com PAF deve ser reexaminada periodicamente, de modo a evitar uma exposição desnecessária dos doentes com PAF para os quais o celecoxib não é efectivo (secções 4.2, 4.3, 4.8 e 5.1).

Os doentes com factores de risco significativos para a ocorrência de acontecimentos cardiovasculares (por exemplo hipertensão, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, hábitos tabágicos) só devem ser tratados com celecoxib após uma avaliação cuidadosa (ver secção 5.1).

Os inibidores selectivos da COX-2 não são substitutos do ácido acetilsalicílico na profilaxia das doenças cardiovasculares tromboembólicas, uma vez que não possuem actividade anti-agregante plaquetária. Por isso, as terapêuticas anti-agregantes plaquetárias não devem ser interrompidas (ver secção 5.1).

Tal como com outros medicamentos que inibem a síntese das prostaglandinas, foram observados retenção de fluidos e edema nos doentes sob em tratamento com celecoxib. Por conseguinte, recomenda-se que o celecoxib seja utilizado com precaução nos doentes com história de insuficiência cardíaca, disfunção ventricular esquerda ou hipertensão e nos doentes com edema pré-existente devido a outra causa, uma vez que a inibição das prostaglandinas pode resultar na deterioração da função renal e na retenção de fluidos. É ainda necessária precaução nos doentes tratados com diuréticos ou em risco de hipovolémia por outras causas.

Tal como todos os AINEs, o celecoxib pode originar novas situações de hipertensão arterial ou agravamento de hipertensão arterial pré-existente, podendo ambas contribuir para o aumento da incidência de acontecimentos cardiovasculares. Deste modo, a pressão arterial deverá ser cuidadosamente monitorizada durante o início e no decorrer da terapêutica com celecoxib.

No caso de doentes idosos com disfunção cardíaca ligeira a moderada que necessitem de tratamento, é necessário especial precaução e vigilância. O compromisso da função renal, hepática e especialmente as disfunções cardíacas são mais prováveis no idoso, devendo portanto manter-se uma monitorização médica apropriada.

Doenças renais e hepáticas

Os AINEs, incluindo o celecoxib, podem causar toxicidade renal. Em ensaios clínicos com celecoxib foram observados efeitos renais semelhantes aos observados com os AINEs comparáveis. Os doentes com risco aumentado de toxicidade renal são os que apresentam compromisso da função renal, insuficiência cardíaca, disfunção hepática e os idosos. Estes doentes devem ser monitorizados cuidadosamente durante o tratamento com celecoxib.

A experiência com celecoxib em doentes com compromisso renal ou hepático ligeiro ou moderado é limitada, pelo que estes doentes devem ser tratados com precaução (ver secções 4.2 e 5.2).

Se, durante o tratamento, se verificar deterioração de qualquer uma das funções dos sistemas orgânicos do doente, acima referidas, devem ser tomadas medidas apropriadas e considerada a interrupção da terapêutica com celecoxib.

Reacções cutâneas

Foram notificadas muito raramente, reacções cutâneas graves, algumas das quais fatais, incluindo dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, em associação com o uso de celecoxib (ver secção 4.8). O risco de ocorrência destas reacções parece ser superior no início da terapêutica: na maioria dos casos, este tipo de reacções surge durante o primeiro mês de tratamento. Foram notificadas reacções de hipersensibilidade graves (anafilaxia e edema angioneurótico) em

doentes sob terapêutica com celecoxib (ver secção 4.8). Os doentes com antecedentes de alergia às sulfonamidas ou a qualquer outro fármaco poderão estar em maior risco de ocorrência de reacções de hipersensibilidade (ver secção 4.3). A terapêutica com celecoxib deverá ser interrompida ao primeiro sinal de rash cutâneo, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Outros

Os doentes que são fracos metabolizadores do CYP2C9 devem ser tratados com precaução (ver secção 5.2).

O celecoxib pode mascarar a febre e outros sinais de inflamação.

Ocorreram situações graves de hemorragia em doentes sob terapêutica concomitante com varfarina. A administração concomitante de celecoxib, varfarina e outros anticoagulantes orais deverá ser feita com precaução (ver secção 4.5).

As cápsulas de Onsenal a 400 mg contêm lactose (99,6 mg). Os doentes com intolerância à galactose ligada à hereditariedade, deficiência em Lapp lactase ou má absorção de glucose-galactose não deverão tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Interações farmacodinâmicas

A maioria dos estudos de interacção foram realizados com doses de celecoxib de 200 mg duas vezes por dia (isto é, as doses utilizadas na osteoartrite/artrite reumatóide). Assim, não se pode excluir um efeito mais pronunciado para a dose de 400 mg duas vezes por dia.

A actividade anticoagulante deverá ser monitorizada, em particular, nos primeiros dias após se iniciar a terapêutica, ou se alterar a dose de celecoxib, em doentes sob terapêutica concomitante com varfarina ou outros anticoagulantes, dado que estes doentes têm um risco aumentado de complicações hemorrágicas. Por conseguinte, os doentes sob terapêutica com anticoagulantes orais deverão ser monitorizados cuidadosamente em relação ao tempo de protrombina INR. Foram relatados casos de hemorragias associados a aumentos do tempo de protrombina, alguns dos quais fatais, em doentes com artrite (principalmente em doentes idosos) e em doentes sob terapêutica concomitante com varfarina (ver secção 4.4).

Os AINEs podem reduzir o efeito dos medicamentos diuréticos e dos anti-hipertensores. Tal como com os outros AINEs, o risco de compromisso renal agudo, que normalmente é reversível, pode estar aumentado em alguns doentes com a função renal comprometida (por exemplo, doentes desidratados ou idosos), quando se administram concomitantemente IECAs ou antagonistas dos receptores da angiotensina II com AINEs, incluindo o celecoxib. Consequentemente, a co-administração destes medicamentos deve ser feita com precaução, especialmente em idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deverá considerar-se a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante e, posteriormente, a intervalos regulares.

Num estudo clínico com a duração de 28 dias, realizado em doentes com hipertensão de Grau I e II, controlados com lisinopril, a administração de 200 mg de celecoxib, duas vezes ao dia, resultou em aumentos clinicamente não significativos, comparativamente ao tratamento com placebo, na pressão arterial média diária sistólica ou diastólica, determinada pela monitorização da pressão arterial em ambulatório durante 24 horas. Entre os doentes tratados com 200 mg de celecoxib, duas vezes ao dia, 48 % foram considerados como não tendo respondido ao lisinopril na visita clínica final (definido como pressão arterial diastólica > 90 mmHg ou aumento da pressão diastólica > 10% comparada com a linha de base), comparativamente a 27% dos doentes tratados com placebo; esta diferença foi estatisticamente significativa.

A administração concomitante de AINEs e derivados da ciclosporina D ou tacrolimus tem sido relacionada com um aumento do efeito nefrotóxico da ciclosporina e do tacrolimus. A função renal deve ser monitorizada quando o celecoxib for associado a um destes medicamentos.

O celecoxib pode ser utilizado com doses baixas de ácido acetilsalicílico, contudo não pode ser considerado um substituto do ácido acetilsalicílico na profilaxia cardiovascular. Tal como com outros AINEs, observou-se um aumento do risco aumentado de ulceração gastrointestinal ou outras complicações gastrointestinais, quando o celecoxib foi administrado concomitantemente com doses baixas de ácido acetilsalicílico, comparativamente à sua administração isolada (ver secção 5.1).

Interações farmacocinéticas

Efeitos do celecoxib sobre outros medicamentos

O celecoxib é um inibidor fraco do CYP2D6. Durante o tratamento com celecoxib, as concentrações plasmáticas médias do dextrometorfano, substrato do CYP2D6, aumentaram em 136%. As concentrações plasmáticas de medicamentos que sejam substratos desta enzima podem aumentar quando o celecoxib é administrado concomitantemente. Exemplos de medicamentos metabolizados pelo CYP2D6 são: antidepressivos (tricíclicos e inibidores selectivos da recaptação da serotonina), neurolépticos, antiarrítmicos, etc. A dose individualmente ajustada de substratos do CYP2D6 pode necessitar de ser reduzida quando o tratamento com celecoxib é iniciado, ou aumentada se o tratamento com celecoxib terminar.

Estudos *in vitro* demonstraram algum potencial do celecoxib para inibir o metabolismo catalisado pelo CYP2C19. O significado clínico desta observação *in vitro* é desconhecido. Exemplos de medicamentos metabolizados pelo CYP2C19 são: o diazepam, o citalopram e a imipramina.

Num estudo de interacção, o celecoxib não apresentou efeitos clínicos relevantes na farmacocinética dos contraceptivos orais (1 mg noretisterona/ 35 µg de etinilestradiol).

O celecoxib não afecta a farmacocinética da tolbutamida (substrato do CYP2C9), ou da glibenclamida de forma clinicamente relevante.

Em doentes com artrite reumatóide, o celecoxib não apresentou efeitos estatisticamente significativos na farmacocinética (plasmática ou depuração renal) do metotrexato (em doses terapêuticas reumatológicas). No entanto, deve ser considerada uma monitorização adequada quanto aos riscos de toxicidade relacionada com o metotrexato na administração concomitante destes dois fármacos.

Em indivíduos saudáveis, a co-administração de 200 mg de celecoxib, duas vezes por dia e de 450 mg de lítio, duas vezes por dia, originou um aumento médio de 16% na C_{max} e de 18% na AUC do lítio. Por conseguinte, recomenda-se que os doentes sob tratamento com lítio sejam cuidadosamente monitorizados quando o tratamento com celecoxib for iniciado ou interrompido.

Efeitos de outros medicamentos sobre o celecoxib

Em indivíduos que são metabolizadores fracos do CYP2C9 e demonstram um aumento da exposição sistémica ao celecoxib, o tratamento concomitante com inibidores do CYP2C9 (por exemplo fluconazol, amiodarona) pode resultar num subsequente aumento da exposição ao celecoxib. Tais associações devem ser evitadas em doentes que são metabolizadores fracos do CYP2C9 (ver secções 4.2 e 5.2).

Uma vez que o celecoxib é predominantemente metabolizado pelo CYP2C9, deve ser administrada metade da dose recomendada em doentes sob terapêutica com fluconazol. A administração concomitante de 200 mg de celecoxib, em dose única, e de 200 mg de fluconazol, uma vez por dia, um potente inibidor do CYP2C9, originou um aumento médio de 60% na C_{max} e de 130% na AUC do celecoxib (não foram realizados estudos análogos com amiodarona ou outros inibidores conhecidos do CYP2C9). A administração concomitante de indutores do CYP2C9, como a rifampicina, a carbamazepina e os barbitúricos, pode reduzir as concentrações plasmáticas do celecoxib.

4.6 Gravidez e aleitamento

Para o celecoxib não estão disponíveis dados clínicos sobre a exposição durante a gravidez. Estudos em animais (rato e coelho) revelaram toxicidade reprodutiva (ver secções 4.3 e 5.3). O risco potencial para os seres humanos é desconhecido. Tal como com outros medicamentos inibidores da síntese das prostaglandinas, o celecoxib pode causar inércia uterina e encerramento prematuro do canal arterial durante o último trimestre.

O celecoxib está contra-indicado na gravidez e na mulher em risco de engravidar, excepto se utilizar um método contraceptivo eficaz (ver secção 4.3).

Se durante o tratamento a mulher engravidar, o celecoxib deve ser interrompido.

O celecoxib é excretado no leite do rato fêmea em concentrações semelhantes às plasmáticas. A administração de celecoxib num número limitado de mulheres a amamentar demonstrou uma transferência muito baixa de celecoxib para o leite materno. As mulheres que tomam celecoxib não deverão amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Contudo, os doentes que refiram tonturas, vertigens ou sonolência durante a administração de celecoxib devem abster-se de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas estão listadas por sistema de classe de órgãos e distribuídas por frequência na **Tabela 1**, reflectindo os dados das seguintes fontes:

- Reacções adversas notificadas em doentes com osteoartrite e artrite reumatóide, com taxas de incidência superiores a 0,01% e superiores às notificadas para o placebo, em 12 ensaios clínicos controlados por placebo e/ou activo, de duração até 12 semanas, com doses diárias de celecoxib de 100 mg a 800 mg. Em estudos adicionais com AINEs não selectivos comparadores, aproximadamente 7400 doentes com artrite foram tratados com celecoxib em doses diárias até 800 mg, incluindo, aproximadamente, 2300 doentes tratados durante um ano ou mais. As reacções adversas observadas com celecoxib nestes estudos adicionais foram consistentes com aquelas observadas em doentes com osteoartrite e artrite reumatóide listados na Tabela 1.
- Reacções adversas resultantes da vigilância pós-comercialização notificadas espontaneamente durante um período no qual se estima que > 70 milhões de doentes tenham sido tratados com celecoxib (várias doses, duração do tratamento e indicações). Uma vez que nem todas as reacções adversas são notificadas ao titular de AIM e incluídas na base de dados de segurança, as frequências destas reacções não podem ser determinadas com fiabilidade.

Sistema de classe de órgãos	Frequência			
	Frequentes (≥1/100 a <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1000 a <1/100)	Raros (≥1/10 000 a <1/1000)	Frequência desconhecida (Experiência pós-comercialização) ¹
Tabela 1.				
Infecções e infestações	Sinusite, infecção do tracto respiratório superior, infecção do tracto urinário			

Doenças do sangue e do sistema linfático		Anemia	Leucopenia, trombocitopenia	Pancitopenia
Doenças do sistema imunitário	Agravamento da alergia			Reações alérgicas graves, choque anafilático, anafilaxia
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Ansiedade, depressão, cansaço	Confusão	Alucinações
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hipercaliemia		
Doenças do sistema nervoso	Tonturas, hipertonia	Parestesia, sonolência	Ataxia, alteração do paladar	Cefaleia, agravamento da epilepsia, meningite asséptica, ageusia, anosmia, hemorragia intracraniana fatal
Afecções oculares		Visão turva		Conjuntivite, hemorragia ocular, oclusão da veia ou artéria da retina
Afecções do ouvido e do labirinto		Acufenos		Diminuição da audição
Cardiopatias		Insuficiência cardíaca, palpitações, taquicardia	Enfarte do miocárdio ²	Arritmia
Vasculopatias		Hipertensão, agravamento da hipertensão pré-existente		Rubor, vasculite, embolismo pulmonar
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Faringite, rinite, tosse	Dispneia		Broncospasmo
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, diarreia, dispepsia, flatulência	Obstipação, eructação, gastrite, estomatite, vômitos, agravamento da inflamação gastrointestinal	Ulceração duodenal, gástrica, esofágica, intestinal e do cólon; disfagia, perfuração intestinal; esofagite, melenas, pancreatite	Náuseas, pancreatite aguda, hemorragia gastrointestinal, colite/agravamento da colite
Afecções hepatobiliares		Alteração da função hepática, aumento da SGOT e SGPT	Elevação das enzimas hepáticas	Hepatite, insuficiência hepática, icterícia

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea, prurido	Urticária	Alopécia, fotossensibilidade	Equimoses, erupção bolhosa, dermatite exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, angioedema
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Cãibras nas pernas		Artralgia, miosite
Doenças renais e urinárias		Aumento da creatinina, aumento do BUN		Insuficiência renal aguda, nefrite intersticial, hiponatremia
Doenças dos órgãos genitais e da mama				Alterações menstruais
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sintomas semelhantes aos da gripe, edema periférico/ retenção de líquidos			

¹ Reações adversas medicamentosas notificadas espontaneamente para a base de dados de farmacovigilância durante um período no qual se estima que > 70 milhões de doentes tenham sido tratados com celecoxib (várias doses, duração de tratamento e indicações). Como resultado, a frequência destas reações adversas medicamentosas não podem ser determinadas com fiabilidade. As reações adversas medicamentosas listadas para a população pós-comercialização são, unicamente, aquelas que não estão já listadas para os ensaios de artrite (Tabela 1) ou de prevenção de pólipos (Tabela 2).

² Numa análise conjunta de 20 estudos controlados por placebo, com duração superior a 2 semanas e até 1 ano, em doentes com OA e AR, o excesso da taxa de enfarte do miocárdio em doentes tratados com 200 mg ou 400 mg diários de celecoxib, sobre o placebo, foi de 0,7 acontecimentos por 1000 doentes (raros) e não houve excesso de taxa para AVC.

As reações adversas adicionais listadas por sistema de classe de órgãos e distribuídas por frequência na **Tabela 2**, foram notificadas com taxas de incidência superiores ao placebo para indivíduos tratados com 400 mg a 800 mg diários de celecoxib nos ensaios de longa duração para prevenção de pólipos com duração até 3 anos (ensaios APC e PreSAP; ver secção 5.1, Propriedades farmacodinâmicas: Segurança Cardiovascular – Estudos de longa duração envolvendo doentes com pólipos adenomatosos esporádicos).

Sistema de classe de órgãos	Frequência		
	Muito Frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)	Pouco Frequentes (≥1/1000 a <1/100)
Tabela 2.			
Infeções e infestações		Infeção no ouvido, infeção fúngica (as infeções fúngicas foram principalmente não sistémicas)	Infeção por <i>helicobacter</i> , <i>herpes zoster</i> , erisipelas, infeção das feridas, infeção gengival, labirintite, infeção bacteriana

Neoplasias benignas malignas não especificadas			Lipoma
Perturbações do foro psiquiátrico			Alterações do sono
Doenças do sistema nervoso			Enfarte cerebral
Afecções oculares			Moscas volantes, hemorragia conjuntival
Afecções do ouvido e do labirinto			Hipoacusia
Cardiopatias		Angina de peito, enfarte do miocárdio	Angina instável, incompetência da válvula aórtica, aterosclerose da artéria coronária, bradicardia sinusal, hipertrofia ventricular
Vasculopatias	Hipertensão*		Trombose venosa profunda, hematoma
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia	Disfonia
Doenças gastrointestinais	Diarreia*	Náuseas, doença do refluxo gastrintestinal, divertículo, vômitos*, disfagia, síndrome do intestino irritável	Hemorragia hemorroidal, movimentos frequentes do intestino, ulceração da boca, estomatite
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Dermatite alérgica
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Espasmos musculares	Gânglios
Doenças renais e urinárias		Nefrolitíase, aumento da creatinina sérica	Nictúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Hiperplasia benigna da próstata, prostatite, aumento do antígeno prostático específico	Hemorragia vaginal, sensibilidade mamária, dismenorreia, quistos ováricos, sintomas de menopausa
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Edema	
Exames complementares de diagnóstico		Aumento do peso	Aumento dos níveis sanguíneos de potássio, sódio e hemoglobina Diminuição dos níveis sanguíneos de hematócrito e testosterona

Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			Fractura do pé, fractura dos membros inferiores, epicondilite, ruptura do tendão, fractura
* A hipertensão, vômitos e diarreia são incluídos na Tabela 2 porque foram mais frequentemente notificados nestes estudos, com a duração de 3 anos, comparativamente à Tabela 1 que inclui reacções adversas de estudos de 12 semanas de duração.			

Nos dados finais (adjudicados) do ensaio APC, em doentes tratados com 800 mg diários de celecoxib, até 3 anos, o excesso da taxa de enfarte do miocárdio relativamente ao placebo foi de 11 acontecimentos por 1000 doentes (frequente) e de 5 acontecimentos por 1000 doentes para acidente vascular cerebral (pouco frequentes; tipos de acidente vascular cerebral não diferenciados).

4.9 Sobredosagem

Não há experiência clínica de sobredosagem em ensaios clínicos. Foram administradas doses únicas até 1200 mg e doses reiteradas até 1200 mg, duas vezes por dia, a indivíduos saudáveis durante nove dias, sem ocorrerem eventos adversos clinicamente significativos. Caso se suspeite de sobredosagem, deverão ser instituídas medidas de suporte apropriadas, por ex.: lavagem gástrica, monitorização clínica e, se necessário, instituição de tratamento sintomático. A diálise não é provavelmente um método eficaz para a eliminação do medicamento devido à elevada ligação às proteínas plasmáticas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antineoplásico. Código ATC: L01XX33.

O celecoxib é um pirazol diaril-substituído, quimicamente semelhante a outras sulfonamidas não arilaminas (por ex. tiazidas, furosemida), mas difere das sulfonamidas arilaminas (por ex. sulfametoxazol e outros antibióticos sulfonamidas).

O celecoxib é um inibidor selectivo da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) por via oral. Nos voluntários saudáveis, em doses terapêuticas para a polipose adenomatosa familiar de 400 mg duas vezes por dia, não se observou uma inibição, estatisticamente significativa, da COX-1 (avaliada pela inibição *ex vivo* da formação de tromboxano B₂ [TxB₂]).

A ciclo-oxigenase é responsável pela produção de prostaglandinas. A ciclo-oxigenase é responsável pela produção de prostaglandinas. Foram identificadas duas isoformas, a COX-1 e a COX-2. A COX-2 é a isoforma da enzima que se demonstrou ser induzida como resposta a estímulos pró-inflamatórios e é tida como primeiramente responsável pela síntese de prostanóides mediadores da dor, inflamação e febre. Foram observados níveis elevados de COX-2 em muitas lesões pré-malignas (como por exemplo, polipos colorrectais adenomatosos) e em cancros epiteliais. A polipose adenomatosa familiar (PAF) é uma doença genética, resultante de uma alteração genética autossómica dominante de um gene supressor tumoral, o gene coli polipose adenomatoso (APC). Os polipos com a mutação APC expressam COX-2 em excesso e, deixados sem tratamento, estes polipos continuam a formar-se e a aumentar no cólon ou no recto, resultando numa probabilidade de 100% de desenvolvimento de cancro colorrectal. A COX-2 encontra-se também envolvida na ovulação, nidação e no encerramento do canal arterial, regulação da função renal e funções do sistema nervoso central (indução da febre, percepção da dor e função cognitiva). Pode também desempenhar um papel na cicatrização da úlcera. No homem, a COX-2 foi identificada nos tecidos adjacentes às úlceras gástricas, mas a sua importância na cicatrização da úlcera não foi ainda estabelecida.

A diferença na actividade antiagregante plaquetária entre alguns AINEs inibidores da COX-1 e inibidores selectivos da COX-2 poderá ser de relevância clínica em doentes com risco de reacções

tromboembólicas. Os inibidores da COX-2 reduzem a formação de prostaciclina sistémica (e possivelmente, da endotelial) sem afectar o tromboxano das plaquetas.

Após a administração de doses elevadas de celecoxib, observou-se um efeito dose-dependente na formação do TxB₂. Contudo, em ensaios clínicos de doses múltiplas de pequenas dimensões, com indivíduos saudáveis, o celecoxib 600 mg BID não teve efeito na agregação plaquetária nem no tempo de hemorragia, comparativamente ao placebo.

Dados experimentais demonstram que o(s) mecanismo(s) de acção pelo qual o celecoxib provoca a morte tumoral pode estar relacionado com a indução da apoptose e inibição da angiogénese. A inibição da COX-2 pode ter consequências sobre a viabilidade do tumor não relacionadas com a inflamação.

O celecoxib inibe a formação tumoral nos modelos pré-clínicos de cancro do cólon, os quais sobre-expressam a COX-2, induzidos por mutações químicas (modelo rato AOM) ou genéticas (modelo ratinho MIN).

Foi demonstrado que o celecoxib reduz o número e o tamanho dos polipos colorrectais adenomatosos. Um ensaio clínico aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo foi realizado em 83 doentes com polipose adenomatosa familiar. A população em estudo incluiu 58 doentes submetidos previamente a uma colectomia total ou parcial e 25 doentes com o cólon intacto. Treze doentes apresentavam o fenotipo atenuado de polipose adenomatosa familiar. Após seis meses de tratamento, a redução média do número de polipos colorrectais foi de 28% (DP ±24%) com 400 mg de celecoxib, duas vezes por dia, que foi estatisticamente superior ao placebo (média de 5%, DP ±16%). Também se observou uma importante redução na dimensão do adenoma duodenal comparativamente ao placebo (14,5% para o celecoxib 400 mg, duas vezes por dia, *versus* 1,4% para o placebo), que contudo, não foi estatisticamente significativa.

Estudo piloto em doentes com PAF Juvenil: um total de 18 crianças com idade compreendida entre 10 e 14 anos, que tinham genótipo ou fenótipo positivo para PAF foram tratadas com 4 mg/kg/dia de celecoxib (4 doentes, comparativamente a 2 doentes tratados com placebo), 8 mg/kg/dia de celecoxib (4 doentes, comparativamente a 2 doentes tratados com placebo) ou 16 mg/kg/dia de celecoxib (4 doentes, comparativamente a 2 doentes tratados com placebo). Os resultados demonstraram uma diferença estatisticamente significativa na redução nos pólipos em todos os grupos de tratamento com celecoxib, comparativamente ao grupo de tratamento com placebo. A redução mais elevada foi observada nos doentes tratados com 16 mg/kg/dia de celecoxib, o que corresponde à dose diária de 800 mg recomendada para adultos com PAF. Os dados de segurança foram revistos em detalhe pelo Comité de Monitorização de Dados de Segurança, que concluiu que 16 mg/kg/dia de celecoxib foi uma dose segura para recomendação para estudos posteriores em doentes com PAF Juvenil.

Não foi avaliada a toxicidade cardiovascular de longo prazo em crianças expostas ao celecoxib, e desconhece-se se o risco de longo prazo pode ser similar ao observado em adultos expostos ao celecoxib ou outros COX-2 selectivos e AINEs não selectivos (ver secção 4.4; efeitos cardiovasculares).

Segurança Cardiovascular – Estudos de longa duração envolvendo doentes com pólipos adenomatosos esporádicos: Foram realizados dois estudos com celecoxib, envolvendo doentes com pólipos adenomatosos esporádicos: o ensaio APC (Prevenção de Adenomas com celecoxib) e o ensaio PreSAP (Prevenção de Pólipos Adenomatosos Espontâneos). No ensaio APC, verificou-se um aumento relacionado com a dose, no indicador composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio, ou AVC (adjudicado) com celecoxib, comparativamente ao placebo, após 3 anos de tratamento. O ensaio PreSAP não demonstrou aumento estatisticamente significativo do risco, para o mesmo indicador composto.

No ensaio APC os riscos relativos comparativamente com o placebo, para o *indicador* composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio, ou AVC (adjudicado) foram de 3,4 (IC 95% 1,4 - 8,5) com 400 mg de celecoxib duas vezes ao dia e de 2,8 (IC 95% 1,1 - 7,2) com 200 mg de celecoxib duas

vezes ao dia. Taxas cumulativas para este *indicador* composto após 3 anos foram de 3,0%, (20/671 indivíduos) e 2,5% (17/685 indivíduos), respectivamente, comparativamente a 0,9% (6/679 indivíduos) para o placebo. Os aumentos para ambos os grupos de celecoxib *versus* placebo foram principalmente causados por um aumento da incidência de enfarte do miocárdio.

No ensaio PreSAP, o risco relativo para o mesmo *indicador* composto (adjudicado) foi de 1,2 (IC 95% 0,6 - 2,4) com 400 mg de celecoxib uma vez ao dia, comparativamente ao placebo. As taxas cumulativas para este *indicador* composto após 3 anos foram de 2,3% (21/933 indivíduos) e 1,9% (12/628 indivíduos) para o placebo, respectivamente. A incidência de enfarte do miocárdio (adjudicado) foi de 1,0% (9/933 indivíduos) com 400 mg de celecoxib uma vez ao dia, e 0,6% (4/628 indivíduos) com placebo.

Dados de um terceiro estudo de longa duração, ADAPT (Ensaio de Prevenção Anti-Inflamatória na Doença de Alzheimer), não demonstrou um aumento significativo do risco cardiovascular com 200 mg de celecoxib duas vezes ao dia, comparativamente ao placebo. O risco relativo para um *indicador* composto semelhante (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio e AVC), comparativamente ao placebo, foi de 1,14 (IC 95% 0,61 – 2,12) com 200 mg de celecoxib duas vezes ao dia. A incidência de enfarte do miocárdio foi 1,1% (8/717 doentes) com 200 mg de celecoxib duas vezes ao dia e 1,2% (13/1070 doentes) com placebo.

Os dados da análise conjunta de ensaios randomizados controlados também sugerem que o risco cardiovascular pode estar associado à utilização de celecoxib, quando comparado com o placebo, com evidência de diferentes riscos com base na dose de celecoxib.

Este medicamento foi sujeito a uma autorização de Introdução no Mercado deste medicamento em “Circunstâncias Excepcionais”.

Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença.

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) irá rever anualmente qualquer nova informação que possa vir a ser disponibilizada sobre o medicamento e este RCM será actualizado se necessário.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O celecoxib é bem absorvido, atingindo as concentrações plasmáticas máximas após cerca de 2-3 horas. A administração com alimentos (refeição de elevado teor lipídico) atrasa a absorção em cerca de 1 hora, com um aumento de 10 a 20% na absorção total (AUC).

O celecoxib é eliminado principalmente através de metabolização. Menos de 1% da dose é excretada na urina sob a forma inalterada. A variabilidade inter-individual na exposição ao celecoxib é de cerca de 10 vezes. No intervalo de doses terapêuticas, o celecoxib apresenta uma farmacocinética independente da dose e do tempo. Em concentrações plasmáticas terapêuticas, a ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 97%, e o celecoxib não se liga preferencialmente aos eritrócitos. O tempo de semi-vida de eliminação é de 8-12 horas. As concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas após 5 dias de tratamento. A actividade farmacológica reside no fármaco não metabolizado. Os principais metabolitos encontrados em circulação não apresentam actividade detectável sobre a COX-1 ou COX-2.

O metabolismo do celecoxib é mediado primariamente via citocromo P450 CYP2C9. Foram identificados três metabolitos, inactivos como os inibidores COX-1 ou COX-2, no plasma humano, um álcool primário, o ácido carboxílico correspondente e o seu conjugado glucoronido. A actividade do citocromo P450 CYP2C9 está reduzida em indivíduos com polimorfismos genéticos que levam a uma redução da actividade enzimática, tais como os que são homozigóticos para o polimorfismo CYP2C9*3.

Num estudo farmacocinético de 200 mg de celecoxib administrado uma vez por dia em voluntários saudáveis, com genótipo CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, ou CYP2C9*3/*3, a mediana da C_{max} e a AUC 0-24 de celecoxib no sétimo dia foram, aproximadamente, cerca de 4 e 7 vezes superior,

respectivamente, nos indivíduos genotipados como CYP2C9*3/*3, comparativamente a outros genótipos. Em três estudos distintos de dose única, envolvendo um total de 5 indivíduos genotipados como CYP2C9*3/*3, uma dose única aumentou a AUC 0-24 em aproximadamente 3 vezes, comparativamente aos metabolisadores normais.

Estima-se que a frequência de homozigóticos com o genótipo *3/*3 seja de 0,3%-1,0% entre os diferentes grupos étnicos.

A administração de celecoxib em doentes que são, ou suspeitos de serem, metabolisadores fracos do CYP2C9, com base na história prévia/experiência com outros substratos do CYP2C9, deve ser efectuada com precaução (ver secção 4.2).

Não foram encontradas diferenças clinicamente significativas nos parâmetros farmacocinéticos do celecoxib entre os indivíduos afro-americanos e caucasianos. A concentração plasmática de celecoxib está aumentada em cerca de 100% em mulheres idosas (>65 anos).

Comparativamente a indivíduos com função hepática normal, os doentes com compromisso hepático ligeiro apresentaram um aumento médio de 53% na C_{max} e de 26% na AUC do celecoxib. A administração de 200 mg por dia a doentes com compromisso hepático moderado, originou valores correspondentes de 41% e 146%, respectivamente. A capacidade metabólica em doentes com compromisso ligeiro a moderado encontra-se melhor correlacionada com os seus valores da albumina. Nos doentes com polipose adenomatosa familiar e compromisso hepático moderado (albumina sérica 25-35 g/l), a dose diária recomendada de celecoxib deve ser reduzida em 50%.

Os doentes com compromisso hepático grave (albumina sérica <25 g/l) não foram estudados e neste grupo de doentes o celecoxib está contra-indicado.

A farmacocinética do celecoxib não foi estudada nos doentes com compromisso renal, mas não é provável que seja acentuadamente diferente nestes doentes, uma vez que é eliminado fundamentalmente por metabolismo hepático. A experiência com o celecoxib no compromisso renal é reduzida e por conseguinte, recomenda-se precaução no tratamento de doentes com compromisso renal. Está contra-indicado no compromisso renal grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos convencionais de toxicidade embriofetal observou-se a ocorrência, dependente da dose, de hérnia diafragmática em fetos de rato e malformações cardiovasculares em fetos de coelho com exposições sistémicas ao celecoxib livre de aproximadamente 3 vezes (rato) e 2 vezes (coelho) superiores às alcançadas com a dose diária recomendada no ser humano (800 mg). Foi igualmente observada hérnia diafragmática num estudo de toxicidade peri-pós natal no rato, que incluiu exposição durante o período organogénico. Neste último estudo, na exposição sistémica mais baixa em que ocorreu esta anomalia, num único animal, a margem calculada relativa à dose diária recomendada no ser humano foi 2 vezes maior que a da dose diária recomendada no ser humano (800 mg).

Nos animais, a exposição ao celecoxib durante o período de desenvolvimento embrionário inicial resultou em perdas pré e pós-implantação. Estes efeitos são esperados com a inibição da síntese das prostaglandinas.

O celecoxib é excretado no leite do rato. Num estudo peri-pós natal no rato, observou-se toxicidade nas crias.

Num estudo toxicológico realizado em ratos macho, com duração de dois anos, observou-se um aumento de trombose não supra-renal com a utilização de doses elevadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

As cápsulas contêm:
lactose mono-hidratada
laurilsulfato de sódio
povidona K30
croscarmelose sódica
estearato de magnésio.

A cápsula é constituída por:
gelatina
dióxido de titânio (E171)

A tinta de impressão contém:
goma laca
propilenoglicol
óxido de ferro (E172)
azul brilhante FCF E133.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de folha de PVC /Alumínio, opacos.
Embalagens de 10 ou 60 cápsulas.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/259/005-006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

17 de Outubro de 2003

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

**A TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO
RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

**B CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO**

**C OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS A SEREM CUMPRIDAS
PELO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO
NO MERCADO**

A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica.

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

- **OUTRAS CONDIÇÕES**

Sistema de Farmacovigilância

O Titular de Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que o sistema de Farmacovigilância, tal como descrito na versão 2.0 incluída no Módulo 1.8.1 do pedido de Autorização de Introdução no Mercado está implementado e em funcionamento antes e enquanto o produto estiver no mercado.

Plano de Gestão de Risco

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado compromete-se a efectuar os estudos e as actividades de farmacovigilância adicionais detalhadas no Plano de Farmacovigilância, tal como acordado na versão de 28 de Fevereiro de 2005 do Plano de Gestão de Risco incluído no Módulo 1.8.2. do pedido da Autorização de Introdução no Mercado, assim como todas as actualizações subsequentes do PGR acordadas pelo CHMP.

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão de Risco para medicamentos de uso humano, qualquer actualização do PGR deve ser submetido ao mesmo tempo que o Relatório Periódico de Segurança (RPS) seguinte.

Além disso, deve ser submetido um PGR actualizado

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas actuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas actividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objectivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da EMA

O titular de AIM continua a submeter Relatórios Periódicos de Segurança (RPSs) anualmente.

C. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS A SEREM CUMPRIDAS PELO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

O titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar o seguinte programa de estudos, no prazo especificado. Os resultados dos estudos serão a base da reavaliação anual do perfil benefício/risco.

Aspectos clínicos

O Titular de AIM comprometeu-se anteriormente a realizar um “Ensaio de Fase III controlado por Placebo com Celecoxib em Indivíduos com Genótipo Positivo com Polipose Adenomatosa Familiar (A3191193 - Ensaio CHIP)” para gerar dados adicionais de eficácia e segurança.

Uma versão preliminar da alteração ao protocolo será submetida ao CHMP, para comentários, no início de Setembro de 2009.

O Titular de AIM irá submeter um relatório sobre o progresso do ensaio CHIP, incluindo uma actualização dos dados de segurança, na oitava Reavaliação Anual e irá submeter um relatório completo do estudo, quando disponível. O relatório sobre o progresso irá incluir a documentação completa do esforço efectuado para alcançar o objectivo de recrutamento anual: é esperado um aumento de 30 doentes/ano.

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Cartonagem exterior - 200 mg cápsulas (blister opaco, claro)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onsenal 200 mg cápsulas
Celecoxib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada cápsula contém 200 mg de celecoxib

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/259/001, 002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Onsenal 200 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Cartonagem exterior - 200 mg cápsulas (blister opaco, claro)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onsenal 200 mg cápsulas
Celecoxib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada cápsula contém 200 mg de celecoxib

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/259/003, 004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Onsenal 200 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onsenal 200 mg cápsulas
Celecoxib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Cartonagem exterior - 400 mg cápsulas

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onsenal 400 mg cápsulas
Celecoxib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada cápsula contém 400 mg de celecoxib

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJReino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/259/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ONSENAL 400 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Cartonagem exterior - 400 mg cápsulas

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onsenal 400 mg cápsulas
Celecoxib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada cápsula contém 400 mg de celecoxib

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/259/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Onsenal 400 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onsenal 400 mg cápsulas
Celecoxib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Onsenal 200 mg cápsulas Celecoxib

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Onsenal e para que é utilizado
2. Antes de tomar Onsenal
3. Como tomar Onsenal
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Onsenal
6. Outras informações

1. O QUE É ONSENAL E PARA QUE É UTILIZADO

O Onsenal pertence a um grupo de medicamentos denominado inibidores da ciclo-oxigenase-2 (COX-2).

A ciclo-oxigenase-2 é uma enzima que se encontra aumentada nos locais de inflamação e nas células de crescimento anormal. O Onsenal actua por inibição da COX-2, à qual as células em divisão são sensíveis. Como consequência a célula morre.

O Onsenal é utilizado para reduzir o número de polipos gastrintestinais nos doentes com Polipose Adenomatosa Familiar. A Polipose Adenomatosa Familiar é uma disfunção hereditária, na qual o recto e o cólon encontram-se cobertos com muitos polipos que podem vir a desenvolver cancro colorectal. O Onsenal deve ser administrado em conjunto com os cuidados de saúde usuais para os doentes com Polipose Adenomatosa Familiar, tais como cirurgia e vigilância endoscópica.

2. ANTES DE TOMAR ONSENAL

Não tome Onsenal

- se já teve uma reacção alérgica a qualquer um dos componentes do Onsenal;
- se já teve uma reacção alérgica a um grupo de medicamentos denominados “sulfonamidas”. Este grupo inclui alguns antibióticos (Bactrim, utilizado em associação com sulfametoxazol e trimetoprim) que podem ser utilizados no tratamento de infecções;
- se tem uma úlcera no estômago ou duodeno ou hemorragia no estômago ou intestinos;
- se após tomar aspirina ou outro medicamento anti-inflamatório teve polipos nasais ou congestão nasal grave, ou qualquer reacção alérgica como erupção cutânea associada a comichão, inchaço, dificuldade em respirar ou pieira;
- se está na idade fértil, excepto se utilizar um método efectivo de contracepção;
- se está a amamentar;
- se tem inflamação do cólon (colite ulcerativa) ou do trato intestinal (doença de Crohn);
- se sofre de doença grave no fígado;
- se sofre de doença grave nos rins;
- se tem insuficiência cardíaca, doença cardíaca estabelecida e/ou doença cerebrovascular estabelecidas, por exemplo, se teve um ataque cardíaco, um acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório ou bloqueios nos vasos sanguíneos que irrigam o coração ou o cérebro, ou se foi sujeito a alguma operação cirúrgica para retirar estes bloqueios ou a uma cirurgia de

bypass; ou se tem ou já teve problemas de circulação (doença arterial periférica), ou se já foi submetido a uma cirurgia nas artérias localizadas nas suas pernas.

Tome especial cuidado com Onsenal

Algumas pessoas necessitam de especial atenção do médico enquanto tomarem Onsenal. Antes de iniciar o tratamento com Onsenal, certifique-se que o seu médico sabe:

- se possui factores risco predisponentes para a doença cardíaca, como por exemplo, tensão arterial elevada, diabetes, colesterol elevado ou se é fumador. Nestas situações deverá informar o seu médico para que ele possa avaliar se o Onsenal é indicado para si;
- se já teve úlceras no estômago ou duodeno (intestino) ou hemorragias no estômago ou intestinos;
- se tem problemas no coração, fígado ou rins, o seu médico pode querer manter uma monitorização mais regular consigo;
- se tem retenção de líquidos (como inchaço dos tornozelos ou pés);
- se está desidratado, por exemplo devido a vômitos ou diarreia, ou se está a fazer algum tratamento com diuréticos (medicamentos que ajudam a eliminar os líquidos do organismo estimulando a função urinária);
- se teve reacção alérgica grave ou reacção cutânea grave a qualquer medicamento;
- se está a tomar ácido acetilsalicílico;
- se está a tomar anticoagulantes;
- se tem intolerância a alguns açúcares;
- se está a fazer algum tratamento para uma infecção, pois o Onsenal pode mascarar a febre que é um sinal de infecção.
- Se tem mais de 65 anos o seu médico pode querer manter uma monitorização mais regular consigo.

Tal como com outros medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs; por ex. ibuprofeno ou diclofenac) este medicamento pode levar a um aumento da pressão arterial, pelo que o seu médico poderá pedir-lhe que vigie a sua pressão arterial com regularidade.

Ao tomar Onsenal com outros medicamentos:

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Antes de iniciar o tratamento com Onsenal, certifique-se que o seu médico sabe se está a tomar:

- Inibidores da ECA ou antagonistas dos receptores da Angiotensina II (para a tensão arterial elevada e insuficiência cardíaca)
- Ácido acetilsalicílico ou outros medicamentos anti-inflamatórios
- Ciclosporina e tacrolimus (utilizados na supressão do sistema imunitário, por exemplo, após transplantes)
- Dextrometorfano (utilizado como antitússico)
- Diuréticos (para o tratamento da retenção de líquidos)
- Fluconazol (utilizado no tratamento de infecções por fungos)
- Lítio (utilizado no tratamento da depressão)
- Rifampicina (utilizada no tratamento de infecções bacterianas)
- Varfarina (utilizada na prevenção da formação de coágulos sanguíneos) ou outros anticoagulantes
- Outros medicamentos para tratar a depressão, perturbações do sono, tensão arterial alta ou batimentos cardíacos irregulares
- Neurolépticos (utilizados para tratar perturbações mentais)
- Metotrexato (utilizado no tratamento da artrite reumatóide, psoríase e leucemia)
- Carbamazepina (utilizado no tratamento da epilepsia/algumas formas de dor ou depressão)
- Barbitúricos (utilizados no tratamento da epilepsia/convulsões e algumas perturbações do sono)

O Onsenal pode ser tomado com uma dose baixa de ácido acetilsalicílico. Fale com o seu médico antes de tomar conjuntamente estes medicamentos.

Ao tomar Onsenal com alimentos e bebidas

Pode tomar Onsenal com ou sem alimentos.

Gravidez e aleitamento

Não pode tomar Onsenal se está grávida ou se há possibilidade de engravidar.

Não pode tomar Onsenal se está a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se sentir tonturas ou cansaço após tomar Onsenal, não conduza nem utilize máquinas até se sentir outra vez bem.

Informações importantes sobre alguns componentes de Onsenal

Onsenal contém lactose (um tipo de açúcar). Se o seu médico o informou que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. COMO TOMAR ONSENAL

Tomar Onsenal sempre de acordo com as instruções do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. A dose habitual é de 400 mg, duas vezes por dia. Irá habitualmente tomar duas cápsulas de 200 mg, duas vezes por dia.

A dose diária máxima recomendada é de 800 mg.

Se tomar mais Onsenal do que deveria

Se acidentalmente tomar demasiadas cápsulas, contacte o seu médico ou farmacêutico o mais depressa possível.

Caso se tenha esquecido de tomar Onsenal

Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Onsenal pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

Os efeitos secundários listados abaixo foram observados em doentes com artrite que tomaram medicamentos com a mesma substância activa que o Onsenal:

Pare de tomar as cápsulas e informe o seu médico imediatamente...

- Se tiver uma reacção alérgica, como erupção cutânea, inchaço da face, pieira ou dificuldade em respirar
- Se tiver problemas cardíacos tais como dor no peito
- Se tiver insuficiência hepática (os sintomas podem incluir náusea (sensação de mal estar), diarreia, icterícia (a pele ou a parte branca dos olhos ficam amarelas))
- Se apresentar bolhas ou exfoliação da pele
- Se tiver dores de estômago graves ou algum sinal de hemorragia no estômago ou intestinos, tal como fezes escuras ou manchas de sangue nas fezes ou vômitos com sangue

Efeitos secundários frequentes, que podem afectar mais de 1 pessoa em cada 100, são os seguintes:

- Retenção de líquidos no corpo que pode causar inchaço de tornozelos, pernas e/ou mãos
- Infecções urinárias

- Sinusite (inflamação dos seios perinasais, infecção dos seios perinasais, dor ou congestão dos seios perinasais), congestão ou corrimento nasal, dor na garganta, tosse, resfriado e sintomas semelhantes à gripe
- Tonturas, dificuldade em dormir
- Dores de estômago, diarreia, indigestão, gases
- Erupção cutânea, comichão
- Rigidez muscular
- Agravamento de alergias existentes

Efeitos secundários pouco frequentes, que podem afectar mais de 1 pessoa em cada 1000, são os seguintes:

- Insuficiência cardíaca, palpitações (sentir os batimentos do seu coração), aumento do ritmo cardíaco
- Agravamento da pressão arterial elevada existente
- Alterações nos resultados dos testes sanguíneos relacionados com o fígado
- Alterações nos resultados dos testes sanguíneos relacionados com os rins
- Anemia (alterações nas células vermelhas que pode causar fadiga e falta de ar)
- Ansiedade, depressão, cansaço, fadiga, sonolência, sensação de picadas (formigueiro)
- Níveis de potássio elevados nos resultados dos testes sanguíneos (pode causar náusea (sensação de mal estar, fadiga, fraqueza muscular ou palpitações)
- Diminuição da visão ou visão turva, zumbidos (ruído de campainhas), dor na boca, feridas
- Obstipação, arrotos, inflamação do estômago (indigestão, dor abdominal ou vômitos), agravamento da inflamação do estômago ou intestinos
- Câibras nas pernas
- Aparecimento de erupções que provocam comichão (urticária)

Efeitos secundários raros, que podem afectar mais de 1 pessoa em cada 10000, são os seguintes:

- Úlceras no estômago, esófago e intestino (hemorragia); ou perfuração do intestino (pode causar dor de estômago, febre, náuseas, vômitos, prisão de ventre), fezes escuras ou negras, inflamação do esófago (pode causar dificuldade em engolir), inflamação do pâncreas (pode levar a dor no estômago)
- Diminuição do número de glóbulos brancos sanguíneos (que ajudam o organismo a proteger-se das infecções) e plaquetas (probabilidade aumentada de ter hemorragias ou nódos negras)
- Dificuldade em coordenar os movimentos musculares
- Sensação de confusão, alteração do paladar
- Aumento da sensibilidade à luz
- Queda de cabelo

Reacções adicionais que foram notificadas a partir da utilização de medicamentos com a mesma substância activa que o Onsenal (em experiência pós-comercialização). A frequência destas reacções é difícil de determinar mas são, geralmente, consideradas muito raras (afectam menos de 1 pessoa em cada 10000)

- Hemorragia no cérebro que leva a morte
- Reacções alérgicas graves (incluindo choque anafilático potencialmente fatal) que pode causar erupção cutânea, inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta, respiração ofegante ou dificuldade em respirar; dificuldade em engolir
- Hemorragia do estômago ou intestinos (pode levar a fezes ou vômitos com sangue), inflamação do intestino ou colón, inflamação do pâncreas, náuseas (sensação de mal estar)
- Condições cutâneas graves como a síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, necrólise epidérmica tóxica (pode causar erupção, bolhas ou esfoliação da pele)
- Insuficiência hepática, problemas no fígado ou inflamação grave no fígado (por vezes fatal ou que pode levar a necessidade de transplante do fígado). Os sintomas podem incluir náuseas (sensação de mal estar), diarreia, icterícia coloração amarela da pele e dos olhos, urina escura, fezes pálidas, hemorragia, comichão ou arrepios
- Problemas nos rins (insuficiência renal, inflamação dos rins)
- Coágulo de sangue nos vasos sanguíneos dos pulmões. Os sintomas podem incluir falta de ar repentina, fortes dores ao respirar ou colapso

- Ritmo cardíaco irregular
- Meningite (inflamação da membrana que envolve o cérebro e a medula espinal)
- Alucinações
- Agravamento da epilepsia (ataques mais frequentes ou mais graves)
- Inflamação dos vasos sanguíneos (pode causar febre, dor, manchas púrpuras na pele)
- Bloqueio de qualquer artéria ou veia nos olhos, que pode causar perda parcial ou completa da visão, conjuntivite, infecção nos olhos (olho vermelho), hemorragia nos olhos
- Redução no número de células sanguíneas brancas e vermelhas e plaquetas (pode causar cansaço, nódos negros, hemorragia nasal frequente e aumento do risco de infecção)
- Dor no peito
- Alteração da sensibilidade ao cheiro
- Descoloração da pele (nódos negros), dor muscular e fraqueza, dor nas articulações
- Alterações menstruais
- Dor de cabeça, vermelhidão
- Baixos níveis de sódio comprovados por testes laboratoriais (pode causar perda de apetite, dor de cabeça, náusea (sensação de mal estar), câibras musculares e fraqueza.

Em estudos clínicos nos quais o Onsenal foi tomada até 3 anos para prevenção de pólipos espontâneos no colón, foram observados os seguintes efeitos secundários adicionais (os efeitos secundários marcados com um asterisco foram mais frequentes nestes estudos que nos estudos da artrite):

Efeitos secundários muito frequentes (que afectam mais de 1 pessoa em cada 10):

- Pressão arterial elevada*, diarreia*

Efeitos secundários frequentes:

- Problemas cardíacos: ataque cardíaco*, angina (dor no peito)
- Problemas de estômago: náuseas, azia, divertículo (um problema no estômago ou intestinos que pode causar dor e infectar), vômitos*, síndrome do intestino irritável (pode incluir dor abdominal, diarreia, indigestão, gases)
- Pedras nos rins (podem originar dor abdominal ou lombar, sangue na urina), dificuldade em urinar, aumento da creatinina (resultado de um teste sanguíneo relacionado com a função dos rins)
- Dificuldade em respirar
- Espasmos musculares
- Edema (retenção de água que pode causar inchaço)
- Aumento ou inflamação da próstata, aumento do antígeno prostático específico (teste laboratorial)
- Infecções de vários tipos
- Aumento de peso

Efeitos secundários pouco frequentes:

- Acidente Vascular Cerebral
- Angina instável (dor no peito), problemas com as válvulas cardíacas, ritmo ou artérias coronárias, aumento do coração
- Trombose venosa profunda (coágulos de sangue normalmente na perna, que podem causar dor, inchaço ou vermelhidão na barriga das perna ou problemas respiratórios), nódos negros
- Infecção abdominal (que pode causar irritação ou úlceras no estômago ou intestino), hemorragias das hemorróidas, movimentos intestinais frequentes, gengivas inflamadas ou hemorragia gengival/feridas na boca
- Fractura dos membros inferiores, ruptura ou inflamação dos tendões
- Zona, infecção na pele, dermatite alérgica (erupção seca com comichão)
- Moscas volantes ou hemorragia nos olhos que pode causar perturbação da visão ou visão turva, vertigens devido a problemas no ouvido interno, dificuldade em falar
- Dificuldade em adormecer, excesso de urina durante a noite
- Acumulação de nódulos de gordura na pele ou noutras locais, gânglios quísticos, (inchaço inofensivo nas ou junto das articulações e tendões das mãos e pés)

- Hemorragia anormal ou inesperada pela vagina, dor menstrual, dor nos seios, quistos ováricos, sintomas semelhantes aos da menopausa
- Níveis de sódio ou hemoglobina elevados e baixos níveis de hematócrito ou testosterona, em resultados de testes sanguíneos
- Diminuição da audição
- Alteração nas contagens sanguíneas

5. COMO CONSERVAR ONSENAL

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não conservar as suas cápsulas acima de 30°C.

Não utilize as cápsulas após expirar o prazo de validade indicado no blíster e cartonagem. Se as cápsulas estiverem fora da validade, devolva-as ao seu farmacêutico que as irá eliminar de forma segura.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Onsenal

- A substância activa é o celecoxib.
- Os outros componentes são: gelatina, lactose monohidratada, laurilsulfato de sódio, povidona K30, croscarmelose sódica, estearato de magnésio e o corante dióxido de titânio E171.
- A tinta de impressão contém também goma laca, propilenoglicol e óxido de ferro E172.

Qual o aspecto de Onsenal e conteúdo da embalagem

As cápsulas são brancas com “7767” e “200” gravado em tinta dourada.

Onsenal é acondicionado em blisters e fornecido em embalagens de 10 ou 60 cápsulas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Belgique / België / Belgien

Pfizer S.A. / N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Pfizer HCP Corporation

Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer s.r.o.

Tel.: +420-283-004-151

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer GmbH

Tel: +49 30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel.: +372 6 405 328

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.

Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer S.A.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +1800 633 363 (número grátis)

+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

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.

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

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel. +356 212201 74

Nederland

Pfizer BV

Tel: +31 (0)10 406 4301

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

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

Polska

Pfizer Polska Sp.zo.o

Tel: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel.: + 386 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel.: + 421 2 5941 8500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550-52000

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Este medicamento foi autorizado sob “circunstâncias excepcionais”.
Isto significa que foi impossível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença.

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) irá rever anualmente qualquer nova informação sobre o medicamento e este folheto será actualizado se necessário.

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros *sites* sobre doenças raras e tratamentos.

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Onsenal 400 mg cápsulas Celecoxib

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Onsenal e para que é utilizado
2. Antes de tomar Onsenal
3. Como tomar Onsenal
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Onsenal
6. Outras informações

1. O QUE É ONSENAL E PARA QUE É UTILIZADO

O Onsenal pertence a um grupo de medicamentos denominado inibidores da ciclo-oxigenase-2 (COX-2).

A ciclo-oxigenase-2 é uma enzima que se encontra aumentada nos locais de inflamação e nas células de crescimento anormal. O Onsenal actua por inibição da COX-2, à qual as células em divisão são sensíveis. Como consequência a célula morre.

O Onsenal é utilizado para reduzir o número de polipos gastrintestinais nos doentes com Polipose Adenomatosa Familiar. A Polipose Adenomatosa Familiar é uma disfunção hereditária, na qual o recto e o cólon encontram-se cobertos com muitos polipos que podem vir a desenvolver cancro colorectal. O Onsenal deve ser administrado em conjunto com os cuidados de saúde usuais para os doentes com Polipose Adenomatosa Familiar, tais como cirurgia e vigilância endoscópica.

2. ANTES DE TOMAR ONSENAL

Não tome Onsenal

- se já teve uma reacção alérgica a qualquer um dos componentes do Onsenal;
- se já teve uma reacção alérgica a um grupo de medicamentos denominados “sulfonamidas”. Este grupo inclui alguns antibióticos (Bactrim, utilizado em associação com sulfametoxazol e trimetoprim) que podem ser utilizados no tratamento de infecções;
- se tem uma úlcera no estômago ou duodeno ou hemorragia no estômago ou intestinos;
- se após tomar aspirina ou outro medicamento anti-inflamatório teve polipos nasais ou congestão nasal grave, ou qualquer reacção alérgica como erupção cutânea associada a comichão, inchaço, dificuldade em respirar ou pieira;
- se está na idade fértil, excepto se utilizar um método efectivo de contracepção;
- se está a amamentar;
- se tem inflamação do cólon (colite ulcerativa) ou do trato intestinal (doença de Crohn);
- se sofre de doença grave no fígado;
- se sofre de doença grave nos rins;
- se tem insuficiência cardíaca, doença cardíaca estabelecida e/ou doença cerebrovascular estabelecidas, por exemplo, se teve um ataque cardíaco, um acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório ou bloqueios nos vasos sanguíneos que irrigam o coração ou o cérebro, ou

se foi sujeito a alguma operação cirúrgica para retirar estes bloqueios ou a uma cirurgia de bypass; ou se tem ou já teve problemas de circulação (doença arterial periférica), ou se já foi submetido a uma cirurgia nas artérias localizadas nas suas pernas.

Tome especial cuidado com Onsenal

Algumas pessoas necessitam de especial atenção do médico enquanto tomarem Onsenal. Antes de iniciar o tratamento com Onsenal, certifique-se que o seu médico sabe:

- se possui factores de risco predisponentes para a doença cardíaca, como por exemplo, tensão arterial elevada, diabetes, colesterol elevado ou se é fumador. Nestas situações deverá informar o seu médico para que ele possa avaliar se o Onsenal é indicado para si;
- se já teve úlceras no estômago ou duodeno (intestino) ou hemorragias no estômago ou intestinos;
- se tem problemas no coração, fígado ou rins, o seu médico pode querer manter uma monitorização mais regular consigo;
- se tem retenção de líquidos (como inchaço dos tornozelos ou pés);
- se está desidratado, por exemplo devido a vômitos ou diarreia, ou se está a fazer algum tratamento com diuréticos (medicamentos que ajudam a eliminar os líquidos do organismo estimulando a função urinária);
- se teve reacção alérgica grave ou reacção cutânea grave a qualquer medicamento;
- se está a tomar ácido acetilsalicílico;
- se está a tomar anticoagulantes;
- se tem intolerância a alguns açúcares;
- se está a fazer algum tratamento para uma infecção, pois o Onsenal pode mascarar a febre que é um sinal de infecção.
- Se tem mais de 65 anos o seu médico pode querer manter uma monitorização mais regular consigo.

Tal como com outros medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs; por ex. ibuprofeno ou diclofenac) este medicamento pode levar a um aumento da pressão arterial, pelo que o seu médico poderá pedir-lhe que vigie a sua pressão arterial com regularidade.

Ao tomar Onsenal com outros medicamentos:

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Antes de iniciar o tratamento com Onsenal, certifique-se que o seu médico sabe se está a tomar:

- Inibidores da ECA ou antagonistas dos receptores da Angiotensina II (para a tensão arterial elevada e insuficiência cardíaca)
- Ácido acetilsalicílico ou outros medicamentos anti-inflamatórios
- Ciclosporina e tacrolimus (utilizados na supressão do sistema imunitário, por exemplo, após transplantes)
- Dextrometorfano (utilizado como antitússico)
- Diuréticos (para o tratamento da retenção de líquidos)
- Fluconazol (utilizado no tratamento de infecções por fungos)
- Litio (utilizado no tratamento da depressão)
- Rifampicina (utilizada no tratamento de infecções bacterianas)
- Varfarina (utilizada na prevenção da formação de coágulos sanguíneos) ou outros anticoagulantes
- Outros medicamentos para tratar a depressão, perturbações do sono, tensão arterial alta ou batimentos cardíacos irregulares
- Neurolépticos (utilizados para tratar perturbações mentais)
- Metotrexato (utilizado no tratamento da artrite reumatóide, psoríase e leucemia)
- Carbamazepina (utilizado no tratamento da epilepsia/algumas formas de dor ou depressão)
- Barbitúricos (utilizados no tratamento da epilepsia/convulsões e algumas perturbações do sono)

O Onsenal pode ser tomado com uma dose baixa de ácido acetilsalicílico. Fale com o seu médico antes de tomar conjuntamente estes medicamentos.

Ao tomar Onsenal com alimentos e bebidas

Pode tomar Onsenal com ou sem alimentos.

Gravidez e aleitamento

Não pode tomar Onsenal se está grávida ou se há possibilidade de engravidar.

Não pode tomar Onsenal se está a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se sentir tonturas ou cansaço após tomar Onsenal, não conduza nem utilize máquinas até se sentir outra vez bem.

Informações importantes sobre alguns componentes de Onsenal

Onsenal contém lactose (um tipo de açúcar). Se o seu médico o informou que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. COMO TOMAR ONSENAL

Tomar Onsenal sempre de acordo com as instruções do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. A dose habitual é de 400 mg, duas vezes por dia. Irá habitualmente tomar uma cápsula de 400 mg, duas vezes por dia.

A dose diária máxima recomendada é de 800 mg.

Se tomar mais Onsenal do que deveria

Se acidentalmente tomar demasiadas cápsulas, contacte o seu médico ou farmacêutico o mais depressa possível.

Caso se tenha esquecido de tomar Onsenal

Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Onsenal pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

Os efeitos secundários listados abaixo foram observados em doentes com artrite que tomaram medicamentos com a mesma substância activa que o Onsenal:

Pare de tomar as cápsulas e informe o seu médico imediatamente...

- Se tiver uma reacção alérgica, como erupção cutânea, inchaço da face, pieira ou dificuldade em respirar
- Se tiver problemas cardíacos tais como dor no peito
- Se tiver insuficiência hepática (os sintomas podem incluir náusea (sensação de mal estar), diarreia, icterícia (a pele ou a parte branca dos olhos ficam amarelas))
- Se apresentar bolhas ou exfoliação da pele
- Se tiver dores de estômago graves ou algum sinal de hemorragia no estômago ou intestinos, tal como fezes escuras ou manchas de sangue nas fezes ou vómitos com sangue

Efeitos secundários frequentes, que podem afectar mais de 1 pessoa em cada 100, são os seguintes:

- Retenção de líquidos no corpo que pode causar inchaço de tornozelos, pernas e/ou mãos

- Infecções urinárias
- Sinusite (inflamação dos seios perinasais, infecção dos seios perinasais, dor ou congestão dos seios perinasais), congestão ou corrimento nasal, dor na garganta, tosse, resfriado e sintomas semelhantes à gripe
- Tonturas, dificuldade em dormir
- Dores de estômago, diarreia, indigestão, gases
- Erupção cutânea, comichão
- Rigidez muscular
- Agravamento de alergias existentes

Efeitos secundários pouco frequentes, que podem afectar mais de 1 pessoa em cada 1000, são os seguintes:

- Insuficiência cardíaca, palpitações (sentir os batimentos do seu coração), aumento do ritmo cardíaco
- Agravamento da pressão arterial elevada existente
- Alterações nos resultados dos testes sanguíneos relacionados com o fígado
- Alterações nos resultados dos testes sanguíneos relacionados com os rins
- Anemia (alterações nas células vermelhas que pode causar fadiga e falta de ar)
- Ansiedade, depressão, cansaço, fadiga, sonolência, sensação de picadas (formigueiro)
- Níveis de potássio elevados nos resultados dos testes sanguíneos (pode causar náusea (sensação de mal estar), fadiga, fraqueza muscular ou palpitações)
- Diminuição da visão ou visão turva, zumbidos (ruído de campainhas), dor na boca, feridas
- Obstipação, arrotos, inflamação do estômago (indigestão, dor abdominal ou vômitos), agravamento da inflamação do estômago ou intestinos
- Câibras nas pernas
- Aparecimento de erupções que provocam comichão (urticária)

Efeitos secundários raros, que podem afectar mais de 1 pessoa em cada 10000, são os seguintes:

- Úlceras no estômago, esófago e intestino (hemorragia); ou perfuração do intestino (pode causar dor de estômago, febre, náuseas, vômitos, prisão de ventre), fezes escuras ou negras, inflamação do esófago (pode causar dificuldade em engolir), inflamação do pâncreas (pode levar a dor no estômago)
- Diminuição do número de glóbulos brancos sanguíneos (que ajudam o organismo a proteger-se das infecções) e plaquetas (probabilidade aumentada de ter hemorragias ou nódos negras)
- Dificuldade em coordenar os movimentos musculares
- Sensação de confusão, alteração do paladar
- Aumento da sensibilidade à luz
- Queda de cabelo

Reacções adicionais que foram notificadas a partir da utilização de medicamentos com a mesma substância activa que o Onsenal (em experiência pós-comercialização). A frequência destas reacções é difícil de determinar mas são, geralmente, consideradas muito raras (afectam menos de 1 pessoa em cada 10000)

- Hemorragia no cérebro que leva a morte
- Reacções alérgicas graves (incluindo choque anafilático potencialmente fatal) que pode causar erupção cutânea, inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta, respiração ofegante ou dificuldade em respirar; dificuldade em engolir
- Hemorragia do estômago ou intestinos (pode levar a fezes ou vômitos com sangue), inflamação do intestino ou colón, inflamação do pâncreas, náuseas (sensação de mal estar)
- Condições cutâneas graves como a síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, necrólise epidérmica tóxica (pode causar erupção, bolhas ou esfoliação da pele)
- Insuficiência hepática, problemas no fígado ou inflamação grave no fígado (por vezes fatal ou que pode levar a necessidade de transplante do fígado). Os sintomas podem incluir náuseas (sensação de mal estar), diarreia, icterícia coloração amarela da pele e dos olhos, urina escura, fezes pálidas, hemorragia, comichão ou arrepios
- Problemas nos rins (insuficiência renal, inflamação dos rins)

- Coágulo de sangue nos vasos sanguíneos dos pulmões. Os sintomas podem incluir falta de ar repentina, fortes dores ao respirar ou colapso
-
- Ritmo cardíaco irregular
- Meningite (inflamação da membrana que envolve o cérebro e a medula espinal)
- Alucinações
- Agravamento da epilepsia (ataques mais frequentes ou mais graves)
- Inflamação dos vasos sanguíneos (pode causar febre, dor, manchas púrpuras na pele)
- Bloqueio de qualquer artéria ou veia nos olhos, que pode causar perda parcial ou completa da visão, conjuntivite, infecção nos olhos (olho vermelho), hemorragia nos olhos
- Redução no número de células sanguíneas brancas e vermelhas e plaquetas (pode causar cansaço, nódos negros, hemorragia nasal frequente e aumento do risco de infecção)
- Dor no peito
- Alteração da sensibilidade ao cheiro
- Descoloração da pele (nódos negros), dor muscular e fraqueza, dor nas articulações
- Alterações menstruais
- Dor de cabeça, vermelhidão
- Baixos níveis de sódio comprovados por testes laboratoriais (pode causar perda de apetite, dor de cabeça, náusea (sensação de mal estar), câibras musculares e fraqueza.

Em estudos clínicos nos quais o Onsenal foi tomada até 3 anos para prevenção de pólipos espontâneos no colón, foram observados os seguintes efeitos secundários adicionais (os efeitos secundários marcados com um asterisco foram mais frequentes nestes estudos que nos estudos da artrite):

Efeitos secundários muito frequentes (que afectam mais de 1 pessoa em cada 10):

- Pressão arterial elevada*, diarreia*

Efeitos secundários frequentes:

- Problemas cardíacos: ataque cardíaco*, angina (dor no peito)
- Problemas de estômago: náuseas, azia, divertículo (um problema no estômago ou intestinos que pode causar dor e infectar), vômitos*, síndrome do intestino irritável (pode incluir dor abdominal, diarreia, indigestão, gases)
- Pedras nos rins (podem originar dor abdominal ou lombar, sangue na urina), dificuldade em urinar, aumento da creatinina (resultado de um teste sanguíneo relacionado com a função dos rins)
- Dificuldade em respirar
- Espasmos musculares
- Edema (retenção de água que pode causar inchaço)
- Aumento ou inflamação da próstata, aumento do antígeno prostático específico (teste laboratorial)
- Infecções de vários tipos
- Aumento de peso

Efeitos secundários pouco frequentes:

- Acidente Vascular Cerebral
- Angina instável (dor no peito), problemas com as válvulas cardíacas, ritmo ou artérias coronárias, aumento do coração
- Trombose venosa profunda (coágulos de sangue normalmente na perna, que podem causar dor, inchaço ou vermelhidão na barriga das perna ou problemas respiratórios), nódos negros
- Infecção abdominal (que pode causar irritação ou úlceras no estômago ou intestino), hemorragias das hemorróidas, movimentos intestinais frequentes, gengivas inflamadas ou hemorragia gengival/feridas na boca
- Fractura dos membros inferiores, ruptura ou inflamação dos tendões
- Zona, infecção na pele, dermatite alérgica (erupção seca com comichão)
- Moscas volantes ou hemorragia nos olhos que pode causar perturbação ou visão turva, vertigens devido a problemas no ouvido interno, dificuldade em falar

- Dificuldade em adormecer, excesso de urina durante a noite
- Acumulação de nódulos de gordura na pele ou noutras locais, gânglios quísticos, (inchaço inofensivo nas ou junto das articulações e tendões das mãos e pés)
- Hemorragia anormal ou inesperada pela vagina, dor menstrual, dor nos seios, quistos ováricos, sintomas semelhantes aos da menopausa
- Níveis de sódio ou hemoglobina elevados e baixos níveis de hematócrito ou testosterona, em resultados de testes sanguíneos
- Diminuição da audição
- Alteração nas contagens sanguíneas

5. COMO CONSERVAR ONSENAL

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não conservar as suas cápsulas acima de 30°C.

Não utilize as cápsulas após expirar o prazo de validade indicado no blíster e cartonagem. Se as cápsulas estiverem fora da validade, devolva-as ao seu farmacêutico que as irá eliminar de forma segura.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Onsenal

- A substância activa é o celecoxib.
- Os outros componentes são: gelatina, lactose mono-hidratada, laurilsulfato de sódio, povidona K30, croscarmellose sódica, estearato de magnésio e o corante dióxido de titânio E171.
- A tinta de impressão contém também goma laca, propilenoglicol, óxido de ferro E172 e azul brilhante FCF E 133.

Qual o aspecto de Onsenal e conteúdo da embalagem

As cápsulas são brancas com a inscrição “7767” e “400” a verde.

O Onsenal é acondicionado em blisters e é fornecido em embalagens de 10 ou 60 cápsulas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.

Belgique / België / Belgien

Pfizer S.A. / N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Pfizer HCP Corporation

Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer s.r.o.

Tel.: +420-283-004-151

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-1000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL

Eesti filiaal

Tel.: +372 6 405 328

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.

Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer S.A.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: + 1800 633 363 (numero grátiis)

+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

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.

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

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel. +356 212201 74

Nederland

Pfizer BV

Tel: +31 (0)10 406 4301

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

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

Polska

Pfizer Polska Sp.zo.o

Tel.: + 48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel.: + 386 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel.: + 421 2 5941 8500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550-52000

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Este medicamento foi autorizado sob “circunstâncias excepcionais”.
Isto significa que foi impossível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença.

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) irá rever anualmente qualquer nova informação sobre o medicamento e este folheto será actualizado se necessário.

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros *sites* sobre doenças raras e tratamentos.

Medicamento já não autorizado