

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

EXXIB 200 mg comprimido.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 200 mg do celecoxib

Excipientes com efeito conhecido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos.

EXXIB 200 mg comprimidos brancos redondos com ranhura marcados XX.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

EXXIB é indicado em adultos para o alívio dos sintomas no tratamento da osteoartrite, artrite reumatóide e espondilite anquilosante.

A decisão de prescrever um inibidor seletivo de COX-2 deve ser baseada na avaliação de todos os riscos específicos de cada paciente (ver secção 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Devido ao potencial aumento dos riscos cardiovasculares do celecoxib com a dose e a duração do tratamento, este fármaco deve ser prescrito diariamente com a menor dose efetiva durante o mais curto período de tempo possível. A necessidade de tratamento sintomático e a sua eficácia terapêutica para o paciente devem ser reavaliadas periodicamente, especialmente em pacientes com osteoartrite (ver secção 4.3, 4.4, 4.8 e 5.1).

Arthrose

A dose diária recomendada é de 200 mg dividida em uma ou duas tomas.

Em alguns pacientes cujos sintomas são insuficientemente aliviados, o aumento da dose para 200 mg, duas vezes ao dia, pode aumentar a eficácia. Se não houver melhoria no benefício terapêutico após 2 semanas, outras opções de tratamento devem ser consideradas.

Artrite reumatóide

A dose diária inicial recomendada é de 200 mg dividida em 2 tomas.

Se necessário, a dose pode ser aumentada posteriormente para 200 mg duas vezes ao dia. Se não houver melhoria no benefício terapêutico após 2 semanas, outras opções de tratamento devem ser consideradas.

Espondilite anquilosante

A dose diária recomendada é de 200 mg dividida em uma ou duas tomas. Em alguns pacientes cujos sintomas são insuficientemente aliviados, o aumento da dose diária para 400 mg, dividida em uma ou duas tomas, pode aumentar a eficácia. Se não houver melhoria no benefício terapêutico após 2 semanas, outras opções de tratamento devem ser consideradas.

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

Populações especiais

Idosos

Tal como acontece com qualquer doente, o tratamento será iniciado com doses diárias de 200 mg. Se necessário, a dose pode ser aumentada posteriormente para 200 mg duas vezes ao dia. Uma atenção especial deve ser dada aos idosos com peso corporal inferior a 50 kg (ver secção 4.4 e 5.2).

População pediátrica

O celecoxib não é indicado em crianças.

Metabolizadores lentos do CYP2C9

Em doentes conhecidos/suspeitos de serem metabolizadores lentos do CYP2C9 devido ao seu genótipo ou aos seus antecedentes/à sua experiência com outros substratos do CYP2C9, o celecoxib deve ser administrado com precaução, uma vez que representa um risco aumento dos efeitos secundários dependentes da dose. Deve considerar-se reduzir para metade a dose mínima recomendada (ver secção 5.2).

Insuficiência hepática

Em doentes com insuficiência hepática moderada provada com uma albumina sérica de 25-35 g/l, o tratamento deve ser iniciado com metade da dose recomendada. A experiência neste tipo de doentes é limitada à dos doentes cirróticos (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Insuficiência renal

Uma vez que a experiência com celecoxib em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada é limitada, estes doentes devem ser tratados com precaução (ver secção 4.3, 4.4 e 5.2).

Modo de administração

O celecoxib é administrado por via oral.

O celecoxib pode ser tomado durante ou fora das refeições.

4.3 Contraindicações

- Antecedentes de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hipersensibilidade conhecida à sulfamida.
- Úlcera péptica progressiva ou sangramento gastrointestinal (GI).
- Antecedentes de asma, rinite aguda, pólipos nasais, angioedema, urticária ou outras reações do tipo alérgico desencadeadas pelo uso de ácido acetilsalicílico ou AINEs, incluindo inibidores da COX-2 (ciclo-oxigenase-2).
- **Gravidez** e mulheres em idade reprodutiva, na ausência de contraceção eficaz (ver secção 4.5). Em ambas as espécies animais estudadas, o celecoxib causou malformações (ver secção 4.6 e 5.3). Na espécie humana, o risco durante a gravidez não é conhecido, mas não pode ser excluído.
- **Aleitamento** (ver secção 4.6 e 5.3).
- Insuficiência hepática grave (albumina sérica <25 g/l ou classificação de Child-Pugh ≥ 10).
- Pacientes com uma clearance de creatinina estimada <30 ml / min.
- Doença intestinal inflamatória.
- Insuficiência cardíaca congestiva (NYHA II-IV).
- Cardiopatia isquémica conhecida, doença arterial periférica e/ou acidente vascular cerebral.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeitos gastrointestinais (GI)

Complicações gastrointestinais elevadas [perfurações, úlceras ou hemorragia (HAP)], algumas das quais fatais, foram observadas em doentes tratados com celecoxib. Recomenda-se precaução nos doentes com maior risco de desenvolver uma complicação gastrointestinal com AINEs: doentes idosos, doentes também tratados com outros AINEs ou ácido acetilsalicílico ou doentes com antecedentes de doença gastrointestinal, como úlcera e hemorragia.

Existe um risco acrescido de efeitos secundários gastrointestinais (ulceração gastrointestinal ou outras complicações gastrointestinais) quando o celecoxib é utilizado em associação com o ácido acetilsalicílico (mesmo em dosagens baixas).

Não foi demonstrada uma diferença significativa na tolerância gastrointestinal entre a combinação de inibidores seletivos da COX-2 e do ácido acetilsalicílico em comparação com AINEs e o ácido acetilsalicílico em ensaios clínicos de longa duração (ver secção 5.1).

Utilização concomitante de AINEs

A utilização concomitante de celecoxib com outros AINEs que não a aspirina deve ser evitada.

Efeitos cardiovasculares

Em comparação com o placebo, observou-se um aumento do número de eventos cardiovasculares graves, principalmente enfarte do miocárdio, num estudo a longo prazo, em doentes com pólipos adenomatosos esporádicos, tratados com celecoxib 200 mg duas vezes por dia e 400 mg duas vezes por dia (ver secção 5.1).

Devido ao potencial aumento dos riscos cardiovasculares do celecoxib com a dose e a duração do tratamento, este fármaco deve ser prescrito diariamente com a menor dose efetiva durante o mais curto período de tempo possível. A necessidade de tratamento sintomático e a sua eficácia terapêutica para o paciente devem ser reavaliadas periodicamente, especialmente em pacientes com osteoartrite (ver secção 4.2, 4.3, 4.8 e 5.1).

Os pacientes, que mostram fatores de risco significativos para eventos cardiovasculares (por exemplo, hipertensão, hiperlipidemia, diabete, tabagismo), só devem ser tratados com o celecoxib depois de uma avaliação aprofundada (ver secção 5.1).

Devido à sua falta de efeitos antiplaquetários, os inibidores seletivos da COX-2 não podem substituir o ácido acetilsalicílico na prevenção de doenças cardiovasculares tromboembólicas. Por conseguinte, a terapêutica antiplaquetária não deve ser descontinuada (ver secção 5.1).

Retenção de líquidos e edemas

Tal como com outros fármacos conhecidos por inibirem a síntese de prostaglandinas, foram observados retenção de líquidos e edemas em doentes tratados com celecoxib. Por conseguinte, o celecoxib deve ser administrado com precaução em doentes com antecedentes de insuficiência cardíaca, disfunção ventricular esquerda ou hipertensão e em doentes com edemas pré-existentes, independentemente da origem, uma vez a inibição das prostaglandinas pode levar a uma deterioração da função renal e retenção de líquidos. Serão igualmente necessárias precauções em pacientes tratados com diuréticos ou com risco de hipovolemia.

Hipertensão

Como todos os AINEs, o celecoxib pode resultar na aparição de uma nova hipertensão ou agravamento da hipertensão pré-existente, e ambos podem contribuir para um aumento significativo na incidência de eventos cardiovasculares. Por conseguinte, a pressão arterial deve ser cuidadosamente controlada durante o início da terapêutica com celecoxib e durante todo o tratamento.

Efeitos hepáticos e renais

A existência de uma insuficiência renal ou hepática e, particularmente, de uma disfunção cardíaca é mais provável em idosos. Portanto, a vigilância médica adequada deve ser assegurada.

Os AINEs, incluindo o celecoxib, podem causar toxicidade renal. Ensaios clínicos com celecoxib mostraram efeitos renais semelhantes aos observados com os AINEs comparadores.

Os pacientes com maior risco de toxicidade renal são aqueles com insuficiência renal, insuficiência cardíaca, disfunção hepática, aqueles que tomam diuréticos, inibidores da ECA ou antagonistas dos recetores da angiotensina II, bem como os idosos. Estes doentes devem ser cuidadosamente vigiados durante o tratamento com celecoxib.

Foram notificados alguns casos de reações hepáticas graves, incluindo hepatite fulminante (alguns com desfecho fatal), necrose hepática e insuficiência hepática (alguns com desfecho fatal ou necessidade de transplante hepático) com o celecoxib. Entre os casos que relataram o tempo de início, ocorreram eventos adversos hepáticos mais graves no período de um mês após o início da terapêutica com celecoxib (ver secção 4.8).

Medidas apropriadas serão tomadas e a descontinuação do tratamento com celecoxib deve ser considerada, se houver qualquer deterioração funcional dos órgãos acima mencionados durante o tratamento.

Inibição do CYP2D6

O celecoxib inibe o CYP2D6. Embora não seja um inibidor potente desta enzima, pode ser necessária uma redução da dosagem para os fármacos, cuja dose é adaptada a cada doente, e que são metabolizados pelo CYP2D6 (ver secção 4.5).

Metabolizadores lentos do CYP2C9

Os doentes, conhecidos por serem metabolizadores lentos do CYP2C9, devem ser tratados com precaução (ver secção 5.2).

Reações cutâneas e hipersensibilidade sistémica

Reações cutâneas graves, algumas das quais com desfechos fatais, incluindo a dermatite exfoliativa, o síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) foram relatadas muito raramente em associação com a utilização de celecoxib (ver secção 4.8). O risco destes efeitos parece ser mais elevado no início do tratamento, sendo o aparecimento destes efeitos, na maioria dos casos, durante o primeiro mês de tratamento. Foram notificadas reações graves de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia, angioedema e exantema medicamentoso com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS ou síndrome de hipersensibilidade) em doentes a tomar celecoxib (ver secção 4.8). Pacientes com antecedentes de alergia a sulfamidas ou a qualquer outro medicamento podem apresentar um risco aumentado de reações cutâneas graves ou de hipersensibilidade (ver 4.3). O celecoxib deve ser interrompido logo após os primeiros sinais 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

Em pacientes tratados concomitantemente com a varfarina, foram relatadas hemorragias graves, algumas das quais fatais. Um aumento no tempo de protrombina (INR) foi relatado com o tratamento conjunto. Por conseguinte, este nível deve ser cuidadosamente controlado em doentes a tomar varfarina/anticoagulantes do tipo cumarina, particularmente no início da terapêutica com celecoxib ou quando a dose de celecoxib é alterada (ver secção 4.5). A utilização concomitante de anticoagulantes e AINEs pode aumentar o risco de hemorragia. Recomenda-se precaução ao co-administrar o celecoxib com a varfarina ou outros anticoagulantes orais (por exemplo, apixabano, dabogatrana e rivaroxabana).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Anticoagulantes

A atividade anticoagulante deve ser controlada em pacientes que tomam varfarina ou produtos similares, nomeadamente nos primeiros dias após o início ou a alteração da dose de celecoxib, uma vez que esses pacientes têm um risco aumentado de complicações hemorrágicas. Por esta razão, a

toma de anticoagulantes orais deve ser acompanhada por uma vigilância cuidadosa dos níveis de protrombina INR dos pacientes, principalmente nos primeiros dias após o início do tratamento com celecoxib ou aquando de uma alteração da dosagem de celecoxib (ver secção 4.4). Hemorragias, algumas das quais com desfechos fatais, associadas ao aumento da taxa de protrombina e da RNI, foram observadas em pacientes, nomeadamente em idosos, recebendo concomitantemente celecoxib e varfarina.

Anti-hipertensivos

Os AINEs podem reduzir os efeitos dos anti-hipertensivos, incluindo os inibidores da ECA, os antagonistas dos recetores da angiotensina II, os diuréticos e os beta-bloqueadores. Como com os AINEs, o risco de insuficiência renal aguda, que geralmente é reversível, pode aumentar em alguns pacientes com insuficiência renal (por exemplo, pacientes desidratados, pacientes que usam diuréticos ou pacientes idosos), quando ocorre a combinação de inibidores da ECA ou dos antagonistas dos recetores da angiotensina II com os AINEs, incluindo o celecoxib (ver secção 4.4). Portanto, essa combinação deve ser administrada com cautela, especialmente em idosos. Os pacientes devem estar adequadamente hidratados e a função renal deve ser vigiada após o início do tratamento concomitante, e depois periodicamente.

Num estudo clínico de 28 dias realizado com doentes com hipertensão de grau I e II controlada com lisinopril, a administração de celecoxib 200 mg, duas vezes por dia, não produziu aumentos clinicamente significativos em comparação com o placebo, pressão arterial sistólica ou diastólica diária, média determinada pela medição ambulatória da pressão arterial num prazo de 24 horas. Em doentes tratados com celecoxib 200 mg duas vezes por dia, 48% dos doentes foram considerados como não respondedores ao lisinopril na visita clínica final (definida como pressão diastólica umeral > 90 mmHg ou aumento da pressão diastólica do úmero > 10% em comparação com o início do estudo), contra 27% dos pacientes tratados com placebo; esta diferença foi estatisticamente significativa.

Ciclosporina e tacrolimo

Foi notificado um aumento da nefrotoxicidade da ciclosporina e do tacrolimo quando os AINEs são co-administrados com ciclosporina ou tacrolimo, pelo que a função renal deve ser vigiada quando o celecoxib é combinado com qualquer um destes fármacos.

Ácido acetilsalicílico

O celecoxib pode ser usado em combinação com uma dose baixa de ácido acetilsalicílico, mas não pode ser substituído pelo ácido acetilsalicílico para a prevenção cardiovascular. Nos estudos apresentados, tais como com outros AINEs, foi demonstrado um aumento do risco de ulceração gastrointestinal ou outras complicações gastrointestinais com a administração concomitante de baixas doses de ácido acetilsalicílico, em comparação com a utilização de celecoxib sozinho (ver secção 5.1).

Interações farmacodinâmicas

Efeitos do celecoxib sobre outros medicamentos

Inibição do CYP2D6

O celecoxib é um inibidor do citocromo CYP2D6. As concentrações plasmáticas de fármacos substratos desta enzima podem ser aumentadas quando combinadas com o celecoxib. - Os medicamentos metabolizados pelo CYP2D6 são, por exemplo, os antidepressivos (tricíclicos e inibidores seletivos da recaptção da serotonina), os neurolépticos, os antiarrítmicos, etc. A dose dos substratos do CYP2D6, cuja dose é adaptada para cada doente, pode ser reduzida, se necessário, no início do tratamento com o celecoxib ou aumentada no final do tratamento com o celecoxib.

A administração concomitante de celecoxib 200 mg duas vezes por dia resultou num aumento das concentrações plasmáticas de dextrometorfano e metoprolol (substratos do CYP2D6) de 2,6 e 1,5 vezes, respetivamente. Estes aumentos são devidos à inibição pelo celecoxib do metabolismo do substrato do CYP2D6.

Inibição do CYP2C19

Estudos *in vitro* demonstraram que o celecoxib tem potencial para inibir o metabolismo catalisado pelo citocromo CYP2C19. O significado clínico desta observação *in vitro* não é conhecido. Os medicamentos metabolizados pelo CYP2C19 são, por exemplo, o diazepam, o citalopram e a imipramina.

Metotrexato

Em doentes com artrite reumatóide, o celecoxib não tem efeito estatisticamente significativo sobre os parâmetros farmacocinéticos (clearance plasmática ou renal) do metotrexato (com doses utilizadas em reumatologia). No entanto, o controlo adequado da toxicidade do metotrexato deve ser considerado ao combinar esses dois medicamentos.

Lítio

Em indivíduos saudáveis, a administração concomitante de 200 mg, duas vezes por dia, de celecoxib e de 450 mg, duas vezes por dia, de lítio resultou num aumento médio de 16% de C_{max} e de 18% na AUC do lítio. Por conseguinte, os doentes tratados com lítio devem ser cuidadosamente vigiados durante a introdução ou a descontinuação do celecoxib.

Contraceptivos orais

Num estudo de interação, o celecoxib não teve efeitos clinicamente significativos nos parâmetros farmacocinéticos dos contraceptivos orais (1 mg de noretisterona / 35 µg de etinilestradiol).

Glibenclamida/tolbutamida

O celecoxib não afeta de forma clinicamente significativa os parâmetros farmacocinéticos da tolbutamida (substrato do citocromo CYP2C9) ou da glibenclamida.

Efeito de outros medicamentos sobre o celecoxib

Metabolizadores lentos do CYP2C9

Em indivíduos que são metabolizadores lentos do CYP2C9 e que aumentaram a exposição sistémica ao celecoxib, o tratamento concomitante com inibidores do CYP2C9 pode produzir um aumento ainda maior na exposição ao celecoxib. Estas associações devem ser evitadas em indivíduos conhecidos por serem metabolizadores lentos do CYP2C9 (ver secções 4.2 e 5.2).

Inibidores e indutores do CYP2C9

Uma vez que o celecoxib é principalmente metabolizado pelo citocromo CYP2C9, deve ser utilizado a metade da dose recomendada em doentes tratados com fluconazol. A utilização concomitante de uma dose única de 200 mg de celecoxib e de 200 mg, uma vez por dia, de fluconazol, um inibidor potente do CYP2C9, resultou num aumento médio de C_{max} de 60% e da AUC de 130% do celecoxib. A utilização concomitante com indutores do CYP2C9, tais como a rifampicina, a carbamazepina ou os barbitúricos, pode resultar na redução das concentrações plasmáticas de celecoxib.

Cetoconazol e antiácidos

Não houve alteração nos parâmetros farmacocinéticos do celecoxib com cetoconazol ou antiácidos.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Estudos realizados em animais (ratos e coelhos) demonstraram uma toxicidade reprodutiva, incluindo malformações (ver 4.3 e 5.3). A inibição da síntese de prostaglandinas pode alterar a gravidez. Dados provenientes de estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de abortos espontâneos após a utilização de inibidores da síntese de prostaglandinas no início da gravidez. Na espécie humana, o risco durante a gravidez não é conhecido, mas não pode ser excluído. Assim como outros medicamentos que inibem a síntese de prostaglandinas, o celecoxib pode levar a uma inércia uterina e ao fecho prematuro do canal arterial no último trimestre da gravidez.

Durante o segundo ou terceiro trimestre da gravidez, os AINEs, incluindo o celecoxib, podem causar disfunção renal fetal, que pode levar a uma redução no volume de líquido amniótico ou oligoamnios em casos graves. Tais efeitos podem ocorrer logo após o início do tratamento, sendo geralmente reversíveis.

O celecoxib está contraindicado na gravidez e em mulheres em idade reprodutiva (ver secções 4.3 e 4.4). Se a gravidez for descoberta durante o tratamento, o celecoxib deve ser descontinuado.

Amamentação

O celecoxib é excretado no leite feminino em concentrações semelhantes às encontradas no plasma. A administração de celecoxib a um número limitado de mulheres a amamentar mostrou uma passagem fraca do celecoxib para o leite materno. As pacientes, que tomam celecoxib, não devem amamentar.

Fertilidade

Pelo mecanismo de ação, a utilização de AINEs, incluindo o celecoxib, pode retardar ou prevenir a rutura de folículos ovarianos, o que pode estar associado à infertilidade reversível em algumas mulheres.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes, que apresentam tonturas, vertigens ou sonolência enquanto tomam celecoxib, devem abster-se de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos secundários

Efeitos secundários notificados em ensaios clínicos com celecoxib e no contexto da farmacovigilância (terminologia MedDRA) (1), (2).

Muito frequentes ($> 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100, <1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1000, <1/100$); Raramente ($\geq 1 / 10.000, <1/1000$); Muito raramente ($<1 / 10.000$); Frequência desconhecida.

Muito frequentes ($> 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Raramente ($\geq 1/10.000, < 1/1000$)	Muito raramente ($< 1/10.000$)	Frequência desconhecida
<i>Infeções e infestações</i>					
	Sinusite, infecções das vias respiratórias superiores, faringites, infecções das vias urinárias				
<i>Doenças hematológicas e do sistema linfático</i>					
		Anemia	Leucopenia, trombocitopenia	Pancitopenia ⁴	
<i>Doenças do sistema imunológico</i>					
	Hipersensibilidade			Réação anafilática ⁴ , choque anafilático ⁴	
<i>Distúrbios metabólicos e nutricionais</i>					
		Hipercaliemia			
<i>Doenças psiquiátricas</i>					
	Insónia	Ansiedade, depressão, fadiga	Estado confusional, alucinações ⁴		
<i>Doenças do sistema nervoso</i>					
	Vertigens, hipertonia, cefaleias ⁴	Parestesia, sonolência, infarto cerebral ¹	Ataxia, disgeusia	Hemorragia intracraniana (incluindo hemorragia intracraniana fatal ⁴) cefaleias, agravamento da epilepsia, meningite asséptica, ageusia ⁴ , anosmia, epilepsia (incluindo agravamento da epilepsia) ⁴	

Doenças oftalmológicas					
		Visão turva, conjuntivite ⁴	Hemorragia do olho ⁴	Oclusão da artéria ou da veia da retina ⁴	
Disfunções do ouvido e do labirinto					
		Zumbidos, hipoacusia ¹			
Doenças cardíacas					
	Infarto do miocárdio ¹		Insuficiência cardíaca, palpitações, taquicardia	Arritmia ⁴	
Doenças vasculares					
	Hipertensão ¹ (incluindo o agravamento da hipertensão)		Embolia pulmonar ⁴ , afrontamentos ⁴	Vasculite ⁴	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais					
	Rinite, tosse, dispneia ¹	Broncoespasmo ⁴	Pneumopatia inflamatória ⁴		
Distúrbios gastrointestinais					
	Náuseas, dor abdominal, diarreia, dispepsia, flatulência, vômitos ¹ disfagia ¹	Obstipação, arrotos, gastrite, estomatite, inflamação gastrointestinal	Hemorragia gastrointestinal ⁴ , ulcerações duodenais, gástricas, esofágicas, intestinais e do cólon, perfuração intestinal, esofagite, melena, pancreatite, colite ⁴		
Doenças hepatobiliares					
		Função hepática anormal, aumento da ALT e ASAT	Hepatite ⁴	Insuficiência hepática ⁴ (frequentemente fatal ou com necessidade de transplante hepático), hepatite fulminante ⁴ (frequentemente fatal), necrose hepática, colestase ⁴ , hepatite colestática ⁴ , icterícia ⁴	
Doenças da pele e do tecido subcutâneo					

	Erupção cutânea, prurido (incluindo prurido)	Urticária, contusão ⁴	Alopecia, fotossensibilização, edema do quincke ⁴	Dermatite bolhosa ⁴ , dermatite esfoliativa ⁴ , eritema multiforme ⁴ , síndrome de Stevens-Johnson ⁴ , necrólise epidérmica tóxica ⁴ , reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) ⁴ , pustulose exantemática aguda generalizada ⁴	
<i>Doenças sistêmicas e musculoesqueléticas</i>					
	Artralgia ⁴	Contraturas musculares (cãibras dos membros inferiores)		Miosite ⁴	
<i>Doenças renais e do sistema urinário</i>					
		Aumento da creatinina, aumento da ureia no sangue	Insuficiência renal aguda ⁴ , hiponatremia ⁴	Nefrite tubulointersticial ⁴ , síndrome nefrótica ⁴ , glomerulonefrite por lesões mínimas ⁴	
<i>Doenças dos órgãos de reprodução e do seio</i>					
			Distúrbios menstruais ⁴		Infertilidade feminina (diminuição da fertilidade em mulheres) ³
<i>Distúrbios gerais e alterações no local de administração</i>					
	Síndrome gripal, edema periférico / retenção de líquidos	Edema do rosto, dor no peito ⁴			
<i>Lesões, envenenamento e complicações processuais</i>					
	lesão (lesão acidental)				

(1) Efeitos secundários que ocorreram quando de estudos de prevenção de pólipos em indivíduos tratados com celecoxib 400 mg por dia, no âmbito de 2 ensaios clínicos com duração máxima de 3 anos (ensaios APC e PreSAP). Os efeitos indesejáveis observados acima para os estudos de prevenção de pólipos são apenas aqueles previamente identificados no contexto da farmacovigilância ou que ocorreram com mais frequência do que nos ensaios de osteoartrite.

- (2) Além disso, os seguintes efeitos secundários, *até então desconhecidos*, ocorreram aquando de estudos de prevenção de pólipos em indivíduos tratados com celecoxib 400 mg/dia, no âmbito de 2 ensaios clínicos com uma duração máxima de 3 anos (os ensaios APC e PreSAP): **Frequente:** angina de peito, síndrome do cólon irritável, nefrolitíase, aumento da creatinina no sangue, hipertrofia benigna da próstata, aumento de peso. **Pouco frequente:** infeção por *Helicobacter*, herpes zoster, erisipela, broncopneumonia, labirintite, infeção gengival, lipoma, moscas volantes, hemorragia conjuntival, trombose venosa profunda, disфонia, hemorragia hemorroidária, fezes frequentes, ulceração da boca, dermatite alérgica, gânglio, noctúria, hemorragia vaginal, sensibilidade nos seios, fratura dos membros inferiores, aumento do sódio no sangue.
- (3) Como as mulheres que tencionam engravidar são excluídas de todos os estudos, a consulta da base de dados dos estudos para determinar a frequência desse efeito secundário não era confiável.
- (4) As frequências baseiam-se numa meta-análise cumulativa, da qual o agrupamento de estudos clínicos representa uma exposição de 38 102 pacientes.

Nos dados finais (estabelecidos) dos ensaios APC e PreSAP para doentes tratados com celecoxib 400 mg por dia durante um prazo máximo de 3 anos (dados cumulativos de ambos os ensaios, ver secção 5.1 para os resultados de ensaios separados), o aumento de infartos do miocárdio comparado ao placebo foi de 7,6 eventos por 1000 pacientes (pouco frequente) e não houve acidente vascular cerebral adicional (tipos indiferenciados) em comparação com 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 um controlo contínuo da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação.

4.9 Sobredosagem

Não há experiência clínica de sobredosagem. Doses únicas até 1200 mg e doses repetidas até 1200 mg, duas vezes por dia, foram administradas durante 9 dias a indivíduos saudáveis, sem causar efeitos secundários clinicamente significativos. Em caso de possível sobredosagem, é necessário um tratamento médico adequado, por exemplo, a evacuação do conteúdo gástrico, a vigilância clínica e, se necessário, um tratamento sintomático. É pouco provável que a diálise seja um meio eficaz de eliminar o medicamento devido à sua forte ligação às proteínas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anti-inflamatórios e anti-reumáticos não-esteróides, AINEs, coxibes, código ATC: M01AH01.

Mecanismo de ação

O celecoxib é um inibidor oral, seletivo da ciclooxigenase-2 (COX-2) em doses clínicas (200 mg a 400 mg por dia). Não foi observada nenhuma inibição estatisticamente significativa da COX-1 (avaliada pela inibição *ex-vivo* da formação de tromboxano B2 [TxB2]) com estas doses em voluntários saudáveis.

Efeitos farmacodinâmicos

A ciclooxigenase é responsável pela síntese de prostaglandinas. Duas isoformas, COX-1 e COX-2, foram identificadas. A COX-2 é a isoforma da enzima induzida por estímulos pró-inflamatórios e é reconhecida como sendo a principal responsável pela síntese de mediadores prostanóides da dor, inflamação e febre. A COX-2 também está envolvida na ovulação, implantação e fecho do canal arterial, regulação da função renal e algumas funções do SNC (indução da febre, percepção da dor e função cognitiva). Também poderia desempenhar um papel na cicatrização das úlceras. A COX-2 tem

sido demonstrada em tecidos ao redor das úlceras gástricas em humanos, mas o seu envolvimento na cicatrização das úlceras não foi estabelecido.

A diferença na atividade antiagregante plaquetária entre certos AINEs inibidores da COX-1 e os inibidores seletivos da COX-2 pode ser de importância clínica em pacientes com risco de reações tromboembólicas. Os inibidores seletivos da COX-2 reduzem a formação de prostaciclina sistêmica (e, portanto, possivelmente endotelial), sem alterar o tromboxano plaquetário.

O celecoxib é um derivado pirazólico substituído por dois grupos arilo, um análogo químico de outras sulfamidas não arilamínicas (por exemplo, tiazidas, furosemida), mas difere das sulfamidas arilamínicas (por exemplo, sulfametoxazol e outros antibióticos sulfamídicos).

Um efeito dependente da dose na formação de TxB2 foi observado após doses elevadas de celecoxib. No entanto, em indivíduos saudáveis e em estudos populacionais baixos, com doses múltiplas com 600 mg duas vezes por dia (equivalente ao triplo da dose máxima recomendada), o celecoxib não teve efeito na agregação plaquetária, nem no tempo de sangramento em comparação ao placebo.

Eficácia e segurança clínicas

Vários ensaios clínicos, que confirmaram a eficácia e a segurança do celecoxib no tratamento da osteoartrite, artrite reumatóide e espondilite anquilosante, foram realizados. O celecoxib foi avaliado durante 12 semanas no tratamento da inflamação e dor da osteoartrite do joelho e da anca, em aproximadamente 4200 doentes, através de ensaios controlados com placebo e produtos de referência. Foi também avaliado durante 24 semanas no tratamento da inflamação e da dor na artrite reumatóide, em aproximadamente 2100 doentes, através de ensaios controlados com placebo e produtos de referência. O celecoxib numa dose diária de 200 mg a 400 mg aliviou a dor nas 24 horas após a administração. O celecoxib foi avaliado durante 12 semanas no tratamento sintomático da espondilite anquilosante, em 896 doentes, através de ensaios controlados com placebo e produtos de referência. No decorrer destes estudos, o celecoxib, em doses de 100 mg duas vezes por dia, 200 mg uma vez por dia, 200 mg duas vezes por dia e 400 mg uma vez por dia, demonstrou uma melhoria significativa da dor, da evolução sistêmica e da função da espondilite anquilosante.

Cinco estudos randomizados, duplo-cegos controlados, incluindo uma endoscopia do trato gastrointestinal superior, foram conduzidos em doses de 50-400 mg, duas vezes por dia, de celecoxib, em aproximadamente 4500 pacientes sem ulceração inicial. Em estudos endoscópicos de 12 semanas versus naproxeno (1000 mg por dia) e ibuprofeno (2400 mg por dia), o celecoxib (100-800 mg por dia) foi associado a um risco significativamente menor de úlceras gastroduodenais. Dados obtidos em comparação com o diclofenaco (150 mg por dia) não apresentaram consistência. Em dois dos estudos realizados de 12 semanas, a percentagem de doentes com úlcera gastroduodenal detetada endoscopicamente não foi significativamente diferente no placebo, com celecoxib 200 mg, duas vezes por dia, e celecoxib 400 mg, duas vezes por dia.

Num estudo prospetivo de segurança a longo prazo (duração de 6 a 15 meses, estudo CLASS), 5800 pacientes com osteoartrite e 2200 pacientes com artrite reumatóide receberam celecoxib 400 mg, duas vezes por dia (ou seja, quatro vezes e duas vezes, respetivamente, a dose recomendada para a osteoartrite e a artrite reumatóide), ibuprofeno 800 mg, três vezes por dia, ou diclofenaco 75 mg, duas vezes por dia (cada um em doses terapêuticas). Vinte e dois por cento dos pacientes incluídos tomavam simultaneamente baixas doses de ácido acetilsalicílico (≤ 325 mg por dia), principalmente para a prevenção cardiovascular. Em relação ao endpoint primário identificado como úlceras complicadas (definidas como uma hemorragia, uma perfuração ou uma oclusão gastrointestinal, perfuração ou oclusão), o celecoxib não foi significativamente diferente do ibuprofeno ou do diclofenaco individualmente. Também não houve diferença estatisticamente significativa no grupo dos AINEs combinados relativamente às úlceras complicadas (razão de risco 0,77; IC de 95% 0,41-1,46; valores baseados em toda a duração do estudo). Em relação aos critérios de úlceras mistas complicadas e sintomáticas, a incidência foi significativamente menor no grupo de celecoxib comparado ao grupo de AINEs (risco relativo 0,66; IC de 95% 0,45-0,97), mas não entre o celecoxib e o diclofenaco. Os doentes, que tomaram celecoxib concomitantemente e doses baixas de ácido acetilsalicílico, tiveram taxas 4 vezes superiores de úlceras complicadas, em comparação com o

celecoxib isoladamente. A incidência de reduções clinicamente significativas na hemoglobina (> 2 g/dl), confirmadas por doses repetidas, foi significativamente menor nos doentes que receberam o celecoxib em comparação com o grupo de AINEs (risco relativo 0,29; IC de 95% 0,17 - 0,48). A incidência significativamente menor deste evento sob celecoxib foi mantida com ou sem a toma de ácido acetilsalicílico.

Num estudo de segurança prospetivo, randomizado, de 24 semanas, com pacientes com 60 anos ou mais ou com antecedentes de úlceras gastroduodenais (exceto os utilizadores de AAS), as percentagens de pacientes, com diminuições de hemoglobina (≥ 2 /dl) e/ou de hematócrito ($\geq 10\%$) de origem gastrointestinal definida ou presumida, foram mais baixas em doentes tratados com celecoxib 200 mg duas vezes por dia (N = 2238) do que em pacientes tratados com diclofenaco SR 75 mg duas vezes por dia e omeprazol 20 mg uma vez por dia (N = 2246) (0,2% contra 1,1% para uma origem gastrointestinal definida, p = 0,004 0,4% contra 2,4% para uma origem gastrointestinal presumida, p = 0,0001). As taxas de complicações gastrointestinais, clinicamente evidentes, como a perfuração, a obstrução ou a hemorragia foram muito baixas, sem diferença entre os grupos de tratamento (4-5 por grupo).

Segurança cardiovascular - Estudos a longo prazo, incluindo indivíduos com pólipos adenomatosos esporádicos

Dois estudos incluindo indivíduos com pólipos adenomatosos esporádicos foram conduzidos com o celecoxib, tais como o estudo APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) e o estudo PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). No estudo APC, houve um aumento dependente da dose no endpoint composto, incluindo morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (endpoint estabelecido), quando o celecoxib foi administrado por 3 anos em comparação com o placebo. O teste PreSAP não mostrou um aumento estatisticamente significativo do risco desse mesmo endpoint composto.

No estudo APC, o risco relativo de ocorrência de um endpoint composto (endpoint estabelecido), incluindo morte cardiovascular, infarto do miocárdio e AVC foi de 3,4 (IC de 95% 1,4-8,5) com o celecoxib 400 mg, duas vezes por dia, e de 2,8 (IC de 95% 1,1-7,2) com o celecoxib 200 mg, duas vezes por dia, em comparação com o placebo. As taxas cumulativas de ocorrência deste endpoint composto, ao longo de um período de 3 anos, foram de 3,0% (20/671 indivíduos) e de 2,5% (17/685 indivíduos), respetivamente, contra 0,9% (6/679 indivíduos) para o placebo. Os aumentos nos dois grupos da dose de celecoxib em comparação com o grupo placebo devem-se principalmente a um aumento da incidência de infarto do miocárdio.

No estudo PreSAP, o risco relativo de ocorrência deste mesmo endpoint composto (endpoint estabelecido) foi de 1,2 (IC de 95% 0,6 - 2,4) com o celecoxib 400 mg, uma vez por dia, em comparação com o placebo. As taxas cumulativas de ocorrência deste endpoint composto, ao longo de um período de 3 anos, foram de 2,3% (21/933 indivíduos) e de 1,9% (12/628 indivíduos), respetivamente. A incidência de infarto do miocárdio (estabelecida) foi de 1,0% (9/933 indivíduos) com o celecoxib 400 mg, uma vez por dia, e de 0,6% (4/628 indivíduos) com o placebo. Os dados de um terceiro estudo a longo prazo, o ADAPT (Ensaio de Prevenção Anti-Inflamatória da Doença de Alzheimer), não mostraram aumento significativo do risco cardiovascular com celecoxib 200 mg, duas vezes por dia, em comparação com o placebo. O risco relativo de ocorrência de um endpoint composto similar (morte cardiovascular, infarto do miocárdio, AVC) foi de 1,14 (IC de 95% 0,61-2,12) com o celecoxib 200 mg, duas vezes por dia, em comparação com o placebo. A incidência de infarto do miocárdio foi de 1,1% (8/717 indivíduos) com o celecoxib 200 mg, duas vezes por dia, e de 1,2% (13/1070 indivíduos) com o placebo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O celecoxib é bem absorvido e os níveis plasmáticos máximos são atingidos num prazo de aproximadamente 2 a 3 horas. A toma com alimentos (refeição rica em gordura) retarda a absorção de

aproximadamente 1 hora, resultando num T_{max} de cerca de 4 horas e aumenta a biodisponibilidade de cerca de 20%.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 97% nos níveis plasmáticos terapêuticos e o medicamento não é preferencialmente ligado aos eritrócitos.

Biotransformação

O metabolismo do celecoxib é essencialmente mediado pelo citocromo P450 2C9. Três metabolitos, inativos como inibidores da COX-1 ou da COX-2, foram identificados no plasma humano, nomeadamente um álcool primário, o ácido carboxílico correspondente e o seu glucuroconjugado.

A atividade do citocromo P450 2C9 é reduzida em indivíduos com polimorfismos genéticos, que causam uma diminuição na atividade enzimática, por exemplo, os indivíduos homozigotos para o polimorfismo CYP2C9*3.

Num estudo farmacocinético com celecoxib 200 mg administrado uma vez por dia a voluntários saudáveis, genotipados como CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 ou CYP2C9*3/*3, a C_{max} e AUC_{0-24} medianas do celecoxib, no dia 7, eram de aproximadamente 4 vezes e 7 vezes mais elevadas, respetivamente, em indivíduos genotipados como CYP2C9*3/*3 do que para outros genótipos. Em três estudos separados de dose única, incluindo um total de 5 indivíduos genotipados, tais como CYP2C9*3/*3, a AUC_{0-24} de celecoxib administrada em dose única aumentou aproximadamente 3 vezes em relação aos metabolizadores normais. Estima-se que a frequência do genótipo homozigoto *3/*3 seja de 0,3 a 1,0% entre os diferentes grupos étnicos.

Em doentes conhecidos/suspeitos de serem metabolizadores lentos do CYP2C9 devido aos seus antecedentes/à sua experiência com outros substratos do CYP2C9, o celecoxib deve ser administrado com precaução (ver secção 4.2).

Diferenças clinicamente significativas nos parâmetros farmacocinéticos do celecoxib não foram encontradas entre idosos afro-americanos e caucasianos.

O nível plasmático de celecoxib aumenta aproximadamente 100% em mulheres idosas (> 65 anos).

Em comparação com indivíduos com função hepática normal, os doentes com uma insuficiência hepática ligeira apresentaram um aumento médio de 53% na C_{max} e de 26% na AUC para o celecoxib. Os valores correspondentes em pacientes com insuficiência hepática moderada foram de 41% e 146%, respetivamente. Em pacientes com uma insuficiência leve a moderada, a capacidade metabólica correlacionou-se bem com os níveis séricos de albumina. Em doentes com insuficiência hepática moderada (albumina sérica de 25-35 g/l), o tratamento deve ser iniciado a metade da dose recomendada. Em doentes com insuficiência hepática grave (albumina sérica <25 g/l) que não foram estudados, o celecoxib está contraindicado neste tipo de pacientes.

Existem dados limitados sobre a uso de celecoxib na insuficiência renal. A farmacocinética do celecoxib não foi estudada em doentes com insuficiência renal, mas não deve ser significativamente alterada nestes doentes. Portanto, recomenda-se cautela ao tratar pacientes com insuficiência renal. A insuficiência renal grave é uma contraindicação.

Eliminação

O celecoxib é eliminado principalmente pelo metabolismo. Menos de 1% da dose é excretada inalterada na urina. A variabilidade entre indivíduos da exposição ao celecoxib resume-se a aproximadamente um fator 10. Em doses terapêuticas, o celecoxib tem um perfil farmacocinético independente do tempo e da dose. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 97% nos níveis plasmáticos terapêuticos e o medicamento não é preferencialmente ligado aos eritrócitos. A meia-vida de eliminação é de 8 a 12 horas. O estado estacionário é alcançado em menos de 5 dias de tratamento.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e carcinogénese, não revelaram riscos especiais para o ser humano, com exceção dos mencionados nas secções 4.4, 4.6 e 5.1 do RCM.

Em doses orais ≥ 150 mg/kg/dia (aproximadamente duas vezes a exposição humana a 200 mg duas vezes por dia, conforme medido pela AUC_{0-24}), o celecoxib resultou num aumento da incidência de malformações de septo ventricular, um evento raro e anormalidades fetais, como fusões costais, fusões de esternebras e malformações das esternebras em coelhos tratados durante toda a organogénese. Observou-se um aumento dependente da dose nas hérnias diafragmáticas quando as fêmeas receberam celecoxib em doses orais de ≥ 30 mg/kg/dia (aproximadamente 6 vezes a exposição humana a 200 mg duas vezes por dia, conforme medido pela AUC_{0-24}) ao longo de toda a organogénese. Estes efeitos são esperados após a inibição da síntese de prostaglandinas. Em ratos, a exposição ao celecoxibe durante os estágios iniciais do desenvolvimento embrionário resultou em perdas pré e pós-implantatórias, bem como na diminuição da sobrevivência embrionária/fetal.

O celecoxib é excretado no leite de ratos fêmeas. Durante um estudo de ratos peri e pós-natais, a toxicidade foi observada nos filhotes.

No decorrer de um estudo de toxicidade de 2 anos, observou-se um aumento da trombose suprarrenal em doses elevadas no rato macho.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Amido de milho, celulose microcristalina, povidone K30, crospovidone, talco, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Armazenar a uma temperatura não superior a 30 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pastilhas em alumínio transparente de PVC/PVDC. Caixa de 10 comprimidos.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. FORNECIMENTO (MODO DE ENTREGA)

Venda sem receita médica

Venda com receita médica

8. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Exphar s.a.
Zona Industrial de Nivelles Sul, Zona II
Avenida Thomas Edison 105
1402 Thines (Bélgica)
Telefone +32 (0)67 68 84 05
Fax +32 (0)67 68 84 19

9. NOME E MORADA DO FABRICANTE

Gracure Pharmaceuticals Ltd.,
E-1105, Industrial Area, Phase-III,
Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajastão) ÍNDIA
Telefone: +91 1493 221316
Fax: +91 1493 220659

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

01/2019