

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Celebrex 100 mg cápsulas  
Celebrex 200 mg cápsulas

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 100 mg ou 200 mg de celecoxib.

#### Excipiente com efeito conhecido

Lactose (cada cápsula contém, respetivamente, 149,7 mg ou 49,8 mg de lactose mono-hidratada; ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsula branca, opaca com duas bandas azuis e as inscrições 7767 e 100.

Cápsula branca, opaca com duas bandas douradas e as inscrições 7767 e 200.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Celebrex é indicado em adultos para o alívio sintomático no tratamento da osteoartrite, da artrite reumatoide e da espondilite anquilosante.

A decisão de prescrever um inibidor seletivo da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) deve basear-se na avaliação global dos riscos individuais do doente (ver secções 4.3 e 4.4).

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

Uma vez que o risco cardiovascular (CV) relacionado com a utilização de celecoxib pode aumentar com a dose e a duração da exposição, deverá utilizar-se a menor dose diária eficaz, na menor duração possível. Devem ser reavaliadas periodicamente a necessidade de alívio sintomático e a resposta do doente à terapêutica, especialmente em doentes com osteoartrite (ver secções 4.3, 4.4, 4.8 e 5.1).

##### Osteoartrite

A dose diária habitualmente recomendada é de 200 mg, em toma única diária ou dividida em duas tomas. Nos doentes para quem o alívio dos sintomas tenha sido insuficiente, o aumento da dose para 200 mg duas vezes ao dia poderá aumentar a eficácia. Na ausência de benefício terapêutico após 2 semanas de tratamento, deverão ser consideradas outras alternativas terapêuticas.

##### Artrite Reumatoide

A dose inicial diária recomendada é de 200 mg divididos em duas tomas diárias. Se necessário, a dose poderá ser aumentada para 200 mg, duas vezes ao dia. Na ausência de benefício terapêutico após 2 semanas de tratamento, deverão ser consideradas outras alternativas terapêuticas.

### *Espondilite anquilosante*

A dose diária recomendada é de 200 mg em toma única diária ou dividida em duas tomas. Em alguns doentes, para quem o alívio dos sintomas tenha sido insuficiente, o aumento da dose para 400 mg, em toma única diária ou dividida em duas tomas poderá aumentar a eficácia. Na ausência de benefício terapêutico após 2 semanas de tratamento, deverão ser consideradas outras alternativas terapêuticas.

A dose máxima recomendada é de 400 mg por dia para todas as indicações.

### Populações especiais

#### *Idosos*

Tal como para adultos jovens, o tratamento deverá ser iniciado com a dose de 200 mg por dia. Se necessário, a dose poderá ser posteriormente aumentada para 200 mg duas vezes ao dia. Dever-se-á ter particular atenção no caso de idosos com um peso corporal inferior a 50 kg (ver secções 4.4 e 5.2).

#### *População pediátrica*

A utilização de celecoxib não está indicada em crianças.

#### *Metabolizadores fracos da CYP2C9*

A administração de celecoxib em doentes que são, ou suspeitos de serem, metabolizadores fracos da CYP2C9, com base na determinação de genótipos ou na prévia história/experiência com outros substratos da CYP2C9, deve ser efetuada com precaução, visto que o risco de reações adversas dependentes da dose está aumentado. Deve ser considerada a redução da dose para metade da dose mais baixa recomendada (ver secção 5.2).

#### *Compromisso hepático*

O tratamento deverá ser iniciado com metade da dose recomendada em doentes com compromisso hepático moderado com albumina sérica de 25-35 g/l. A experiência clínica nestes doentes limita-se a doentes com cirrose (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

#### *Compromisso renal*

A experiência clínica com celecoxib em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado é limitada. Desta forma, estes doentes devem ser seguidos cuidadosamente (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

### Modo de administração

#### *Utilização oral*

Celebrex pode ser tomado com ou sem alimentos. Para os doentes que tenham dificuldade em engolir cápsulas, o conteúdo de uma cápsula de celecoxib pode ser adicionado a puré de maçã, água de arroz, iogurte ou puré de banana. Para tal, todo o conteúdo da cápsula deve ser cuidadosamente vertido para uma colher de chá nivelada de puré de maçã, água de arroz, iogurte ou puré de banana frio ou à temperatura ambiente e deve ser imediatamente ingerido com 240 ml de água. O conteúdo da cápsula pulverizado sobre o puré de maçã, água de arroz ou iogurte permanece estável até 6 horas em condições de refrigeração (2-8 °C). O conteúdo da cápsula pulverizado sobre o puré de banana não deve ser conservado em condições de refrigeração, devendo ser imediatamente ingerido.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipersensibilidade conhecida às sulfonamidas.

Úlcera péptica ativa ou hemorragia gastrointestinal (GI).

Doentes com antecedentes de asma, rinite aguda, pólipos nasais, edema angioneurótico, urticária ou outras reações de tipo alérgico após ingestão de ácido acetilsalicílico (aspirina) ou outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores da COX-2.

Na gravidez e em mulheres com potencial para engravidar, a não ser que utilizem um método de contraceção eficaz (ver secção 4.6). O celecoxib demonstrou causar malformações nas duas espécies animais estudadas (ver secções 4.6 e 5.3). Os riscos potenciais na gravidez são desconhecidos no ser humano, mas não podem ser excluídos.

Amamentação (ver secções 4.6 e 5.3).

Insuficiência hepática grave (albumina sérica < 25 g/l ou classificação Child-Pugh  $\geq$  10).

Doentes com depuração da creatinina estimada < 30 ml/min.

Doença intestinal inflamatória.

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**

##### Efeitos gastrointestinais (GI)

Em doentes tratados com celecoxib ocorreram complicações do aparelho gastrointestinal superior e inferior [perfurações, úlceras ou hemorragias (PUHs), algumas delas com resultados fatais. Aconselha-se precaução no tratamento de doentes com maior risco de desenvolverem complicações gastrointestinais com AINEs; idosos, doentes sob terapêutica concomitante com outros AINEs ou medicamentos antiplaquetários (tais como, o ácido acetilsalicílico) ou glucocorticoides, doentes que consomem álcool ou em doentes com história prévia de doença gastrointestinal como ulceração ou hemorragia gastrointestinal.

Existe um aumento adicional do risco de reações adversas gastrointestinais (úlceras gastrointestinais ou outras complicações gastrointestinais) quando celecoxib é administrado concomitantemente com o ácido acetilsalicílico (mesmo em doses baixas).

Em ensaios clínicos de longa duração, não ficou demonstrada uma diferença significativa na segurança gastrointestinal dos inibidores seletivos da COX-2 + ácido acetilsalicílico versus AINEs + ácido acetilsalicílico (ver secção 5.1).

##### Utilização concomitante com AINEs

Deve ser evitada a utilização concomitante de celecoxib e um AINE (exceto ácido acetilsalicílico).

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

Uma vez que o risco cardiovascular relacionado com a utilização de celecoxib pode aumentar com a dose e a duração da exposição, deverá utilizar-se a menor dose diária eficaz, na menor duração possível. Os AINEs, incluindo os inibidores seletivos das COX-2, foram associados ao aumento de acontecimentos adversos cardiovasculares e tromboembólicos, quando tomados durante um longo período. A magnitude exata do risco associado a uma dose única não foi determinada, nem a duração exata da terapia associada ao aumento do risco. Devem ser reavaliadas, periodicamente, a necessidade de alívio sintomático e a resposta do doente à terapêutica, especialmente em doentes com osteoartrite (ver secções 4.2, 4.3, 4.8 e 5.1).

Os doentes com fatores 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 seletivos da COX-2 não são substitutos do ácido acetilsalicílico na profilaxia das doenças cardiovasculares tromboembólicas, uma vez que não possuem atividade antiagregante plaquetária. Por isso, as terapêuticas antiagregantes plaquetárias não devem ser interrompidas (ver secção 5.1).

#### Retenção de líquidos e edema

Tal como com outros medicamentos que inibem a síntese das prostaglandinas, foram observados retenção de líquidos e edema em doentes a tomar celecoxib. Deste modo, o celecoxib deve ser utilizado com precaução em doentes com história de insuficiência cardíaca, disfunção ventricular esquerda ou hipertensão e em doentes com edema pré-existente por outras etiologias, uma vez que a inibição de prostaglandinas pode resultar na deterioração da função renal e retenção de fluidos. Deve ainda ser dada atenção particular a doentes a tomar diuréticos ou que possam estar em risco de hipovolemia.

#### Hipertensão

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

#### Efeitos hepático e renal

O compromisso da função renal ou hepática e especialmente as disfunções cardíacas são mais comuns no idoso, devendo manter-se uma monitorização médica apropriada.

Os AINEs, incluindo o celecoxib, podem causar toxicidade renal. Em ensaios clínicos com celecoxib foram observados efeitos renais semelhantes aos observados com os AINEs comparadores. Os doentes com risco aumentado de toxicidade renal são os que apresentam insuficiência renal, insuficiência cardíaca, disfunção hepática, os que tomam diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), antagonistas dos recetores da angiotensina II e os idosos (ver secção 4.5). Estes doentes devem ser monitorizados cuidadosamente durante o tratamento com celecoxib.

Foram notificados alguns casos de reações hepáticas graves com celecoxib, incluindo hepatite fulminante (por vezes fatal), necrose hepática e insuficiência hepática (por vezes fatal ou requerendo transplante hepático). Nos casos em que foi notificado o tempo decorrido de tratamento até ao início destas reações, a maioria dos eventos hepáticos graves desenvolveram-se no espaço de um mês após o início do tratamento com celecoxib (ver secção 4.8).

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.

#### Inibição CYP2D6

O celecoxib inibe o CYP2D6. Apesar de não ser um forte inibidor desta enzima, poderá ser necessária uma redução da dose dos medicamentos metabolizados pelo CYP2D6 (ver secção 4.5).

#### Metabolizadores fracos da CYP2C9

Os doentes que apresentam fraco metabolismo CYP2C9 deverão ser tratados com precaução (ver secção 5.2).

#### Reações cutâneas e de hipersensibilidade sistémica

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

com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), ou síndrome de hipersensibilidade) 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 reações cutâneas graves ou de reações de hipersensibilidade (ver secção 4.3). A terapêutica com celecoxib deverá ser interrompida ao primeiro sinal de erupção cutânea, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

#### Geral

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

#### Utilização com anticoagulantes orais

Foram notificadas situações graves, algumas das quais fatais, de hemorragia em doentes sob terapêutica concomitante com varfarina. Foi notificado o aumento do tempo de protrombina (INR) com terapêutica concomitante. Por conseguinte, esta possibilidade deve ser cuidadosamente monitorizada nos doentes que recebem anticoagulantes orais do tipo varfarina/cumarina, sobretudo quando se inicia uma terapêutica com celecoxib ou quando a dose de celecoxib é alterada (ver secção 4.5). A utilização concomitante de anticoagulantes com AINEs pode aumentar o risco de hemorragia. A administração concomitante de celecoxib, varfarina ou outros anticoagulantes orais deverá ser feita com precaução, incluindo os novos anticoagulantes (por ex., apixabano, dabigatrano e rivaroxabano).

#### Excipientes

As cápsulas de Celebrex 100 mg e Celebrex 200 mg contêm lactose (149,7 mg e 49,8 mg, respetivamente). Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Celebrex 100 mg e 200 mg contêm menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por cápsula, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Interações farmacodinâmicas

##### Anticoagulantes

A atividade anticoagulante deverá ser monitorizada, em particular, nos primeiros dias após se iniciar a terapêutica, ou quando se altera 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 cuidadosamente monitorizados em relação ao tempo de protrombina INR, em especial nos primeiros dias quando se inicia o tratamento com celecoxib ou quando a dose de celecoxib é alterada (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de hemorragias em associação com um aumento do tempo de protrombina alguns dos quais fatais, especialmente em doentes idosos e em doentes sob terapêutica concomitante com varfarina.

##### Anti-hipertensores

Os AINEs podem reduzir o efeito dos medicamentos anti-hipertensores, incluindo os IECAs, antagonistas dos recetores da angiotensina II, diuréticos e bloqueadores beta. Tal como com os outros AINEs, o risco de insuficiência renal aguda, que normalmente é reversível, pode estar aumentado em alguns doentes com a função renal comprometida (por exemplo, doentes desidratados, doentes a tomar diuréticos ou doentes idosos), quando se administram concomitantemente IECAs, antagonistas dos recetores da angiotensina II e/ou diuréticos com AINEs, incluindo o celecoxib (ver secção 4.4). Consequentemente, a administração concomitante 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 ensaio clínico, com duração de 28 dias, realizado em doentes com hipertensão de fase 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 em ambulatório durante 24 horas. Entre os

doentes tratados com 200 mg de celecoxib, duas vezes por dia, 48 % foram considerados não respondedores ao lisinopril na visita clínica final (definido como pressão arterial diastólica > 90 mmHg ou aumento da pressão diastólica > 10% comparada com a baseline), comparativamente a 27% dos doentes tratados com placebo; esta diferença foi estatisticamente significativa.

#### Ciclosporina e tacrolímus

A administração concomitante de AINEs e ciclosporina ou tacrolímus pode aumentar o efeito nefrotóxico da ciclosporina ou do tacrolímus, respetivamente. A função renal deve ser monitorizada sempre que o celecoxib for administrado com um destes medicamentos.

#### Ácido acetilsalicílico

O celecoxib pode ser utilizado com doses baixas de ácido acetilsalicílico, mas não é um substituto deste último na profilaxia CV. Tal como com os outros AINEs, observou-se, nos estudos submetidos, um aumento do risco 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

##### Inibição CYP2D6

O celecoxib é um inibidor da CYP2D6. As concentrações plasmáticas de medicamentos substratos desta enzima podem ser aumentadas com a utilização concomitante do celecoxib. São exemplos de medicamentos metabolizados pela CYP2D6 os antidepressivos (tricíclicos e SSRIs), neurolépticos, antiarrítmicos, etc. A dose individual de substratos da CYP2D6 pode necessitar de, ser reduzida quando o tratamento com celecoxib é iniciado, ou aumentada se o tratamento com celecoxib terminar.

A administração concomitante de celecoxib 200 mg duas vezes por dia resultou numa concentração plasmática de dextrometorfano e de metoprolol (substratos da CYP2D6) 2,6 e 1,5 vezes superior, respetivamente. Estes aumentos devem-se à inibição do metabolismo dos substratos da CYP2D6 pelo celecoxib.

##### Inibição CYP2C19

Estudos in vitro demonstraram que o celecoxib apresenta algum potencial para inibir o metabolismo catalisado pela CYP2C19. O significado clínico deste facto in vitro é desconhecido. São exemplos de medicamentos metabolizados por esta enzima o diazepam, o citalopram e a imipramina.

##### Metotrexato

Em doentes com artrite reumatoide a tomar celecoxib, não foram observados efeitos estatisticamente significativos sobre a farmacocinética (depuração renal ou plasmática) do metotrexato (em doses terapêuticas reumatológicas). No entanto, recomenda-se uma monitorização cuidada quanto aos riscos de toxicidade relacionada com o metotrexato na administração concomitante destes dois medicamentos.

##### Lítio

Em voluntários saudáveis, a administração concomitante de celecoxib 200 mg duas vezes ao dia e de lítio 450 mg, duas vezes ao dia, originou um aumento médio de 16% na C<sub>max</sub> e de 18% na área sob a curva (AUC) de lítio. Desta forma, os doentes a tomar lítio devem ser cuidadosamente monitorizados sempre que iniciem ou terminem o tratamento com celecoxib.

##### Contraceptivos orais

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

##### Glibenclamida/tolbutamida

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

#### Efeitos de outros medicamentos sobre o celecoxib

##### *Metabolizadores fracos da CYP2C9*

Em indivíduos que são metabolizadores fracos CYP2C9 e demonstram um aumento da exposição sistêmica ao celecoxib, o tratamento concomitante com inibidores CYP2C9 como o fluconazol pode resultar num subsequente aumento da exposição ao celecoxib. Tais combinações devem ser evitadas em metabolizadores fracos CYP2C9 (ver secções 4.2 e 5.2).

##### *Inibidores e indutores da CYP2C9*

Uma vez que o celecoxib é predominantemente metabolizado pela CYP2C9, deve ser utilizada metade da dose recomendada em doentes que tomem fluconazol. A utilização concomitante de uma dose única de 200 mg de celecoxib e de 200 mg de fluconazol (um potente inibidor da CYP2C9), uma vez ao dia, deu origem a um aumento médio de 60% na C<sub>max</sub> e de 130% na AUC de celecoxib. A utilização concomitante de indutores da CYP2C9 como a rifampicina, carbamazepina e barbitúricos pode reduzir as concentrações plasmáticas de celecoxib.

##### *Cetoconazol e antiácidos*

Não se observaram alterações na farmacocinética do celecoxib com a utilização concomitante de cetoconazol ou antiácidos.

##### População pediátrica

Estudos de interação só foram realizados em adultos.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Estudos em animais (ratos e coelhos) revelaram toxicidade reprodutiva, incluindo malformações (ver secções 4.3 e 5.3). A inibição da síntese das prostaglandinas pode afetar negativamente a gravidez. Dados de estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de abortos espontâneos após a utilização de inibidores da síntese das prostaglandinas no início da gravidez. Os riscos potenciais na gravidez são desconhecidos no ser humano, mas não podem ser excluídos. 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 de gravidez.

Durante o segundo ou terceiro trimestre de gravidez, os AINEs, incluindo o celecoxib, podem provocar compromisso renal fetal, que pode resultar, em casos graves, na redução do volume de líquido amniótico ou em oligo-hidrâmnios. Estes efeitos podem ocorrer pouco tempo após o início do tratamento e são normalmente reversíveis.

O celecoxib está contraindicado na gravidez e em mulheres que possam vir a engravidar (ver secções 4.3 e 4.4). Se uma mulher ficar grávida durante o tratamento, o tratamento com celecoxib deve ser interrompido.

##### Amamentação

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 tomem Celebrex não deverão amamentar.

##### Fertilidade

Com base no mecanismo de ação, a utilização de AINEs, incluindo celecoxib, pode atrasar ou prevenir a rutura dos folículos do ovário, que está associado com a infertilidade reversível em algumas mulheres.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Celebrex pode ter alguma influência na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Os doentes que refiram tonturas, vertigens ou sonolência aquando da administração de Celebrex devem abster-se de conduzir ou utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

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

- Reações adversas notificadas em doentes com osteoartrite e doentes com artrite reumatoide, com taxas de incidência superiores a 0,01% e superiores às notificadas para placebo, em 12 ensaios clínicos controlados por placebo e/ou comparador ativo, de duração até 12 semanas, com doses diárias de 100 mg a 800 mg de celecoxib. Em estudos adicionais com AINEs não seletivos 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 reações adversas observadas com celecoxib nestes estudos adicionais foram consistentes com aquelas observadas em doentes com osteoartrite e artrite reumatoide listados na Tabela 1.

- Reações adversas notificadas com taxas de incidência superiores ao placebo para indivíduos tratados com 400 mg diários de celecoxib nos estudos de longa duração para prevenção de pólipos com duração até 3 anos (ensaios Prevenção de Adenomas com Celecoxib (APC) e Prevenção de Pólipos Colorretais Adenomatosos Esporádicos (PreSAP) ; ver secção 5.1, Segurança Cardiovascular – Estudos de longa duração envolvendo doentes com pólipos adenomatosos esporádicos).

- Reações 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). Embora estas tenham sido identificadas como reações de relatórios pós-comercialização, foram consultados dados de ensaios para estimar as frequências. As frequências são baseadas numa meta-análise cumulativa de um agrupamento de ensaios que representam a exposição em 38.102 doentes.

**Tabela 1. Reações adversas medicamentosas em ensaios clínicos com celecoxib e experiência de farmacovigilância (Termos MedDRA preferidos)<sup>1,2</sup>**

Classe de sistemas de órgãos	Frequência de Reações Adversas Medicamentosas					
	Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1000 a <1/100)	Raras (≥1/10000 a <1/1000)	Muito raras (< 1/10.000)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações		Sinusite, infecção do trato respiratório superior, faringite, infecção do trato urinário				
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia	Leucopenia, trombocitopenia	Pancitopenia <sup>4</sup>	
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade			Choque anafilático <sup>4</sup> , reação anafilática <sup>4</sup>	
Doenças do metabolismo e da			Hipercalemia			



<b>nutrição</b>						
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>		Insónia	Ansiedade, depressão, fadiga	Estado confusional, alucinações <sup>4</sup>		
<b>Doenças do sistema nervoso</b>		Tonturas, hipertonia, cefaleias <sup>4</sup>	Enfarte cerebral <sup>1</sup> , parestesia, sonolência	Ataxia, disgeusia	Hemorragia intracraniana (incluindo hemorragia intracraniana fatal) <sup>4</sup> , meningite asséptica <sup>4</sup> , epilepsia (incluindo agravamento da epilepsia) <sup>4</sup> , ageusia <sup>4</sup> , anosmia <sup>4</sup>	
<b>Afeções oculares</b>			Visão turva, conjuntivite <sup>4</sup>	Hemorragia dos olhos <sup>4</sup>	Oclusão da artéria da retina <sup>4</sup> , oclusão da veia da retina <sup>4</sup>	
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>			Acufenos, hipoacusia <sup>1</sup>			
<b>Cardiopatias</b>		Enfarte do miocárdio <sup>1</sup>	Insuficiência cardíaca, palpitações, taquicardia	Arritmia <sup>4</sup>		
<b>Vasculopatias</b>	Hipertensão <sup>1</sup> (incluindo agravamento da hipertensão)			Embolia pulmonar <sup>4</sup> , afrontamento <sup>4</sup>	Vasculite <sup>4</sup>	
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>		Rinite, tosse, dispneia <sup>1</sup>	Broncospasmo <sup>4</sup>	Pneumonite <sup>4</sup>		
<b>Doenças gastrointestinais</b>		Náuseas <sup>4</sup> , dor abdominal, diarreia, dispepsia, flatulência, vômitos <sup>1</sup> , disfagia <sup>1</sup>	Obstipação, gastrite, estomatite, inflamação gastrointestinal (incluindo agravamento da inflamação gastrointestinal), eructação	Hemorragia gastrointestinal <sup>4</sup> , ulceração duodenal, úlcera gástrica, úlcera esofágica, úlcera intestinal, úlcera do intestino grosso, perfuração intestinal, esofagite, melenas, pancreatite, colite <sup>4</sup>		
<b>Afeções hepatobilia</b>			Função hepática alterada,	Hepatite <sup>4</sup>	Insuficiência hepática <sup>4</sup> (por	

<b>res</b>			aumento das enzimas hepáticas (incluindo aumento da SGOT e SGPT)		vezes fatal ou requerendo transplante hepático), hepatite fulminante <sup>4</sup> (por vezes fatal), necrose hepática <sup>4</sup> , colestase <sup>4</sup> , hepatite colestática <sup>4</sup> , icterícia <sup>4</sup>	
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		Erupção cutânea, prurido (incluindo prurido generalizado)	Urticária, equimoses <sup>4</sup>	Angioedema <sup>4</sup> , alopecia, fotossensibilização	Dermatite exfoliativa <sup>4</sup> , eritema multiforme <sup>4</sup> , síndrome de Stevens-Johnson <sup>4</sup> , necrólise epidérmica tóxica <sup>4</sup> , reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) <sup>4</sup> , pustulose exantematosa aguda generalizada <sup>4</sup> , dermatite bulhosa <sup>4</sup>	
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>		Artralgia <sup>4</sup>	Espasmos musculares (cãibras nas pernas)		Miosite <sup>4</sup>	
<b>Doenças renais e urinárias</b>			Creatininemia aumentada, ureia no sangue aumentada	Insuficiência renal aguda <sup>4</sup> , hiponatremia <sup>4</sup>	Nefrite tubulointersticial <sup>4</sup> , síndrome nefrótica <sup>4</sup> , glomerulonefrite e com lesão mínima <sup>4</sup>	
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>				Perturbação menstrual <sup>4</sup>		Infertilidade feminina (diminuição da fertilidade feminina) <sup>3</sup>
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		Doença tipo gripe, edema periférico/ retenção de líquidos	Edema na face, dor torácica <sup>4</sup>			
<b>Complicações de intervenções</b>		Lesão traumática (lesão traumática)				

relacionada s com lesões e intoxicações		acidental)				
--	--	------------	--	--	--	--

SGOT - serum glutamic oxaloacetic transaminase

SGPT - serum glutamic pyruvic transaminase

1 Reações adversas medicamentosas que ocorreram nos ensaios de prevenção de pólipos, representando indivíduos tratados com celecoxib, 400 mg por dia, em 2 ensaios clínicos com duração até 3 anos (ensaios APC e PreSAP). As reações adversas medicamentosas listadas acima para os ensaios de prevenção de pólipos são somente aquelas que foram anteriormente reconhecidas na experiência de vigilância pós-comercialização, ou que ocorreram mais frequentemente do que nos ensaios de artrite.

2 Além disso, as reações adversas anteriormente desconhecidas seguintes ocorreram nos ensaios de prevenção de pólipos, representando indivíduos tratados com celecoxib, 400 mg por dia, em 2 ensaios clínicos com duração até 3 anos (ensaios APC e PreSAP):

**Frequentes:** angina de peito, síndrome do intestino irritável, nefrolitíase, aumento da creatinina sérica, hiperplasia benigna da próstata, aumento de peso.

**Pouco frequentes:** infecção por helicobacter, herpes zóster, erisipelas, broncopneumonia, labirintite, infecção gengival, lipoma, moscas volantes, hemorragia conjuntival, trombose venosa profunda, disфонia, hemorragia hemorroidal, movimentos frequentes do intestino, ulceração da boca, dermatite alérgica, quistos sinoviais, nictúria, hemorragia vaginal, sensibilidade mamária, fratura dos membros inferiores, aumento da concentração de sódio no sangue.

3 As mulheres que pretendam engravidar são excluídas de todos os ensaios, pelo que a consulta da base de dados de ensaios clínicos para atribuir uma frequência deste acontecimento não era razoável.

4 As frequências são baseadas numa meta-análise cumulativa de um agrupamento de ensaios que representam a exposição em 38.102 doentes.

Nos dados finais (adjudicados) dos ensaios APC e PreSAP, em doentes tratados com celecoxib, 400 mg por dia, até 3 anos (dados conciliados de ambos os ensaios; ver secção 5.1 para resultados dos ensaios individuais), o excesso da taxa de enfarte do miocárdio sobre o placebo foi 7,6 eventos por 1000 doentes (pouco frequente) e não houve excesso de taxa para AVC (tipos não diferenciados) sobre o placebo.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

## 4.9 Sobredosagem

Não há experiência clínica de sobredosagem. Foram administradas a voluntários saudáveis doses únicas até 1200 mg e doses múltiplas até 1200 mg duas vezes ao dia, durante nove dias, sem que se registassem quaisquer reações adversas clinicamente significativas. Caso se suspeite de sobredosagem, deverão ser instituídas as medidas de suporte apropriadas, como por exemplo: lavagem gástrica, monitorização clínica e, se necessário, instituição de tratamento sintomático. A diálise não deverá ser um método eficaz para a eliminação do medicamento, devido à sua alta ligação às proteínas plasmáticas.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 9.1.9 - Aparelho Locomotor. Anti-inflamatórios não esteroides. Inibidores seletivos da Cox 2, código ATC: M01AH01.

Mecanismo de ação:

O celecoxib é um fármaco para administração oral com uma atividade inibidora seletiva da COX-2 no intervalo de doses terapêuticas (200 - 400 mg por dia). Em voluntários saudáveis e neste intervalo de doses, não se observou uma inibição estatisticamente significativa da COX-1 (avaliada pela inibição ex vivo da formação de tromboxano B2 [TxB2]).

Efeitos farmacodinâmicos

A cicloxigenase 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 por estímulos pró-inflamatórios e é tida como primeiramente responsável pela síntese de prostanoídes mediadores da dor, inflamação e febre. A COX-2 encontra-se também envolvida na ovulação, na implantação 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 ter um papel na cicatrização de úlceras. A COX-2 foi identificada nos tecidos circundantes das úlceras gástricas no ser humano, mas a sua importância na cicatrização de úlceras não está ainda estabelecida.

A diferença na atividade antiagregante plaquetária entre alguns AINEs inibidores da COX-1 e inibidores seletivos da COX-2 pode ter relevância clínica em doentes com risco de reações tromboembólicas. Os inibidores seletivos da COX-2 reduzem a formação de prostaciclina sistêmica (e possivelmente, da endotelial) sem afetar o tromboxano das plaquetas.

O celecoxib é um pirazol diaril-substituído, quimicamente idêntico a outras sulfonamidas não arilaminas (por exemplo: tiazidas, furosemida) mas apresenta diferenças relativamente às sulfonamidas arilaminas (por exemplo: sulfametoxazol e outras sulfonamidas antibióticas).

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 administrado duas vezes por dia (dose três vezes superior à dose máxima recomendada) não teve efeito na agregação plaquetária nem no tempo de hemorragia, comparativamente ao placebo.

Eficácia e segurança clínica

Foram realizados vários estudos clínicos que confirmam a eficácia e segurança na osteoartrite, artrite reumatoide e espondilite anquilosante. O celecoxib foi avaliado no tratamento da inflamação e dor na osteoartrite do joelho e da anca em cerca de 4200 doentes em estudos clínicos controlados com placebo e comparadores ativos com duração até 12 semanas. Foi igualmente estudado no tratamento da inflamação e dor na artrite reumatoide em cerca de 2100 doentes em estudos controlados com placebo e comparadores ativos com duração até 24 semanas. O celecoxib, administrado em doses diárias de 200 mg - 400 mg foi eficaz no alívio da dor nas 24 horas após a administração. O celecoxib foi avaliado para o tratamento sintomático da espondilite anquilosante, em 896 doentes, em estudos controlados com placebo e comparadores ativos, com duração até 12 semanas. Nestes estudos com doses de celecoxib de 100 mg duas vezes por dia, 200 mg em toma única diária, 200 mg em duas tomas diárias e 400 mg em toma única diária, demonstrou-se uma melhoria significativa na dor, atividade global da doença e funcionamento na espondilite anquilosante.

Realizaram-se cinco estudos controlados em dupla ocultação e aleatorizados que incluíram endoscopia gastrointestinal alta em cerca de 4500 doentes sem ulceração inicial (doses de celecoxib de 50 mg a 400 mg administradas duas vezes por dia). Em ensaios clínicos com endoscopia e uma duração de 12 semanas, o celecoxib (100-800 mg por dia) esteve associado a um risco significativamente menor de úlceras gastroduodenais, comparativamente ao naproxeno (1000 mg por dia) e ao ibuprofeno (2400 mg por dia). Os dados, comparativamente ao diclofenac (150 mg por dia), foram inconsistentes. Em dois dos estudos de 12 semanas, a percentagem de doentes com ulceração gastroduodenal endoscópica não foi significativamente diferente entre o placebo e o celecoxib 200 mg e 400 mg, duas vezes por dia.

Num estudo prospectivo de longo termo para avaliar a segurança (6 a 15 meses de duração, estudo CLASS), 5800 doentes com osteoartrite e 2200 doentes com artrite reumatoide foram tratados com celecoxib 400 mg duas vezes por dia (4 vezes e 2 vezes as doses recomendadas para a osteoartrite e artrite reumatoide, respetivamente), ibuprofeno 800 mg três vezes por dia ou diclofenac 75 mg duas vezes por dia (ambos em doses terapêuticas). Vinte e dois por cento dos doentes envolvidos tomavam concomitantemente ácido acetilsalicílico em doses baixas ( $\leq 325$  mg/dia), principalmente para profilaxia CV. O celecoxib não apresentou diferença estatisticamente significativa relativamente ao ibuprofeno ou ao diclofenac, individualmente, para o parâmetro de avaliação primário, úlceras complicadas (definidas como hemorragia gastrointestinal, perfuração e obstrução). Para o grupo de AINEs combinados também não houve diferenças estatisticamente significativas relativamente ao número de úlceras complicadas (risco relativo 0,77; IC 95% [0,41-1,46], com base na duração total do ensaio). Para o parâmetro de avaliação combinado, úlceras complicadas e sintomáticas, a incidência foi significativamente inferior no grupo do celecoxib comparativamente ao grupo AINEs (risco relativo 0,66; IC 95% [0,45-0,97]), mas não entre o celecoxib e o diclofenac. Os doentes que estavam a tomar celecoxib com doses baixas de ácido acetilsalicílico tiveram uma taxa de úlceras complicadas 4 vezes superior comparativamente aos doentes a tomar apenas celecoxib. A incidência da diminuição clinicamente significativa de hemoglobina ( $> 2$  g/dl), confirmada por testes repetidos, foi significativamente inferior em doentes a tomar celecoxib comparativamente ao grupo dos AINEs (risco relativo 0,29; IC 95% [0,17-0,48]). A incidência significativamente inferior desta ocorrência em doentes a tomar celecoxib manteve-se com ou sem a administração concomitante de ácido acetilsalicílico.

Num estudo de segurança prospectivo, aleatorizado de 24 semanas, realizado em doentes de idade  $\geq 60$  anos ou que tenham historial de úlceras gastroduodenais [utilizadores de ácido acetilsalicílico (ASA) foram excluídos], as percentagens de doentes com diminuição nos níveis de hemoglobina ( $\geq 2$  g/dl) e/ou nos níveis do hematócrito ( $\geq 10\%$ ) de origem gastrointestinal (GI) presumida ou definida, foram menores em doentes tratados com celecoxib 200 mg duas vezes por dia (N=2238) comparativamente a doentes tratados com diclofenac de libertação prolongada 75 mg duas vezes por dia mais omeprazol 20 mg numa toma única diária (N=2246) (0,2% vs 1,1% de origem GI definida,  $p=0,004$ ; 0,4% vs. 2,4% de origem GI presumida,  $p=0,0001$ ). As taxas de complicações GI manifestadas clinicamente, tais como perfuração, obstrução ou hemorragia foram muito baixas, não existindo diferenças entre os dois grupos de tratamento (4-5 por grupo).

#### 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 e o ensaio PreSAP. No ensaio APC, verificou-se um aumento relacionado com a dose, no parâmetro de avaliação composto de morte CV, 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 parâmetro de avaliação primário composto.

No ensaio APC os riscos relativos comparativamente com o placebo, para o parâmetro de avaliação composto (adjudicado) de morte CV, enfarte do miocárdio, ou AVC 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 parâmetro de avaliação composto após 3 anos foram de 3,0%, (20/671 indivíduos) e 2,5% (17/685 indivíduos), respetivamente, 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 parâmetro de avaliação 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 parâmetro de avaliação composto após 3 anos foram de 2,3% (21/933 indivíduos) e 1,9% (12/628 indivíduos), respetivamente. A incidência de enfarte do miocárdio (adjudicado) foi 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 CV com 200 mg de celecoxib duas vezes ao dia, comparativamente ao placebo. O risco relativo para um parâmetro de avaliação composto semelhante (morte CV, enfarte do miocárdio e AVC), comparativamente ao placebo, foi 1,14 (IC 95% 0,61 – 2,15) 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.

Avaliação prospectiva aleatorizada da segurança integrada de celecoxib vs. ibuprofeno ou naproxeno (PRECISION)

O estudo PRECISION foi um estudo em dupla ocultação sobre a segurança cardiovascular em doentes com osteoartrite (OA) ou artrite reumatoide (AR) com ou em risco elevado de doença cardiovascular que comparou celecoxib (200-400 mg por dia) com naproxeno (750-1000 mg por dia) e ibuprofeno (1800-2400 mg por dia). O parâmetro de avaliação primário, Antiplatelet Trialists Collaboration (APTCL), foi um composto adjudicado independentemente de morte cardiovascular (incluindo morte hemorrágica), enfarte do miocárdio não fatal ou AVC não fatal. O estudo foi planejado com um poder de 80% para avaliar a não inferioridade. Foi prescrito esomeprazol (20-40 mg) em regime aberto a todos os doentes para proteção gástrica. Aos doentes que estavam a tomar baixas doses de ácido acetilsalicílico, foi-lhes permitido continuar com a terapêutica. No início cerca de metade dos doentes estavam a tomar ácido acetilsalicílico. Os parâmetros de avaliação indesejáveis e terciários incluíam resultados cardiovasculares, gastrointestinais e renais. A Dose Média dispensada foi 209±37 mg/dia de celecoxib, 2045±246 de ibuprofeno e 852±103 de naproxeno.

Relativamente ao parâmetro de avaliação primário, o celecoxib, comparado com naproxeno ou ibuprofeno, atingiu todos os quatro requisitos de não inferioridade pré-especificados, ver Tabela 2.

Outros parâmetros de avaliação indesejáveis e terciários adjudicados independentemente incluíam resultados cardiovasculares, gastrointestinais e renais. Adicionalmente, foi efetuado um subestudo de 4 meses focado nos efeitos dos três medicamentos na pressão arterial, avaliado através da monitorização da pressão arterial em meio ambulatorio (MAPA).

Tabela 2. Análise primária do parâmetro de avaliação primário composto APTC adjudicado

Análise por intenção de tratar (ITT, até ao mês 30)			
	Celecoxib 100-200 mg 2 vezes ao dia	Ibuprofeno 600-800 mg 3 vezes ao dia	Naproxeno 375-500 mg 2 vezes ao dia
N	8072	8040	7969
Participantes com acontecimentos	188 (2,3%)	218 (2,7%)	201 (2,5%)
Comparação de pares	Celecoxib vs. Naproxeno	Celecoxib vs. Ibuprofeno	Ibuprofeno vs. Naproxeno
HR (IC 95%)	0,93 (0,76; 1,13)	0,86 (0,70; 1,04)	1,08 (0,89; 1,31)
Análise por intenção de tratar modificada (mITT, a receber tratamento até ao mês 43)			
	Celecoxib 100-200 mg 2 vezes ao dia	Ibuprofeno 600-800 mg 3 vezes ao dia	Naproxeno 375-500 mg 2 vezes ao dia
N	8030	7990	7933
Participantes com acontecimentos	134 (1,7%)	155 (1,9%)	144 (1,8%)
Comparação de pares	Celecoxib vs. Naproxeno	Celecoxib vs. Ibuprofeno	Ibuprofeno vs. Naproxeno
HR (IC 95%)	0,90 (0,72; 1,14)	0,81 (0,64; 1,02)	1,12 (0,889; 1,40)

HR - hazard Ratio

Os resultados dos parâmetros de avaliação indesejáveis e terciários foram, de um modo geral, numericamente semelhantes nos grupos de celecoxib e comparador e não houve, de um modo geral, nenhum evento de segurança inesperado.

Os resultados do estudo PRECISION indicam que o celecoxib na dose mais baixa aprovada de 100 mg duas vezes por dia não é inferior ao ibuprofeno no intervalo de dose de 600 mg - 800 mg três vezes por dia ou ao naproxeno no intervalo de dose de 375 mg - 500 mg duas vezes por dia no que respeita às reações adversas cardiovasculares. Os riscos cardiovasculares da classe dos AINEs, incluindo coxibs, são dependentes da dose. Por conseguinte, os resultados do celecoxib 200 mg uma vez por dia no parâmetro de avaliação

cardiovascular composto não podem ser extrapolados para os regimes de dosagem que utilizam as doses mais elevadas de celecoxib.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

O celecoxib é bem absorvido, atingindo a concentração plasmática máxima após cerca de 2-3 horas. A administração com alimentos (refeição de elevado teor lipídico) atrasa a absorção do celecoxib em cerca de uma hora, resultando num T<sub>max</sub> de cerca de 4 horas, e aumenta a biodisponibilidade em cerca de 20%.

Em voluntários adultos saudáveis, a exposição sistêmica global (AUC) do celecoxib foi equivalente quando o celecoxib foi administrado como cápsula intacta ou cujo conteúdo da cápsula foi pulverizado sobre puré de maçã. Não ocorreram alterações significativas na C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> ou T<sub>1/2</sub> após administração do conteúdo da cápsula no puré de maçã.

### Distribuição

Em concentrações plasmáticas terapêuticas, a ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 97% e o medicamento não se encontra ligado preferencialmente aos eritrócitos.

### Biotransformação

O metabolismo do celecoxib é mediado primariamente via citocromo P450 2C9. Foram identificados três metabolitos, inativos como inibidores COX-1 ou COX-2, no plasma humano, i.e., um álcool primário, o ácido carboxílico correspondente e o seu conjugado glucoronido.

A atividade do citocromo P450 2C9 está reduzida em indivíduos com polimorfismos genéticos que levam a uma redução da atividade 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<sub>max</sub> e a AUC<sub>0-24</sub>, de celecoxib, no sétimo dia, foi, respetivamente, cerca de 4 e 7 vezes superior, respetivamente, 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<sub>0-24</sub> 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 suspeitam ser, metabolizadores fracos CYP2C9, com base na prévia história/experiência com outros substratos da CYP2C9, deve ser efetuada com precaução (ver secção 4.2).

Não se detetaram diferenças clinicamente significativas nos parâmetros farmacocinéticos do celecoxib entre idosos Afroamericanos e Caucasianos.

Na mulher idosa (> 65 anos) as concentrações plasmáticas do celecoxib encontram-se aumentadas em cerca de 100%.

Comparativamente a doentes com função hepática normal, os doentes com insuficiência hepática ligeira apresentaram um aumento médio de 53% na C<sub>max</sub> e de 26% na AUC de celecoxib. Os valores correspondentes em doentes com insuficiência hepática moderada foram de 41% e 146%, respetivamente. A capacidade metabólica dos doentes com insuficiência ligeira a moderada encontra-se melhor correlacionada com os seus valores da albumina. Em doentes com insuficiência hepática moderada (albumina sérica 25-35 g/l) o tratamento deve ser iniciado com metade da dose recomendada. Não foram realizados estudos em doentes com insuficiência hepática grave (albumina sérica < 25 g/l), estando o celecoxib contra-indicado neste grupo de doentes.

Existe pouca experiência de utilização do celecoxib na insuficiência renal. A farmacocinética do celecoxib não foi estudada nesta situação, mas não é provável que se registem alterações significativas nestes doentes.

No entanto, recomenda-se cuidado no tratamento de doentes com insuficiência renal. O celecoxib está contraindicado na insuficiência renal grave.

### Eliminação

A eliminação do celecoxib é feita maioritariamente através do metabolismo. Menos de 1% da dose é excretada na forma inalterada na urina. 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. O tempo de semivida de eliminação é 8-12 horas. As concentrações plasmáticas no estado estacionário são alcançadas no espaço de 5 dias de tratamento.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos de segurança não revelam riscos especiais para o ser humano, com base em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, mutagenicidade ou carcinogenicidade, para além dos identificados na secção 4.4, 4.6, e 5.1.

Celecoxib com doses orais  $\geq 150$  mg/kg/dia (aproximadamente o dobro da exposição humana com 200 mg duas vezes por dia, conforme quantificado pela AUC<sub>0-24</sub>) provocou uma incidência acrescida de defeitos do septo ventricular, um acontecimento raro, e alterações fetais, tais como costelas fundidas, fusão do esterno e ausência de esterno quando os coelhos foram tratados durante a organogénese. Foi observado um aumento dependente da dose de hérnias diafragmáticas quando foi administrado celecoxib com doses orais  $\geq 30$  mg/kg/dia (aproximadamente seis vezes à exposição humana baseada na AUC<sub>0-24</sub> com 200 mg duas vezes por dia) a ratos durante a organogénese. Estes efeitos são esperados após a inibição da síntese das prostaglandinas. Nos ratos, a exposição ao celecoxib durante o período inicial do desenvolvimento embrionário resultou em perdas pré e pós-implantação e num decréscimo da sobrevivência embrio/fetal.

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 2 anos, observou-se um aumento de trombose não suprarrenal com a utilização de doses elevadas.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Cápsulas

Lactose mono-hidratada  
Laurilsulfato de sódio  
Povidona  
Croscarmelose sódica  
Estearato de magnésio

#### Revestimento das cápsulas

Gelatina  
Dióxido de titânio E171  
Laurilsulfato de sódio  
Monolaurato de sorbitano

#### Tinta de impressão

Indigotina E132 (apenas na dosagem de 100 mg)  
Óxido de ferro E172 (apenas na dosagem de 200 mg)  
Goma laca  
Propilenoglicol.

### **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 opacos ou transparentes de PVC-Alumínio. Embalagens de 2, 5 6, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 10x10, 10x30, 10x50 cápsulas, 1x50 (dose unitária), 1x100 (dose unitária), 5x (10x10).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as normas locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Países Baixos

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

Celebrex 100 mg  
Embalagem com 2 cápsulas – 3194883  
Embalagem com 6 cápsulas – 3194982  
Embalagem com 10 cápsulas – 3195088  
Embalagem com 20 cápsulas – 3195187  
Embalagem com 30 cápsulas – 3195286  
Embalagem com 40 cápsulas – 3195385  
Embalagem com 50 cápsulas – 3195484  
Embalagem com 60 cápsulas – 3195583  
Embalagem com 100 cápsulas – 3195682  
Embalagem com 10 x 10 cápsulas – 3195781  
Embalagem com 10 x 30 cápsulas – 3195880  
Embalagem com 10 x 50 cápsulas – 3195989  
Embalagem com 1 x 50 cápsulas – 3196086  
Embalagem com 1 x 100 cápsulas – 3196185

Celebrex 200 mg  
Embalagem com 2 cápsulas – 3196284  
Embalagem com 6 cápsulas – 3197589  
Embalagem com 10 cápsulas – 3196383  
Embalagem com 20 cápsulas – 3196482  
Embalagem com 30 cápsulas – 3196581  
Embalagem com 40 cápsulas – 3196680  
Embalagem com 50 cápsulas – 3196789  
Embalagem com 60 cápsulas – 3196888  
Embalagem com 100 cápsulas – 3196987

Embalagem com 10 x 10 cápsulas – 3197084  
Embalagem com 10 x 30 cápsulas – 3197183  
Embalagem com 10 x 50 cápsulas – 3197282  
Embalagem com 1 x 50 cápsulas – 3197381  
Embalagem com 1 x 100 cápsulas – 3197480

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

Data da primeira autorização: 19/05/2000  
Data da última renovação: 22/07/2010

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

16 de abril de 2021