



celecoxibe

Cápsula 100mg e 200mg

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE



celecoxibe

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Cápsula 100mg

Embalagens contendo 10, 15, 20, 30 e 60 cápsulas.

Embalagens hospitalares contendo 100, 200 e 500 cápsulas.

Cápsula 200mg

Embalagens contendo 10, 15, 20, 30 e 60 cápsulas.

Embalagens hospitalares contendo 100, 200 e 500 cápsulas.

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de 100mg contém:

celecoxibe.....100mg

Excipiente q.s.p.....1 cápsula

Excipientes: lactose monoidratada, povidona, estearato de magnésio, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio.

Cada cápsula de 200mg contém:

celecoxibe.....200mg

Excipiente q.s.p.....1 cápsula

Excipientes: lactose monoidratada, povidona, estearato de magnésio, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Celecoxibe cápsulas está indicado para o tratamento dos sinais e sintomas da osteoartrite e artrite reumatoide; alívio dos sinais e sintomas da espondilite anquilosante; alívio da dor aguda (principalmente no pós-operatório de cirurgia ortopédica ou dental e em afecções músculo-esqueléticas), alívio dos sintomas de dismenorreia primária e de lombalgia. (vide item 3. Características Farmacológicas - Informações Técnicas - Estudos Clínicos e item 5. Advertências e Precauções).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

Osteoartrite (OA)

O celecoxibe demonstrou uma redução significativa na dor articular em comparação com o placebo. O celecoxibe foi avaliado para o tratamento dos sinais e sintomas da osteoartrite do joelho e quadril em aproximadamente 4.200 pacientes de estudos clínicos controlados por placebo e por agente ativo com até 12 semanas de duração. Em pacientes com osteoartrite, o tratamento com celecoxibe 100mg duas vezes ao dia ou 200 mg em dose única diária resultou em melhora do índice de osteoartrite de WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities*), um índice composto de dor, rigidez, e medidas funcionais em osteoartrite. Em três estudos de 12 semanas de duração em osteoartrite acompanhada de dor e vermelhidão, as doses de celecoxibe de 100mg duas vezes ao dia e 200mg duas vezes ao dia proporcionaram redução significativa da dor dentro de 24-48 horas após o início da administração. Em doses de 100mg duas vezes ao dia ou 200mg duas vezes ao dia, a eficácia do celecoxibe mostrou ser semelhante à do naproxeno 500mg duas vezes ao dia. Doses de 200mg duas vezes ao dia não proporcionaram benefício adicional acima do observado com 100mg duas vezes ao dia. Uma dose diária total de 200mg mostrou ser igualmente eficaz quer seja administrada como 100mg duas vezes ao dia ou como 200mg em dose única diária.

Artrite Reumatoide (AR)

O celecoxibe demonstrou uma redução significativa na sensibilidade/dor articular e no inchaço articular em comparação com o placebo. O celecoxibe foi avaliado para o tratamento dos sinais e sintomas de artrite reumatoide em aproximadamente 2.100 pacientes em estudos clínicos controlados por placebo e por agente ativo com até 24 semanas de duração. O celecoxibe mostrou ser superior ao placebo nestes estudos, quando se utilizou o Índice de Resposta ACR20, um índice composto de medidas clínicas, laboratoriais e funcionais da artrite reumatoide. As doses de celecoxibe 100mg duas vezes ao dia e 200mg duas vezes ao dia apresentaram eficácia semelhante e ambas foram comparáveis à eficácia do naproxeno 500mg duas vezes ao dia.

Embora o celecoxibe nas doses de 100mg duas vezes ao dia e 200mg duas vezes ao dia tenha proporcionado eficácia global semelhante, alguns pacientes obtiveram benefício adicional com a dose de 200mg duas vezes ao dia. Doses de 400mg duas vezes ao dia não proporcionaram benefício adicional acima do observado com 100-200mg duas vezes ao dia.

Analgesia em dor aguda, incluindo Dismenorreia Primária

Nos modelos de analgesia aguda de dor pós-cirurgia oral, dor pós-cirurgia ortopédica, e dismenorreia primária, o celecoxibe aliviou a dor classificada pelos pacientes como moderada a grave. Doses únicas (vide item 8.

Posologia e Modo de Usar) de celecoxibe proporcionaram alívio da dor dentro de um período de 60 minutos.

Espondilite Anquilosante (EA)

O celecoxibe foi avaliado em pacientes com espondilite anquilosante em dois estudos clínicos controlados por placebo e por agente ativo com 6 e 12 semanas de duração.

O celecoxibe nas doses de 100mg duas vezes ao dia, 200mg em dose única diária e 400mg em dose única diária mostrou ser estatisticamente superior ao placebo nestes estudos para todas as três medidas de eficácia coprimárias que avaliam a intensidade de dor global (Escala Analógica Visual), atividade da doença global (Escala Analógica Visual) e comprometimento funcional (Índice Funcional de Espondilite Anquilosante de Bath). No

estudo de 12 semanas, não houve diferença no nível de melhora entre as doses de 200mg e 400mg de celecoxibe em uma comparação de alteração média em relação ao basal, porém houve uma maior porcentagem de pacientes que responderam ao celecoxibe 400mg (53%) do que ao celecoxibe 200mg (44%), utilizando-se a Avaliação dos critérios de resposta de Espondilite Anquilosante (ASAS 20). A ASAS 20 define resposta de um paciente ao tratamento como melhora em relação ao basal de pelo menos 20% e melhora absoluta de pelo menos 10mm, em uma escala de 0 a 100mm, em pelo menos três de quatro dos seguintes domínios: avaliação global do paciente, dor, Índice Funcional de Espondilite Anquilosante de Bath, e inflamação. A análise de resposta também demonstrou ausência de alteração nas taxas de resposta em períodos superiores a 6 semanas.

Estudos em Dismenorreia

Dois estudos foram realizados para avaliar a eficácia do celecoxibe em dismenorreia, ambos randômicos, duplocegos, com 3 braços cruzados, que compararam celecoxibe (n=253) a naproxeno (n=251) e placebo (n=256).

Nos dois estudos as pacientes receberam a dose inicial da medicação definida randomicamente (celecoxibe 400mg, naproxeno 550mg ou placebo) no primeiro dia do ciclo menstrual e, se necessário, doses das mesmas medicações (celecoxibe 200mg, naproxeno 550mg e placebo) eram repetidas a cada 12 horas por 3 dias.

Em todas as medidas de eficácia utilizadas (tempo até o alívio da dor, redução da intensidade da dor nas 8 e 12 horas após a dose inicial; manutenção da intensidade da analgesia durante os 3 dias de tratamento – quando necessário – e o uso de medicação analgésica de resgate) celecoxibe e naproxeno foram estatisticamente superiores ao placebo ($p<0,001$). A avaliação do paciente em relação à eficácia do tratamento também foi superior ($p<0,01$) nos braços em que as medicações ativas foram usadas.

Lombalgia

O celecoxibe foi utilizado para tratar pacientes que apresentavam lombalgia não neuropática preexistente de duração ≥ 12 semanas. Na tabela a seguir, os resultados de eficácia de 5 estudos clínicos são apresentados utilizando a Escala de Avaliação da Intensidade da Dor do Paciente (escala analógica visual de 100mm), a partir da linha de base ao fim do tratamento:

Escala de Avaliação da Intensidade da Dor do Paciente em Estudo Clínico de Lombalgia

Estudo Id (Duração) Tratamento (DDT)	N	Linha de Base Intensidade da Dor ^c	Alteração na Intensidade da Dor ^c	Valor de p para Diferença do Tratamento ^c
Estudo 244 (12 semanas) ^a				
Placebo	177	76,6	-30,1	- -
celecoxibe 200mg	183	73,6	-35,9	0,0503
Estudo 245 (12 semanas) ^a				
Placebo	191	75,7	-26,2	- -
celecoxibe 200mg	183	72,8	-32,2	0,0427
Estudo 1165 (6 semanas) ^b				
celecoxibe 400mg	402	65,5	-34,6	0,008
tramadol 200mg	389	66,1	-30,4	- -
Estudo 1338 (6 semanas) ^b				
celecoxibe 400mg	386	65,9	-34,8	0,595
tramadol 200mg	385	66,6	-34,4	- -

Estudo 1174 (4 semanas)				
Placebo	410	65,1	-26,2	- -
celecoxibe 400mg	410	65,0	-31,7	<0,001
loxoprofeno 180mg	407	65,6	-29,3	Não avaliado

N = Número de pacientes fornecendo dados na linha de base e final do tratamento. DDT = Dose diária total.

^a Escala de Avaliação da Intensidade da Dor do Paciente: medida de eficácia co-primária nesses estudos, juntamente com Avaliação Global do Paciente com Lombalgia (diferenças significativas no tratamento favoreceram celecoxibe sobre o placebo nos Estudos 244 e 245) e o Questionário Roland-Morris de Incapacidade (diferença significativa no tratamento favoreceu celecoxibe sobre o placebo no Estudo 244).

^b A medida de eficácia primária nesses estudos foi a porcentagem de pacientes que experimentaram um mínimo de 30% de melhora na Escala de Avaliação Numérica da Dor sendo que os resultados em ambos estudos mostraram superioridade estatística para celecoxibe sobre o tramadol.

^c Baseado no Método de Mínimos Quadrados de modelos de Análise de Covariância, com alterações na intensidade da dor calculadas por subtração do valor na linha de base pelo valor do fim do tratamento; os valores de *p* foram calculados baseados nas diferenças do Método de Mínimos Quadrados entre os grupos de tratamento.

Informações Adicionais de Estudos Clínicos

Estudos Endoscópicos

As avaliações endoscópicas do trato gastrointestinal foram realizadas em mais de 4.500 pacientes com artrite que foram admitidos em cinco estudos randomizados e controlados de 12-24 semanas de duração que utilizaram agentes comparativos ativos, dois dos quais também incluíram controles com placebo. Não houve relação consistente entre a incidência de úlceras gastroduodenais e a dose de celecoxibe dentro do intervalo estudado.

A Tabela 1 resume a incidência de úlceras endoscópicas em dois estudos de 12 semanas de duração que admitiram pacientes cujas endoscopias basais revelaram inexistência de úlceras.

Tabela 1 - Incidência de Úlceras Gastroduodenais dos Estudos Endoscópicos em Pacientes com Osteoartrite e Artrite Reumatoide

	Estudos de 3 Meses	
	Estudo 1 (n=1108)	Estudo 2 (n=1049)
Placebo	2,3% (5/217)	2,0% (4/200)
celecoxibe 50mg duas vezes ao dia	3,4% (8/233)	---
celecoxibe 100mg duas vezes ao dia	3,1% (7/227)	4,0% (9/223)
celecoxibe 200mg duas vezes ao dia	5,9% (13/221)	2,7% (6/219)
celecoxibe 400mg duas vezes ao dia	---	4,1% (8/197)
naproxeno 500mg duas vezes ao dia	16,2% (34/210)*	17,6% (37/210)*

**p* ≤ 0,05 versus todos os outros tratamentos

A Tabela 2 resume os dados de dois estudos de 12 semanas que incluiu pacientes cujas endoscopias basais revelaram ausência de úlceras. Os pacientes foram submetidos a intervalos entre as endoscopias a cada 4 semanas para fornecer informações sobre o risco de úlcera em função do tempo.

Tabela 2 - Incidência de Úlceras Gastroduodenais de Estudos de Endoscopias Seriais de 3 meses em Pacientes com Osteoartrite e Artrite Reumatoide

	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Final
Estudo 3 (n=523)				
celecoxibe	4,0%	2,2%	1,5%	7,5%
200mg duas vezes ao dia	(10/252)*	(5/227)*	(3/196)*	(20/266)*
naproxeno	19,0%	14,2%	9,9%	34,6%
500mg duas vezes ao dia	(47/247)	(26/182)	(14/141)	(89/257)
Estudo 4 (n=1.062)				
celecoxibe	3,9%	2,4%	1,8%	7,0%
200mg duas vezes ao dia	(13/337) [†]	(7/296) [†]	(5/274) [†]	(25/356) [†]
diclofenaco	5,1%	3,3%	2,9%	9,7%
75mg duas vezes ao dia	(18/350)	(10/306)	(8/278)	(36/372)
ibuprofeno	13,0%	6,2%	9,6%	23,3%
800mg três vezes ao dia	(42/323)	(15/241)	(21/219)	(78/334)

*p ≤ 0,05 celecoxibe *versus* naproxeno com base nos intervalos e análises cumulativas

[†]p ≤ 0,05 celecoxibe *versus* ibuprofeno com base nos intervalos e análises cumulativas

Foi conduzido um estudo randomizado e duplo-cego de 6 meses de duração em 430 pacientes com artrite reumatoide, no qual um exame endoscópico foi realizado no 6º mês.

A incidência de úlceras endoscópicas em pacientes recebendo celecoxibe 200mg duas vezes ao dia foi de 4% *versus* 15% para pacientes recebendo diclofenaco SR (liberação prolongada) 75mg duas vezes ao dia (p <0,001).

Em 4 dos 5 estudos endoscópicos, aproximadamente 11% dos pacientes (440/4.000) estavam tomando ácido acetilsalicílico (≤ 325mg/dia). Nos grupos celecoxibe, a taxa de úlcera endoscópica pareceu ser maior nos usuários de ácido acetilsalicílico do que nos não usuários. No entanto, a taxa aumentada de úlceras nestes usuários de ácido acetilsalicílico foi menor que a taxa de úlceras endoscópicas observada nos grupos com agentes comparativos ativos, com ou sem ácido acetilsalicílico.

A correlação entre os achados dos estudos endoscópicos e a incidência relativa de eventos sérios clinicamente significativos no trato gastrointestinal superior não foi estabelecida. Sangramento sério clinicamente significativo no trato gastrointestinal superior foi observado, embora infrequentemente, em pacientes recebendo celecoxibe em estudos controlados e abertos (vide item 5. Advertências e Precauções - Efeitos Gastrointestinais (GI)).

Meta-Análises em Segurança Gastrointestinal de Estudos em Osteoartrite e Artrite Reumatoide

Uma análise de 31 estudos clínicos controlados randomizados em osteoartrite e artrite reumatoide, envolvendo 39.605 pacientes com osteoartrite (n=25.903), artrite reumatoide (n=3.232) ou pacientes com outras condições (n=10.470), comparou a incidência de eventos adversos gastrointestinais em pacientes tratados com celecoxibe e pacientes recebendo placebo ou AINEs (incluindo naproxeno, diclofenaco e ibuprofeno). A incidência clínica de úlcera e sangramento da úlcera com celecoxibe na dose diária total de 200 - 400 mg foi de 0,2% comparado com a incidência de 0,6% com AINEs (RR=0,35; 95% IC 0,22–0,56).

Estudo de Segurança Prolongada do celecoxibe em Artrite (CLASS) incluindo o uso concomitante de ácido acetilsalicílico (AAS - Aspirina)

Em um estudo prospectivo prolongado de resultados da segurança conduzido na fase pós-comercialização em aproximadamente 5.800 pacientes com osteoartrite e 2.200 pacientes com artrite reumatoide, os pacientes receberam celecoxibe 400mg duas vezes ao dia (4 vezes e 2 vezes as doses recomendadas para osteoartrite e artrite reumatoide, respectivamente, ibuprofeno 800mg 3 vezes/dia ou diclofenaco 75 mg duas vezes ao dia (doses terapêuticas usuais). As exposições medianas para o celecoxibe (n=3.987) e o diclofenaco (n=1.996) foram de 9 meses enquanto com o ibuprofeno (n=1.985) foi de 6 meses.

As taxas cumulativas de Kaplan-Meier em 9 meses são fornecidas para todas as análises. O *endpoint* primário deste estudo foi a incidência de úlceras complicadas (sangramento gastrointestinal, perfuração ou obstrução). Os pacientes podiam tomar ácido acetilsalicílico (AAS) em baixa dose concomitante (≤ 325 mg/dia) como profilático cardiovascular (subgrupos de AAS: celecoxibe, n=882; diclofenaco, n=445; ibuprofeno, n=412). As diferenças de incidência de úlceras complicadas entre o celecoxibe e o grupo combinado de ibuprofeno e diclofenaco não foram estatisticamente significativas. Os pacientes recebendo celecoxibe e AAS em baixa dose concomitante apresentaram taxas 4 vezes maiores de úlceras complicadas em comparação com os que não receberam AAS (vide item 5. Advertências e Precauções - Efeitos Gastrointestinais (GI)). Os resultados para celecoxibe encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3 - Efeitos da Coadministração de ácido acetilsalicílico em Baixa Dose sobre as Taxas de Úlcera Complicada com celecoxibe 400mg duas vezes ao dia (Taxas de Kaplan-Meier em 9 meses [%])

	Não usuários de ácido acetilsalicílico n=3.105	Usuários de ácido acetilsalicílico n=882
Úlceras Complicadas	0,32	1,12

Função Plaquetária

Em voluntários saudáveis, o celecoxibe em doses terapêuticas e em doses múltiplas de 600mg duas vezes ao dia (três vezes a dose mais alta recomendada) não apresentou efeito sobre a agregação plaquetária e tempo de sangramento em comparação com o placebo. Todos os controles ativos (Inibidores inespecíficos da COX) reduziram significativamente a agregação plaquetária e prolongaram o tempo de sangramento.

Estudo de celecoxibe versus omeprazol e diclofenaco em Pacientes sob Risco de Osteoartrite e Artrite

Reumatóide (CONDOR)

Neste estudo prospectivo de 24 semanas em pacientes com idade ≥ 60 anos ou com histórico de úlcera

gastroduodenal (excluindo usuários de ácido acetilsalicílico em baixa dose), a porcentagem de pacientes com eventos gastrointestinais clinicamente significativos (*endpoint* primário composto) foi menor em pacientes

tratados com celecoxibe 200mg duas vezes ao dia comparado aos pacientes tratados com diclofenaco SR

(liberação prolongada) 75mg duas vezes ao dia + omeprazol 20mg uma vez ao dia. Este resultado é baseado na diminuição clinicamente significativa na hemoglobina (≥ 2 g/dL) e/ou hematócrito ($\geq 10\%$) de origem gastrointestinal definida ou suposta. Os resultados dos desfechos individuais desse *endpoint* composto foram os seguintes:

Endpoint composto gastrointestinal pré-definido	celecoxibe 200mg duas vezes ao dia (N=2238)	diclofenaco SR 75mg duas vezes ao dia + omeprazol 20mg uma vez ao dia (N=2246)
Desfechos	n (%) de pacientes	
Hemorragia gastroduodenal	3 (0,1)	3 (0,1)
Hemorragia do intestino grosso	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Hemorragia gastrointestinal aguda de origem desconhecida	1 (<0,1)	0 (0,0)
Diminuição clinicamente significativa da hemoglobina ($\geq 2\text{g/dL}$) e/ou hematócrito ($\geq 10\%$) de origem gastrointestinal definida	5 (0,2)	24 (1,1)
Diminuição clinicamente significativa na hemoglobina ($\geq 2\text{g/dL}$) e/ou hematócrito ($\geq 10\%$) de origem gastrointestinal supostamente oculta	10 (0,4)	53 (2,3)
Total*	20 (0,9)	81 (3,6)

Para os seguintes componentes do *endpoint* composto gastrointestinal pré-definido, não houve eventos em ambos os grupos de tratamento: obstrução da saída gástrica; perfuração gastroduodenal, do intestino delgado ou do intestino grosso; hemorragia do intestino delgado. Todos os eventos compreendendo o *endpoint* composto gastrointestinal foram avaliados por um grupo de especialistas independente que não tinha conhecimento de qual grupo randomizado de tratamento o paciente fazia parte.

* Em uma análise de tempo para ocorrência de um desfecho, $p < 0,0001$ para a comparação entre o grupo de tratamento com celecoxibe e o grupo de tratamento com omeprazol + diclofenaco para este *endpoint*.

Segurança Cardiovascular – Estudos a Longo Prazo Envolvendo Pacientes com Pólipos Adenomatosos Esporádicos

Foram conduzidos dois estudos com celecoxibe envolvendo pacientes com pólipos adenomatosos esporádicos por ex., estudo APC (*Adenoma Prevention with Celecoxib*) e o estudo PreSAP (*Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps*). No estudo APC, houve um aumento relacionada à dose no *endpoint* composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico (julgado) com celecoxibe comparado ao placebo por mais de 3 anos de tratamento. O estudo PreSAP não demonstrou um aumento de risco estatisticamente significativo para o mesmo *endpoint*.

No estudo APC, os riscos relativos comparados ao placebo para o *endpoint* composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular encefálico (julgado) foram 3,4 (95% IC 1,4-8,5) com celecoxibe 400mg duas vezes ao dia e 2,8 (95% IC 1,1-7,2) com celecoxibe 200 mg duas vezes ao dia (taxas cumulativas para o *endpoint* composto por mais de 3 anos de estudo em 20/671 indivíduos, 3,0% e 17/685 indivíduos, 2,5%, respectivamente, comparado a 6/679 indivíduos, 0,9% para placebo). Os aumentos para ambos os grupos de doses de celecoxibe *versus* placebo foram devidos principalmente ao infarto do miocárdio.

No estudo PreSAP, o risco relativo comparado ao placebo para o mesmo *endpoint* composto foi de 1,2 (95% IC 0,6-2,4) com celecoxibe 400mg uma vez ao dia (taxas

cumulativas para o *endpoint* composto por mais de 3anos foram 21/933 indivíduos, 2,3% comparado a 12/628 indivíduos, 1,9% para placebo).

Segurança Cardiovascular – Meta-Análise de Estudos com Uso Crônico

Não foi conduzido qualquer estudo clínico de longo prazo controlado e delineado especificamente para avaliar a segurança cardiovascular na administração crônica de celecoxibe com qualquer duração. Entretanto, foi conduzida uma meta-análise dos dados de segurança (eventos adversos considerados sérios pelo investigador) de 39 estudos clínicos completos com celecoxibe, de até 65 semanas de duração, representando 41.077 pacientes (23.030 (56,1%) pacientes expostos ao celecoxibe dose diária total de 200 – 800mg, 13.990 (34,1%) pacientes expostos aos AINEs não seletivos e 4.057 (9,9%) pacientes expostos ao placebo).

Nesta análise, a taxa de eventos considerados para o *endpoint* composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular encefálico não fatal foi similar entre celecoxibe (n=19.773; 0,96 eventos/100 pacientes-ano) e o tratamento com AINEs não seletivos (n=13.990; 1,12 eventos/100 pacientes-ano).

(RR=0,90; 95% IC 0,60-1,33). Este padrão de efeito foi mantido com ou sem o uso do ácido acetilsalicílico (≤ 325 mg). Houve uma incidência maior de infarto do miocárdio não fatal (RR=1,76; 95% IC 0,93–3,35).

Entretanto, houve uma tendência de acidente vascular encefálico não fatal menor (RR=0,51; 95% IC 0,23-1,10) e a incidência de morte cardiovascular foi similar (RR=0,57; 95% IC 0,28-1,14) para celecoxibe comparado aos AINEs não seletivos combinados.

Nesta análise, a taxa de eventos considerados do *endpoint* composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular encefálico não fatal foi de 1,42/100 paciente-ano para o tratamento com celecoxibe (n=7.462) e 1,20/100 pacientes-ano para placebo (n=4.057) (RR=1,11; 95% IC 0,47-2,67). Este padrão de efeito foi mantido com ou sem o uso de ácido acetilsalicílico (≤ 325 mg). Houve uma tendência maior de incidência de infarto do miocárdio não fatal (RR=1,56; 95% IC 0,21-11,90) e de morte cardiovascular

(RR=1,26; 95% IC 0,33-4,77), e a de acidente vascular encefálico não fatal foi similar (RR=0,80; 95% IC 0,19-3,31) para celecoxibe comparada ao placebo.

Segurança Cardiovascular

Os resultados de segurança cardiovascular foram avaliados no estudo CLASS. As taxas cumulativas Kaplan-Meier para os eventos adversos tromboembólicos cardiovasculares sérios relatados pelo investigador (incluindo infarto do miocárdio, embolia pulmonar, trombose venosa profunda, angina instável, ataque isquêmico transitório e acidente cerebrovascular isquêmico) não demonstraram diferenças entre os grupos de tratamento com celecoxibe, diclofenaco ou ibuprofeno. As taxas cumulativas em todos os pacientes no nono mês para celecoxibe, diclofenaco e ibuprofeno foram 1,2%, 1,4% e 1,1% respectivamente. As taxas cumulativas em pacientes que não estavam utilizando o ácido acetilsalicílico no nono mês em cada um dos 3 grupos de tratamento foram menores que 1%. As taxas cumulativas para infarto do miocárdio em pacientes não usuários de ácido acetilsalicílico no nono mês em cada um dos 3 grupos de tratamento foram menores que 0,2%. Não havia grupo placebo no estudo CLASS, o que limita a possibilidade de determinar se os 3 fármacos testados não tinham aumento de risco de eventos cardiovasculares ou se eles todos tiveram o risco aumentado em um grau similar.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O mecanismo de ação do celecoxibe é via inibição da síntese das prostaglandinas, principalmente pela inibição da enzima ciclooxigenase 2 (COX-2). Em concentrações terapêuticas em humanos, celecoxibe não inibe a ciclooxigenase 1 (COX-1). A COX-2 é induzida em resposta a estímulos inflamatórios. Isto leva à síntese e ao acúmulo de prostanoídes inflamatórios, em particular a prostaglandina E2, causando inflamação, edema e dor. O celecoxibe age como um agente anti-inflamatório, analgésico e antipirético em modelos animais pelo bloqueio da produção de prostanoídes inflamatórios via inibição da COX-2. Em modelos animais de tumores de colo, celecoxibe reduziu a incidência e a multiplicidade dos tumores.

Estudos *in vivo* e *ex vivo* mostram que celecoxibe tem afinidade muito baixa pela enzima ciclooxigenase 1 (COX-1) de expressão constitutiva. Consequentemente, em doses terapêuticas, celecoxibe não tem efeito sobre prostanoídes sintetizados pela ativação da COX-1, não interferindo, portanto, nos processos fisiológicos relacionados à COX-1 nos tecidos, particularmente no estômago, intestino e plaquetas.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A farmacocinética do celecoxibe foi avaliada em aproximadamente 1.500 indivíduos. Quando administrado em condições de jejum, o celecoxibe é bem absorvido atingindo concentrações plasmáticas máximas após aproximadamente 2-3 horas. A biodisponibilidade oral das cápsulas é de cerca de 99% em relação à administração em suspensão (forma farmacêutica oral de disponibilidade ideal). Em condições de jejum, tanto os níveis plasmáticos máximos (C_{máx}) como as áreas sob a curva (AUC) são quase proporcionais à dose de até 200mg duas vezes ao dia; em doses mais altas, ocorrem aumentos menos proporcionais na C_{máx} e AUC.

Distribuição

A taxa de ligação às proteínas plasmáticas, que é independente da concentração, é de cerca de 97% em concentrações plasmáticas terapêuticas e o celecoxibe não se liga preferencialmente aos eritrócitos no sangue.

Efeitos dos alimentos

A administração com alimentos (refeição rica em gorduras) retarda a absorção do celecoxibe resultando em um T_{máx} de cerca de 4 horas e aumenta a biodisponibilidade em cerca de 20% (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Em voluntários adultos saudáveis, a exposição sistêmica global (AUC) de celecoxibe foi equivalente quando o celecoxibe foi administrado como cápsulas intactas ou cápsulas abertas cujo conteúdo foi misturado a suco de maçã. Não houve alterações significantes no C_{máx}, T_{máx} ou T_{1/2} após a administração do conteúdo das cápsulas abertas misturadas a suco de maçã.

Metabolismo

O metabolismo de celecoxibe é mediado principalmente pela via citocromo P450 2C9. Foram identificados 3 metabólitos, inativos como os inibidores da COX-1 e COX-2, no plasma humano, por ex., álcool primário, o ácido carboxílico correspondente e seu glicuronídeo conjugado.

A atividade do citocromo P450 2C9 é reduzida em indivíduos com polimorfismos genéticos que levam à atividade reduzida da enzima, tais como aquelas homozigóticas para o polimorfismo CYP2C9*3.

Em um estudo farmacocinético de celecoxibe 200mg administrado uma vez ao dia em voluntários saudáveis, genotipados como CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 ou CYP2C9*3/*3, a média de C_{max} e AUC₀₋₂₄ de celecoxibe no 7º dia foi de aproximadamente 4 vezes e 7 vezes, respectivamente, em indivíduos genotipados como CYP2C9*3/*3 comparados aos outros genótipos. Em três estudos diferentes de dose única, envolvendo um total de 5 indivíduos genotipados como CYP2C9*3/*3, AUC₀₋₂₄ aumentada com dose única em aproximadamente 3 vezes comparado aos metabolizadores normais. É estimado que a frequência do genótipo homozigoto *3/*3 é 0,3-1,0% entre os diferentes grupos étnicos.

O celecoxibe deve ser administrado com cautela a pacientes com deficiência ou suspeita de deficiência de metabolizadores CYP2C9 baseados no histórico prévio/experiência com outros substratos CYP2C9. Considerar o início de tratamento com a metade da menor dose recomendada (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 6. Interações Medicamentosas).

Excreção

O celecoxibe é eliminado predominantemente por metabolismo hepático, com menos de 1% da dose excretada inalterada na urina. Após múltiplas doses, a meia-vida de eliminação é de 8 a 12 horas e o *clearance* é de aproximadamente 500mL/min. Com administrações múltiplas, as condições do estado de equilíbrio são atingidas até o 5º dia. A variação dos parâmetros farmacocinéticos (AUC, C_{max} e meia-vida) entre indivíduos é da ordem de 30%. O volume médio de distribuição é de aproximadamente 500 litros por 70kg em indivíduos jovens adultos saudáveis, indicando extensa distribuição em todos os tecidos. Estudos pré-clínicos indicam que o celecoxibe atravessa a barreira hematoencefálica.

Populações Especiais

Idosos: na população com idade >65 anos, ocorre um aumento de 1,5 a 2 vezes a média de C_{max} e de AUC para o celecoxibe. Esta é uma alteração predominantemente relacionada ao peso em vez de ser relacionada à idade, os níveis de celecoxibe ficando mais altos em indivíduos de menor peso e, conseqüentemente, mais altos na população idosa, que geralmente apresenta peso médio inferior ao peso médio da população mais jovem.

Portanto, as mulheres idosas tendem a apresentar concentrações plasmáticas do fármaco mais altas do que os homens idosos. Geralmente não é necessário ajuste de dose. No entanto, para pacientes idosos com menos de 50kg, deve-se introduzir o tratamento com a menor dose recomendada.

Raça: uma meta-análise de estudos farmacocinéticos sugeriu que a AUC de celecoxibe é aproximadamente 40% maior em pacientes da raça negra quando comparada a pacientes da raça branca. A causa e significado clínico desse achado não são conhecidos e, portanto, o tratamento deve ser iniciado com a menor dose recomendada.

Insuficiência hepática: as concentrações plasmáticas de celecoxibe em pacientes com insuficiência hepática leve (classe A de Child-Pugh) não são significativamente diferentes dos controles pareados por sexo e idade. Em pacientes com insuficiência hepática moderada (classe B de Child-Pugh) a concentração plasmática de celecoxibe é cerca de 2 vezes a do grupo controle. Para doses em pacientes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh) vide item 8. Posologia e Modo de Usar.

Insuficiência renal: a farmacocinética do celecoxibe em indivíduos idosos com redução do ritmo de filtração glomerular (RFG) relacionada à idade (RFG médio > 65 mL/min/1,73m²) e em pacientes com insuficiência renal crônica estável (RFG entre 35 e 60mL/min/1,73m²) foi comparável a de indivíduos com função renal normal. Não foi descoberta relação significativa entre creatinina sérica (ou *clearance* de creatinina) e

clearance de celecoxibe. Em insuficiência renal grave, não é esperada uma alteração do *clearance* de celecoxibe uma vez que a principal via de eliminação é hepática para metabólitos inativos.

Efeitos renais: até o presente momento, o papel das enzimas ciclooxigenase 1 e 2 na fisiologia renal ainda não é plenamente conhecido. O celecoxibe reduz a excreção urinária de PGE2 e da 6-ceto-PGF1 α (um metabólito da prostaciclina), mas não altera o nível sérico de tromboxano B2 (TXB2), e a excreção urinária de 11-deidro-TXB2, um metabólito do tromboxano inalterado (ambos resultantes da atividade da COX-1). Estudos específicos demonstraram que celecoxibe não produz diminuição do ritmo de filtração glomerular em idosos ou em pacientes com insuficiência renal crônica. Estes estudos também demonstraram reduções transitórias na excreção fracionada de sódio. Nos estudos conduzidos em pacientes com artrite, uma incidência comparável de edema periférico foi observada em relação à verificada com inibidores inespecíficos da COX (que também apresentam atividade inibitória da COX-2). Isto foi mais evidente em pacientes recebendo terapia diurética concomitante. No entanto, não foram observados aumentos das incidências de hipertensão e insuficiência cardíaca e o edema periférico foi leve e autolimitante.

Dados de Segurança Pré-clínica

Dados de segurança pré-clínica revelam ausência de risco especial para humanos com base nos estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, mutagenicidade ou carcinogenicidade. Estudos de toxicidade embrio-fetais convencionais resultaram em ocorrências dose-dependentes de hérnia de hiato em fetos de ratos e malformações cardiovasculares em fetos de coelhos. Em ambas as espécies, estes efeitos foram observados em níveis de exposição sistêmica 5-6 vezes os observados na dose clínica mais alta recomendada (400mg/dia).

Em ratos, a exposição ao celecoxibe durante o início do desenvolvimento embrionário resultou em perdas pré- e pós-implantação, e reduziu a sobrevivência embrio/fetal. Estes efeitos, que foram observados em doses orais de aproximadamente 6 vezes a exposição sistêmica em humanos, são esperados devido à inibição da síntese de prostaglandina.

Toxicologia

Um aumento na incidência de achados experimentais de espermatocle com ou sem alterações secundárias, assim como hipoespermia epididimal mínima, assim como insignificante dilatação dos túbulos seminíferos tem sido encontrado em ratos jovens. Estes achados reprodutivos aparentemente relacionados ao tratamento, não aumentaram a incidência ou severidade com dose, e podem indicar uma exacerbação de uma condição espontânea. Achados reprodutivos similares não foram observados em estudos com cachorros jovens e adultos ou em ratos adultos tratados com celecoxibe. A significância clínica desta observação é desconhecida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao celecoxibe ou a qualquer componente da fórmula. Celecoxibe é contraindicado, também, a pacientes com hipersensibilidade a sulfonamidas.

Celecoxibe não deve ser administrado a pacientes que tenham apresentado asma, urticária ou reações alérgicas após uso de ácido acetilsalicílico (Aspirina) ou outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo outros inibidores específicos da ciclooxigenase 2 (COX-2). Reações graves, raramente fatais, tipo anafiláticas a AINEs foram descritas em tais pacientes (vide item 5. Advertências e Precauções).

Não deve ser administrado a pacientes com doenças hepáticas (albumina sérica abaixo de 25g/L) e com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina abaixo de 30mL/min). Celecoxibe é contraindicado no tratamento da dor peroperatória em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (vide item 5. Advertências e Precauções).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Eventos cardiovasculares trombóticos: celecoxibe pode causar um aumento no risco de eventos cardiovasculares trombóticos graves, infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico, que pode ser fatal.

Todos os anti-inflamatórios não esteroides podem ter um risco similar. Este risco pode aumentar com a dose, duração do tratamento e fator de risco cardiovascular basal. Pacientes com doença cardiovascular conhecida podem estar sob um risco maior. Para minimizar o risco potencial para um evento adverso cardiovascular em pacientes tratados com celecoxibe, deve-se usar a menor dose eficaz pelo menor período possível. Médicos e pacientes devem permanecer alertas para o desenvolvimento de tais eventos, mesmo na ausência de sintomas cardiovasculares prévios. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e/ou sintomas de toxicidade cardiovascular grave e as medidas a serem tomadas se estes ocorrerem (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas).

Foi observada incidência aumentada de infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico em dois grandes estudos clínicos controlados com um anti-inflamatório não esteroide, seletivo para COX-2 diferente de celecoxibe, para o tratamento da dor nos primeiros 10-14 dias após cirurgia de revascularização do miocárdio (vide item 4. Contraindicações).

O celecoxibe não é um substituto do ácido acetilsalicílico na profilaxia de doença cardiovascular tromboembólica devido à falta de efeitos sobre a função plaquetária. Uma vez que o celecoxibe não inibe a agregação plaquetária, a terapia antiplaquetária (por ex., ácido acetilsalicílico) não deve ser descontinuada.

Efeitos gastrintestinais: perfurações, úlceras ou hemorragias gastrintestinais altas ocorreram em pacientes tratados com celecoxibe. Pacientes com maior risco para o desenvolvimento dessas complicações gastrintestinais com AINEs são os idosos, pacientes com doença cardiovascular, pacientes em uso concomitante de ácido acetilsalicílico ou pacientes com história de doença gastrintestinal prévia ou doença ativa, tais como úlceras, hemorragia gastrintestinal ou condições inflamatórias. A maior parte dos relatos espontâneos de eventos gastrintestinais fatais aconteceu em idosos ou pacientes debilitados. Embora se tenha demonstrado redução significativa do risco de desenvolvimento de complicações gastrintestinais comumente associadas ao uso de anti-inflamatórios, este risco não é completamente eliminado pelo uso de celecoxibe.

Para se reduzir o risco potencial de um efeito adverso GI, deve ser utilizada a menor dose eficaz durante o menor período de tempo possível.

Uso com outros AINEs: o uso concomitante de celecoxibe e um AINE, diferente do ácido acetilsalicílico, deve ser evitado.

Uso com varfarina ou agentes similares: em pacientes em terapia concomitante com varfarina ou agentes similares, eventos hemorrágicos sérios, alguns deles fatais, foram relatados. Uma vez que aumento do tempo de protrombina (RNI) foi relatado, a atividade anticoagulante deve ser monitorada após o início do tratamento com celecoxibe ou após mudança de dose.

Hipertensão: assim como ocorre com todos os AINEs, celecoxibe pode levar ao início de uma nova hipertensão ou piora da hipertensão preexistente, das quais podem contribuir para um aumento na incidência de eventos cardiovasculares. AINEs, incluindo celecoxibe, devem ser usados com cautela em pacientes com hipertensão. A pressão sanguínea deve ser cuidadosamente monitorada no início e durante a terapia com celecoxibe.

Retenção hídrica e edema: assim como ocorre com outros medicamentos inibidores da síntese de prostaglandinas, observou-se retenção hídrica e edema em pacientes recebendo celecoxibe. Portanto, pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou hipertensão preexistentes devem ser cuidadosamente monitorados. O celecoxibe deve ser usado com cautela em pacientes com função cardíaca comprometida, edema pré-existente, ou outras condições que predisponham ou piorem a retenção hídrica, incluindo aqueles que fazem uso de diuréticos, ou sob risco de hipovolemia.

Efeitos renais: AINEs, incluindo celecoxibe, podem causar toxicidade renal. Estudos clínicos com celecoxibe mostraram efeitos renais similares àqueles observados com um AINEs comparativo. Pacientes sob um risco maior de toxicidade renal são aqueles com insuficiência renal, insuficiência cardíaca, disfunção hepática e os idosos. Tais pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento com celecoxibe. Recomenda-se então, cuidado em pacientes com doença renal preexistente.

Deve-se ter cuidado ao iniciar o tratamento em pacientes com desidratação. É aconselhável reidratar o paciente antes de iniciar o tratamento com celecoxibe. **Doença renal avançada:** a função renal deve ser cuidadosamente monitorada em pacientes com doença renal avançada em uso de celecoxibe (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Efeitos hepáticos: pacientes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh) não foram estudados. O uso de celecoxibe em pacientes com insuficiência hepática grave não é recomendado. Celecoxibe deve ser utilizado com cuidado em pacientes com insuficiência hepática moderada (classe B de Child-Pugh), sendo iniciado com a menor dose recomendada (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Raros casos de reações hepáticas severas, incluindo hepatite fulminante (algumas com consequência fatal), necrose do fígado, falência hepática (algumas com consequências fatais ou que requerem transplante de fígado), foram relatados com celecoxibe.

Um paciente com sinais e/ou sintomas de disfunção hepática, ou que tenha apresentado teste de função hepática anormal, deve ser monitorado cuidadosamente em relação à evidência de desenvolvimento de alteração hepática mais grave enquanto estiver em tratamento com celecoxibe. Deve-se interromper o uso de celecoxibe caso apareçam sinais e sintomas clínicos compatíveis com doença hepática, ou suas manifestações sistêmicas, (por ex., eosinofilia, erupção cutânea, etc).

Reações anafilactoides: assim como ocorre com AINEs em geral, reações anafilactoides ocorreram em pacientes expostos ao celecoxibe (vide item 4. Contraindicações). Desde o início de sua comercialização, houve raros relatos de reações anafiláticas e angioedema em pacientes recebendo celecoxibe.

Geral: por reduzir a inflamação, celecoxibe pode reduzir a utilidade de sinais diagnósticos, como febre, na detecção de infecções.

Reações graves na pele: reações graves na pele, algumas delas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de *Stevens-Johnson* e necrólise epidérmica tóxica, foram relatadas muito raramente em associação ao uso de celecoxibe. Os pacientes parecem ter um risco maior para estes eventos logo no início da terapia: o início do evento ocorre na maioria dos

casos dentro do primeiro mês de tratamento. Celecoxibe deve ser descontinuado ao primeiro aparecimento de *rash* cutâneo, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Outras: pode ocorrer anemia em pacientes recebendo celecoxibe. Em estudos clínicos controlados, a incidência de anemia foi de 0,6% com celecoxibe e 0,4% com o placebo. Pacientes em tratamento por longo prazo com celecoxibe devem ter sua hemoglobina ou hematócrito verificados se apresentarem sinais ou sintomas de anemia ou perda de sangue. Celecoxibe em geral não afeta o número das plaquetas, tempo de protrombina (TP) ou tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e não parece inibir a agregação plaquetária nas doses indicadas.

Pacientes com asma podem apresentar broncoespasmo induzido por ácido acetilsalicílico (AAS). Como podem ocorrer ulcerações e sangramento grave do trato GI sem sintomas de alerta, deve-se monitorar o aparecimento de sinais ou sintomas de sangramento GI. Nos estudos clínicos controlados, houve incidência aumentada de hiperclotemia em pacientes recebendo celecoxibe em comparação com pacientes usando placebo. Outras alterações laboratoriais que ocorreram mais frequentemente nos pacientes recebendo celecoxibe incluíram hipofosfatemia e elevação da ureia. Estas alterações laboratoriais também foram observadas em pacientes que receberam AINEs como comparadores nestes estudos. O significado clínico destas alterações não está claro.

Uso em Crianças

Não foram avaliadas a segurança e a eficácia em indivíduos abaixo de 18 anos de idade.

Fertilidade

Baseado no mecanismo de ação, o uso de AINEs, incluindo o celecoxibe, pode retardar ou prevenir a ruptura de folículos ovarianos, o que pode estar associado com a infertilidade reversível em algumas mulheres. Nas mulheres que apresentam dificuldade em engravidar ou que estão passando por uma investigação da infertilidade, a retirada de AINEs, incluindo o celecoxibe, deve ser considerada.

Uso durante a Gravidez

Não existem estudos em gestantes humanas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-clínica). A relevância destes dados para humanos não é conhecida.

Assim como ocorre com outros medicamentos inibidores da síntese de prostaglandinas, celecoxibe pode causar inércia uterina e fechamento prematuro do ducto arterioso e deve ser evitado durante o terceiro trimestre da gravidez.

Celecoxibe deve ser usado durante a gravidez apenas se, a critério médico, o potencial benefício justificar o risco potencial para o feto.

A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar adversamente a gravidez. Dados de estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto espontâneo após o uso de inibidores da síntese de prostaglandinas no início da gravidez. Em animais, a administração de inibidores da síntese de prostaglandinas tem sido relacionada ao aumento de perda pré e pós-implantação.

Celecoxibe é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a Lactação

Estudos em ratas demonstraram que o celecoxibe é excretado no leite em concentrações semelhantes às do plasma. A administração deste medicamento a lactantes apresentou baixa excreção de celecoxibe no leite materno.

Devido à possibilidade de reações adversas em lactentes pelo celecoxibe, o médico deve tomar uma decisão quanto a interromper o aleitamento ou suspender o uso do medicamento, considerando a importância desse para a mãe.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

O efeito de celecoxibe na habilidade de dirigir ou de operar máquinas não foi estudado, mas, considerando suas propriedades farmacodinâmicas e perfil de segurança como um todo, é improvável que haja efeitos sobre essas habilidades.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Gerais

O metabolismo do celecoxibe é mediado, predominantemente, pelo citocromo P450 (CYP)2C9 no fígado.

Pacientes com deficiência ou suspeita de deficiência de metabolizadores CYP2C9, baseados no histórico prévio/experiência com outros substratos CYP2C9, devem utilizar celecoxibe com cautela, uma vez que podem apresentar níveis plasmáticos altos anormais devido à redução do *clearance* metabólico. Considerar o início do tratamento com metade da menor dose recomendada (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 3.

Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas – Metabolismo).

Estudos *in vitro* indicam que o celecoxibe, embora não seja um substrato, também é um inibidor do CYP2D6.

Portanto, existe um potencial para interação medicamentosa *in vivo* com fármacos metabolizados pelo CYP2D6.

Interações Específicas

-varfarina ou agentes similares: vide item 5. Advertências e Precauções – Uso com varfarina ou agentes similares.

-fluconazol e cetoconazol: a administração concomitante de fluconazol, 200mg/dia, resultou em um aumento de duas vezes a concentração plasmática de celecoxibe. Este aumento é devido à inibição do metabolismo do celecoxibe via CYP2C9 proporcionada pelo fluconazol. Celecoxibe deve ser introduzido na menor dose recomendada em pacientes recebendo o inibidor da CYP2C9, fluconazol (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). O cetoconazol, um inibidor da CYP3A4, não mostrou inibição clinicamente relevante no metabolismo de celecoxibe.

-inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II: a inibição das prostaglandinas pode reduzir o efeito anti-hipertensivo dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e/ou antagonistas da angiotensina II. Esta interação deve ser considerada em pacientes que recebem celecoxibe juntamente com inibidores da ECA e/ou antagonistas da angiotensina II. No entanto, um estudo clínico com lisinopril mostrou que não há interação farmacodinâmica significativa com repercussão sobre a pressão sanguínea.

Em pacientes idosos, com depleção de volume (incluindo aqueles em tratamento com diuréticos) ou com função renal comprometida, a coadministração de AINEs, incluindo inibidores seletivos da COX-2, com inibidores da ECA, pode resultar na deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda. Estes efeitos são geralmente reversíveis.

-diuréticos: estudos clínicos mostraram que os AINEs podem reduzir o efeito natriurético da furosemida e tiazídicos em alguns pacientes através da inibição da síntese de prostaglandinas renais.

-contraceptivos orais: em um estudo de interação, celecoxibe não demonstrou efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética de um protótipo de um contraceptivo oral combinado (1mg noretindrona/ 0,035mg etinilestradiol).

-lítio: em indivíduos saudáveis, os níveis plasmáticos de lítio aumentaram aproximadamente 17% em indivíduos recebendo lítio associado ao celecoxibe. Pacientes sob tratamento com lítio devem ser monitorados cuidadosamente quando celecoxibe for introduzido ou retirado.

-ácido acetilsalicílico (AAS): celecoxibe não interfere no efeito antiplaquetário com baixas doses de AAS (vide item 5. Advertências e Precauções – Efeitos Gastrointestinais). Por causa da ausência de efeitos sobre as plaquetas, celecoxibe não é um substituto para o AAS na profilaxia da doença cardiovascular.

-outros: não foram observadas interações clinicamente importantes no uso de celecoxibe e antiácidos (alumínio e magnésio), omeprazol, metotrexato, glibenclamida (gliburida), fenitoína ou tolbutamida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DURANTE O CONSUMO ESTE PRODUTO DEVE SER MANTIDO NO CARTUCHO DE CARTOLINA, CONSERVADO EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Este medicamento tem prazo de validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

celecoxibe 100mg apresenta-se como uma cápsula branca com duas faixas na cor azul.

celecoxibe 200mg apresenta-se como uma cápsula branca com duas faixas na cor amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Celecoxibe nas doses de até 200mg duas vezes ao dia pode ser administrado com ou sem alimentos.

Uma vez que os riscos cardiovasculares de celecoxibe podem aumentar com a dose e a duração do tratamento, deve ser usada a menor dose diária eficaz durante o menor período possível.

Uso para o tratamento de dor aguda:

Analgesia aguda (pós operatório e doenças musculoesqueléticas, tais como, lombalgia, entorses, por exemplo): a dose recomendada é de 400mg, inicialmente, seguidos de uma dose de 200mg por via oral, após 12 horas se necessário, no primeiro dia do tratamento. Nos dias subsequentes, administrar 200mg duas vezes ao dia, conforme necessário. Nos estudos de eficácia e segurança nessas indicações a medicação foi utilizada por até 15 dias.

Tratamento da dismenorreia primária: a dose recomendada é de 400mg, inicialmente, seguidos de uma dose de 200mg, após 12 horas se necessário, por via oral, no primeiro dia do tratamento. Nos dias subsequentes, administrar 200mg duas vezes ao dia, conforme necessário, o que geralmente são 3 dias.

PRIMEIRO DIA DE TRATAMENTO	DIAS SUBSEQUENTES
400mg (2 cápsulas de 200mg) + 200mg (se necessário)	200mg duas vezes ao dia (conforme necessário)

Uso para o tratamento de dor crônica: todo anti-inflamatório deve ser usado na sua menor dose diária eficaz durante o menor período possível, inclusive no manejo de doenças crônicas. O tempo adequado deve ser decisão do médico.

Osteoartrite: 200mg em dose única ou 100mg duas vezes ao dia por via oral.

Artrite reumatoide: 100 ou 200mg duas vezes ao dia por via oral.

Espondilite anquilosante: 200mg em dose única ou 100mg duas vezes ao dia por via oral. Alguns pacientes apresentaram benefícios com uma dose diária total de 400mg.

Deficiência de metabolizadores CYP2C9: Celecoxibe deve ser administrado com cautela a pacientes com deficiência ou suspeita de deficiência de metabolizadores CYP2C9 baseado na história prévia/experiência com outros substratos CYP2C9. Considerar o início de tratamento com a metade da menor dose recomendada (vide item 6. Interações Medicamentosas e item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas-Metabolismo).

Lombalgia: a dose recomendada de celecoxibe é de 200mg ou 400mg diários, administrados como dose única de 200mg, ou duas vezes ao dia em doses de 100mg ou 200mg. Alguns pacientes podem se beneficiar de dose diária total de 400mg.

Uso em Idosos

Não há necessidade de ajuste de dose. Em pacientes com menos de 50kg deve-se iniciar o tratamento com a menor dose recomendada.

Insuficiência Hepática

Não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve (classe A de Child Pugh).

Celecoxibe deve ser administrado na menor dose recomendada em pacientes com artrite ou dor com insuficiência hepática moderada (classe B de Child Pugh).

Pacientes com insuficiência hepática grave (classe C de Child Pugh) não foram estudados. O uso de celecoxibe em pacientes com insuficiência grave não é recomendado (vide item 5. Advertências e Precauções – Efeitos Hepáticos).

Insuficiência Renal

Não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. Não existe experiência clínica em pacientes com comprometimento renal grave (vide item 5 Advertências e Precauções – Efeitos Renais).

Coadministração com fluconazol

Celecoxibe deve ser administrado na menor dose recomendada a pacientes sob tratamento com fluconazol, um inibidor da CYP2C9. Deve-se ter cautela ao administrar outros inibidores da CYP2C9 com celecoxibe (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Uso em Pacientes Pediátricos

Celecoxibe não foi estudado em pacientes menores de 18 anos de idade.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos Clínicos

1) As seguintes reações adversas foram relatadas em incidência maior que 0,01% e maior que aquelas relatadas para o placebo, durante 12 estudos clínicos controlados por ativo e/ou placebo com duração de até 12 semanas nas doses diárias de 100 mg até 800mg. As reações adversas estão listadas por sistemas e órgãos e são classificadas por frequência. As frequências são definidas como: comuns ($\geq 1\%$ e $< 10\%$), incomuns ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$), raras ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$).

Infecções e infestações

Comum: bronquite, faringite, rinite, sinusite, infecções do trato respiratório superior, infecção do trato urinário.

Sistema linfático e sanguíneo

Incomum: anemia, trombocitopenia.

Sistema imune

Comum: piora da alergia.

Psiquiátrico

Comum: insônia.

Incomum: ansiedade.

Raro: confusão.

Sistema nervoso

Comum: vertigem, hipertonia.

Incomum: sonolência.

Visão

Incomum: visão turva.

Ouvido e labirinto

Incomum: zumbido.

Cardíaco

Incomum: arritmia, palpitação, taquicardia.

Raro: insuficiência cardíaca congestiva.

Vascular

Incomum: piora da hipertensão, rubor, hipertensão.

Respiratório, torácico e mediastinal

Comum: tosse.

Gastrointestinal

Comum: dor abdominal, diarreia, dispepsia, flatulência, problemas dentários.

Incomum: vômito.

Raro: úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera esofágica, perfuração intestinal, pancreatite.

Hepato-biliar

Raro: elevação das enzimas hepáticas.

Pele e tecido subcutâneo

Comum: prurido, *rash*.

Incomum: alopecia, equimose, urticária.

Raro: angioedema, erupção bolhosa.

Geral

Comum: sintomas gripais, edema periférico.

Incomum: edema facial.

Lesão, envenenamento e condições de procedimento

Comum: lesão acidental.

2) As reações adversas adicionais* a seguir foram relatadas com frequência maior que do placebo nos estudos a longo prazo de prevenção de pólipos com duração de até 3 anos nas doses diárias de 400mg até 800mg (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacodinâmicas – Segurança cardiovascular – Estudos a longo prazo envolvendo pacientes com pólipos adenomatosos esporádicos). As reações adversas estão listadas por sistemas e órgãos e classificadas pela frequência. As frequências são definidas como: muito comuns ($\geq 10\%$) comuns ($\geq 1\%$ e $< 10\%$), incomuns ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$).

Infecções e infestações

Comum: otite, infecção fúngica**

Incomum: infecção por *Helicobacter*, herpes zoster, erisipela, infecção em feridas, infecção gengival, labirintite, infecção bacteriana

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas

Incomum: lipoma

Psiquiátrico

Incomum: distúrbios do sono

Sistema nervoso

Incomum: infarto cerebral

Visão

Incomum: moscas volantes, hemorragia subconjuntival

Ouvido e labirinto

Incomum: hipoacusia

Cardíaco

Comum: *angina pectoris*, infarto do miocárdio Incomum: angina instável, insuficiência da valva aórtica, aterosclerose da artéria coronária, bradicardia sinusal, hipertrofia ventricular

Vascular

Muito comum: hipertensão*

Incomum: trombose venosa profunda, hematoma

Respiratório, torácico e mediastinal

Comum: dispneia

Incomum: disfonia

Gastrointestinal

Muito comum: diarreia*

Comum: náusea, refluxo gastroesofágico, divertículo, vômito*, disfagia, síndrome do intestino irritável

Incomum: hemorragia da hemorroida, aumento do peristaltismo, ulceração oral, estomatite

Hepatobiliar

Raro: elevação das enzimas hepáticas

Pele e tecido subcutâneo

Incomum: dermatite alérgica

Musculoesquelético e tecido conjuntivo

Comum: espasmos musculares

Incomum: gânglios

Renal e urinário

Comum: nefrolitíase

Incomum: noctúria

Sistema reprodutivo e mama

Comum: hiperplasia prostática benigna, prostatite

Incomum: hemorragia vaginal, sensibilidade na mama, dismenorreia, cisto ovariano, sintomas da menopausa

Geral

Incomum: edema

Alterações laboratoriais

Comum: elevação da creatinina sérica, elevação do antígeno prostático específico, aumento de peso

Incomum: elevação do potássio e sódio sérico, redução da testosterona sérica, redução do hematócrito, elevação de hemoglobina

Lesão, envenenamento e complicações do procedimento

Incomum: fratura do pé, fratura de membro inferior, epicondilite, ruptura do tendão e fraturas

* Hipertensão, vômito e diarreia estão incluídos no item 2 acima porque eles foram relatados mais frequentemente nestes estudos, com 3 anos de duração, comparados às reações citadas no item 1, que incluiu reações adversas de estudos de 12 semanas de duração.

** Infecções fúngicas foram principalmente infecções não sistêmicas.

Experiência pós-comercialização

Reações adversas relatadas pós-comercialização incluem as seguintes:

Sistema imune: anafilaxia.

Psiquiátrico: alucinação.

Sistema nervoso: ageusia, anosmia, meningite asséptica.

Visão: conjuntivite

Vascular: vasculite, hemorragia cerebral

Gastrointestinal: hemorragia gastrointestinal.

Hepato-biliar: hepatite, insuficiência hepática, hepatite fulminante, necrose hepática (vide item 5. Advertências e Precauções – Efeitos Hepáticos), colestase, hepatite colestática, icterícia.

Renal e urinário: insuficiência renal aguda (vide item 5. Advertências e Precauções – Efeitos Renais), nefrite intersticial, síndrome nefrótica, doença por lesão mínima, hiponatremia.

Pele e tecidos subcutâneos: reação de fotossensibilidade, dermatite esfoliativa, eritema multiforme, síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica e erupções medicamentosas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS, ou síndrome de hipersensibilidade), pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA).

Sistema reprodutivo e mama: distúrbios menstruais, redução da fertilidade feminina (vide item 5. Advertências e Precauções – Fertilidade).

Respiratório, torácico e mediastinal: embolia pulmonar.

Geral: angina.

Outras reações adversas

Também foram relatadas outras reações adversas, tais como: náusea, constipação, epistaxe e broncoespasmo.

Nos estudos clínicos com controle por ativo ou por placebo, a taxa de interrupção devido aos eventos adversos foi de 7,1% para pacientes que receberam celecoxibe e 6,1% para os que receberam placebo. As razões mais comuns para interrupção devido a eventos adversos nos grupos de tratamento que receberam celecoxibe foram dispepsia e dor abdominal (citadas como razões para interrupção em 0,8% e 0,7% dos pacientes com celecoxibe, respectivamente). Estes índices não foram muito diferentes daqueles entre os pacientes recebendo placebo (0,6% interromperam por causa de dispepsia e 0,6% foram afastados por dor abdominal).

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas decorrentes de superdosagens agudas de AINEs geralmente se limitam a letargia, sonolência, náusea, vômito e dor epigástrica, que geralmente são reversíveis com cuidados de suporte. Pode ocorrer sangramento gastrointestinal, hipertensão, insuficiência renal aguda. Depressão respiratória e coma podem ocorrer raramente.

Reações anafilactoides foram descritas com ingestão terapêutica de AINEs e podem ocorrer após uma superdosagem.

A experiência clínica referente à superdosagem é limitada. Doses únicas de até 1200mg e múltiplas doses de até 1200mg duas vezes ao dia foram administradas em indivíduos saudáveis sem efeito adverso clinicamente significativo. Nos casos de suspeita de superdose, suporte médico apropriado deve ser providenciado. Diálise provavelmente não é um método eficiente de remoção da droga por causa da alta ligação desta às proteínas plasmáticas.

Êmeze e/ou carvão ativado 60 a 100g em adultos, 1 a 2g/kg em crianças e/ou catárticos osmóticos podem estar indicados em pacientes examinados no prazo de 4 horas da ingestão com sintomas ou depois de grande superdosagem. Diurese forçada, alcalinização da urina, hemodiálise ou hemoperfusão podem não ter utilidade por causa da alta ligação proteica.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

M.S. nº 1.0370.0598

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659

Fabricado por:

Neolpharma, Inc.

Caguas - Porto Rico

ou



Pfizer Pharmaceuticals LLC
Vega Baja - Porto Rico

Embalado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Itapevi - SP

ou

LABORATÓRIO

TEUTO BRASILEIRO S/A.

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO

Indústria Brasileira

Importado por:

LABORATÓRIO

TEUTO BRASILEIRO S/A.

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA