

1. NOME DO MEDICAMENTO

Celecoxib Farmoz 100 mg cápsula
Celecoxib Farmoz 200 mg cápsula

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 100 mg ou 200 mg de celecoxib.

As cápsulas de Celecoxib Farmoz contêm lactose (cada cápsula contém, respetivamente, 74,9 mg ou 149,8 mg de lactose mono-hidratada; ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

As cápsulas de Celecoxib Farmoz 100 mg têm corpo branco a cabeça azul.

As cápsulas de Celecoxib Farmoz 200 mg têm corpo branco a cabeça branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Alívio sintomático no tratamento da osteoartrose, da artrite reumatoide e da espondilite anquilosante.

A decisão de prescrever um inibidor seletivo da 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

Uma vez que o risco cardiovascular relacionado com a utilização de celecoxib pode aumentar com a dose e a duração da exposição, deverá usar-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 osteoartrose (ver secções 4.3, 4.4, 4.8 e 5.1).

Posologia

Osteoartrose: 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 habitualmente 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.

Modo de administração

Celecoxib Farmoz pode ser tomado com ou sem alimentos.

Idosos (idade superior a 65 anos): 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).

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

Insuficiência renal: A experiência clínica com celecoxib em doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada é limitada; desta forma, estes doentes devem ser seguidos cuidadosamente. (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A utilização de celecoxib não está indicada em crianças.

Metabolizadores fracos do CYP2C9: A administração de celecoxib em doentes que sejam, ou se suspeite serem, metabolizadores fracos CYP2C9 com base na genotipagem ou história prévia/experiência com outros substratos CYP2C9, deve ser efetuada com precaução, dado o risco de efeitos adversos dependentes da dose estar aumentado. Deve ser considerada a redução da dose para metade da dose mais baixa recomendada (ver secção 5.2).

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 ou AINEs, incluindo inibidores da COX-2 (ciclo-oxigenase2).

Gravidez e mulheres em idade fértil, a não ser que utilizem um método contraceptivo adequado (ver secção 4.5). O celecoxib demonstrou causar malformações em duas espécies animais estudadas (ver secções 4.6 e 5.3). Embora desconhecidos no ser humano, os riscos potenciais na gravidez não podem ser excluídos.

Aleitamento (ver secções 4.6 e 5.3).

Insuficiência hepática grave (albumina sérica < 25 g/l ou 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

Em doentes tratados com celecoxib ocorreram complicações do aparelho gastrointestinal superior (perfurações, úlceras ou hemorragias (PUHs)), algumas delas com resultados fatais. Aconselha-se precaução nos doentes com maior risco de desenvolverem complicações gastrointestinais com AINEs; idosos, doentes sob terapêutica concomitante com outros AINEs ou ácido acetilsalicílico, ou em doentes com história prévia de doença gastrointestinal como ulceração ou hemorragia gastrointestinal.

Existe um aumento adicional do risco de efeitos adversos gastrointestinais (úlceras gastrointestinais ou outras complicações gastrointestinais) quando 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).

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

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 usar-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 osteoartrose (ver secções 4.3, 4.4, 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).

Tal como com outros fármacos que inibem a síntese das prostaglandinas, foram observados retenção de líquidos e edema em alguns 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.

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.

O comprometimento da função renal, 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 estudos 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 e os idosos. 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 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 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.

O celecoxib inibe o CYP2D6. Apesar de não ser um forte inibidor desta enzima, poderá ser necessária uma redução da dose dos fármacos metabolizados pelo CYP2D6 (ver secção 4.5). Os doentes que apresentam fraco metabolismo CYP2C9 deverão ser tratados com precaução (ver secção 5.2).

Foram relatadas, muito raramente, reações cutâneas graves, algumas das quais fatais, incluindo dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, em associação com o uso de celecoxib (ver secção 4.8). O risco de ocorrência destas reações 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 (anafilaxia e edema angioneurótico) em doentes sob terapêutica com celecoxib (ver secção 4.8). Os doentes com antecedentes de alergia às sulfonamidas ou a qualquer outro fármaco poderão estar em maior risco de ocorrência de 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.

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

Ocorreram situações graves de hemorragia em doentes sob terapêutica concomitante com varfarina.

A administração concomitante de celecoxib, varfarina e outros anticoagulantes orais deverá ser feita com precaução (ver secção 4.5).

As cápsulas de Celecoxib Farmoz 100 mg e Celecoxib Farmoz 200 mg contêm 74,9 mg e 149,8 mg, de lactose (como lactose mono-hidratada), respetivamente. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

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 de 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 protombina alguns dos quais fatais, especialmente em doentes idosos e em doentes sob terapêutica concomitante com varfarina.

Os AINEs podem reduzir o efeito dos medicamentos diuréticos e dos anti-hipertensores. 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 ou doentes idosos), quando se administram concomitantemente IECAs ou antagonistas dos recetores da angiotensina II com AINEs, incluindo o celecoxib. Consequentemente, a coadministração 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.

A administração concomitante de ciclosporina ou tacrolimus e AINEs tem sido relacionada com um aumento do efeito nefrotóxico da ciclosporina e do tacrolimus. A função renal deve ser monitorizada sempre que o celecoxib for administrado com um destes fármacos.

O celecoxib pode ser utilizado com doses baixas de ácido acetilsalicílico, mas não é um substituto deste último na profilaxia cardiovascular. 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 fármacos

O celecoxib é um inibidor do CYP2D6. Durante o tratamento com celecoxib, as concentrações plasmáticas do dextrometorfano, substrato do CYP2D6, aumentaram 136%. As concentrações plasmáticas de fármacos substratos desta enzima podem ser aumentadas com a utilização concomitante do celecoxib. São exemplos de fármacos metabolizados pelo CYP2D6 os antidepressivos (tricíclicos e SSRIs), neurolépticos, antiarrítmicos, etc. A dose individual de substratos do CYP2D6 pode necessitar de ser reduzida, quando o tratamento com celecoxib é iniciado, ou aumentada, se o tratamento com celecoxib terminar.

Estudos *in vitro* demonstraram que o celecoxib apresenta algum potencial para inibir o metabolismo catalizado pelo CYP2C19. O significado clínico deste facto *in vitro* é

desconhecido. São exemplos de fármacos metabolizados por esta enzima o diazepam, o citalopram e a imipramina.

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

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

Em doentes com artrite reumatoide a tomar celecoxib, não foram observados efeitos estatisticamente significativos sobre a farmacocinética (plasmática ou depuração renal) 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 fármacos.

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_{max} e de 18% na AUC de lítio. Desta forma, os doentes a tomar lítio devem ser cuidadosamente monitorizados sempre que iniciem ou terminem o tratamento com celecoxib.

Efeitos de outros fármacos sobre o celecoxib

Em indivíduos que são metabolizadores fracos CYP2C9 e demonstram um aumento da exposição sistémica ao celecoxib, o tratamento concomitante com inibidores CYP2C9 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).

Uma vez que o celecoxib é predominantemente metabolizado pelo 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, uma vez ao dia, (um potente inibidor do CYP2C9) deu origem a um aumento médio de 60% na C_{max} e de 130% na AUC de celecoxib.

A utilização concomitante de indutores de CYP2C9 como a rifampicina, carbamazepina e barbitúricos pode reduzir as concentrações plasmáticas de celecoxib.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a utilização do celecoxib na gravidez. Estudos em animais (rato e coelho) revelaram toxicidade reprodutiva, incluindo malformações (ver secções 4.3 e 5.3). Os riscos potenciais na gravidez são desconhecidos no ser humano, mas não podem ser excluídos. Como com outros fármacos inibidores da síntese das prostaglandinas, o celecoxib pode causar inércia uterina e encerramento prematuro do canal arterial durante o último trimestre de gravidez. O celecoxib está contraindicado na

gravidez e em mulheres que possam vir a engravidar (ver secções 4.3 e 4.4). Se ocorrer gravidez, o tratamento com celecoxib deve ser interrompido.

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes que refiram tonturas, vertigens ou sonolência aquando da administração de celecoxib 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 osteoartrose e 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 osteoartrose 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 APC e PreSAP; ver secção 5.1, Propriedades farmacodinâmicas: 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). Uma vez que nem todas as reações adversas são notificadas ao titular de AIM e incluídas na base de dados de farmacovigilância, as frequências destas reações não podem ser determinadas com fiabilidade.

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

Sistema de classe	Frequência de Reações Adversas Medicamentosas
-------------------	---

de órgãos	Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1000 a <1/100)	Raras (≥1/10000 a <1/1000)	Frequência desconhecida (Experiência pós-comercialização) 3
Infeções e infestações		Sinusite Infeção do trato respiratório superior Infeção do trato urinário			
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia	Leucopenia Trombocitopenia	Pancitopenia
Doenças do sistema imunitário		Agravamento da alergia			Reações alérgicas graves Choque anafilático Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição			Hipercaliemia		
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia	Ansiedade Depressão Cansaço	Confusão	Alucinações
Doenças do sistema nervoso		Tonturas Hipertonia	Parestesia Sonolência Enfarte cerebral 1	Ataxia Alteração do paladar	Cefaleias Agravamento da epilepsia Meningite Asséptica Ageusia Anosmia Hemorragia intracraniana fatal
Afeções oculares			Visão turva		Conjuntivite Hemorragia ocular Oclusão da veia ou artéria da retina
Afeções do ouvido e do labirinto			Acufenos Hipoacusia 1		
Cardiopatias		Enfarte do miocárdio 1	Insuficiência cardíaca Palpitações Taquicardia		Arritmia

Vasculopatias	Hipertensão 1		Agravamento de hipertensão pré-existente		Rubor Vasculite Tromboembolismo pulmonar
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Faringite Rinite Tosse Dispneia 1			Broncospasmo
Doenças gastrointestinais		Dor abdominal Diarreia Dispepsia Flatulência Vômitos 1 Disfagia 1	Obstipação Eructação Gastrite Estomatite Agravamento da inflamação gastrointestinal	Ulceração duodenal, gástrica, esofágica, intestinal e do cólon Perfuração intestinal Esofagite Melenas Pancreatite	Náuseas Hemorragia gastrointestinal Colite/agravamento da colite
Afeções hepatobiliares			Alteração da função hepática Aumento da SGOT e SGPT	Elevação das enzimas hepáticas	Insuficiência hepática (por vezes fatal ou requerendo transplante hepático) Hepatite fulminante (por vezes fatal) Necrose hepática Hepatite Icterícia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea Prurido	Urticária	Alopecia Fotosensibilidade	Equimoses, Erupção bolhosa Dermatite exfoliativa Eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson Necrólise epidérmica tóxica Angioedema Pustulose exantemática aguda generalizada

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Cãibras nas pernas		Artralgia Miosite
Doenças renais e urinárias			Aumento da creatinina Aumento do BUN		Insuficiência renal aguda Nefrite intersticial Hiponatremia
Doenças dos órgãos genitais e da mama					Alterações menstruais SOE
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Sintomas semelhantes aos da gripe Edema periférico / retenção de líquidos			Dor no peito

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 zooster, 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 Reações adversas medicamentosas notificadas espontaneamente para a base de dados de farmacovigilância durante um período no qual se estima que > 70 milhões de doentes tenham sido tratados com celecoxib (várias doses, duração de tratamento e indicações). Como resultado, as frequências destas reações adversas medicamentosas não podem se determinadas com fiabilidade.

As reações adversas medicamentosas listadas para a população pós-comercialização são, unicamente, aquelas que não estão já listadas para os ensaios de artrite e prevenção de pólipos.

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.

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 efeitos adversos clinicamente significativos. 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 fármaco, devido à sua alta ligação às proteínas plasmáticas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 9.1.9 Inibidores seletivos da Cox 2
Código ATC: M01AH01.

O celecoxib é um fármaco para administração oral com uma atividade inibidora seletiva da ciclooxigenase- 2 (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]).

A ciclooxigenase é responsável pela produção de prostaglandinas. Foram identificadas duas isoformas, a COX-1 e a COX-2. A COX-2 é a isoforma da enzima que se demonstrou ser induzida como resposta a estímulos pró-inflamatórios e é tida como primeiramente responsável pela síntese de prostanóides mediadores da dor, inflamação e febre. 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 homem, 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 da COX-2 reduzem a formação de prostaciclina sistémica (e possivelmente, da endotelial) sem afetar o tromboxano das plaquetas.

O celecoxib é um pirazol diaril-substituído, quimicamente idêntico a outras sulfonamidas nãoarilaminas (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.

Foram realizados vários estudos clínicos que confirmam a eficácia e segurança na osteoartrose, artrite reumatoide e espondilite anquilosante. O celecoxib foi avaliado no tratamento da inflamação e dor na OA 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 AR 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 prospetivo de longo termo para avaliar a segurança (6 a 15 meses de duração, estudo CLASS), 5800 doentes com OA e 2200 doentes com AR foram tratados com celecoxib 400 mg duas vezes por dia (4 vezes e 2 vezes as doses recomendadas para a OA e AR, 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 (≤ 325 mg/dia), principalmente para profilaxia cardiovascular. 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 estenose). 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 prospetivo, aleatorizado de 24 semanas, realizado em doentes de idade ≥ 60 anos ou que tenham historial de úlceras gastroduodenais (utilizadores de ASA foram excluídos), as percentagens de doentes com diminuição nos níveis de hemoglobina (≥ 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 (Prevenção de Adenomas Colorectais Esporádicos com celecoxib) e o ensaio PreSAP (Prevenção de Pólipos Colorectais Adenomatosos Esporádicos). No ensaio APC, verificou-se um aumento relacionado com a dose, no endpoint composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio, ou AVC (adjudicado) com celecoxib, comparativamente ao placebo, após 3 anos de tratamento. O ensaio PreSAP não demonstrou aumento estatisticamente significativo do risco, para o mesmo endpoint composto.

No ensaio APC os riscos relativos comparativamente com o placebo, para o endpoint composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio, ou AVC (adjudicado) foram de 3,4 (IC 95% 1,4 – 8,5) com 400 mg de celecoxib duas vezes ao dia e de 2,8 (IC 95% 1,1 – 7,2) com 200 mg de celecoxib duas vezes ao dia. Taxas cumulativas para este endpoint 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 endpoint 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 endpoint composto após 3 anos foram de 2,3% (21/933 indivíduos) e 1,9% (12/628 indivíduos) para o placebo, 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 cardiovascular com 200 mg de celecoxib duas vezes ao dia, comparativamente ao placebo. O risco relativo para um endpoint composto semelhante (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio e AVC), comparativamente ao placebo, foi 1,14 (IC 95% 0,61 – 2,12) com 200 mg de celecoxib duas vezes ao dia. A incidência de enfarte do miocárdio foi 1,1% (8/717 doentes) com 200 mg de celecoxib duas vezes ao dia e 1,2% (13/1070 doentes) com placebo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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 em cerca de uma hora.

A eliminação do celecoxib é feita maioritariamente através de metabolismo. Menos de 1% da dose é excretada inalterada na urina. A variação interindividual na exposição ao celecoxib é de cerca de 10 vezes. O celecoxib, no intervalo de doses terapêuticas, apresenta uma farmacocinética independente da dose e do tempo. Em concentrações plasmáticas terapêuticas, a ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 97% e o fármaco não se encontra ligado preferencialmente aos eritrócitos.

O tempo de semivida de eliminação é de cerca de 8-12 horas. As concentrações plasmáticas, no estado estacionário, são atingidas após 5 dias de tratamento. A atividade farmacológica reside no próprio fármaco, já que os principais metabolitos encontrados na circulação não apresentam qualquer atividade inibitória da COX-1 ou da COX-2.

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_{max} e a AUC 0-24, 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 0-24 em aproximadamente 3 vezes, comparativamente aos metabolizadores normais. Estima-se que a frequência de homocigóticos 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 história prévia/experiência com outros substratos do CYP2C9, deve ser efetuada com precaução (ver secção 4.2).

Não se detetaram diferenças clinicamente significativas nos parâmetros farmacocinéticos do celecoxib entre idosos Afro-americanos 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_{max} 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 contra-indicado na insuficiência renal grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos convencionais de toxicidade embriofetal observou-se ocorrência, dependente da dose, de hérnia do diafragma em fetos de rato e malformações cardiovasculares em fetos de coelho com exposições sistémicas cerca de cinco vezes superiores (rato) e três vezes superiores (coelho), às conseguidas com a dose máxima recomendada (400 mg/dia) no ser humano. Foi igualmente observada hérnia do diafragma num estudo de toxicidade peri-pós natal no rato, que incluiu exposição durante o período organogénico. Neste estudo, com a exposição sistémica mais baixa em que ocorreu esta anomalia, num único

animal, a margem estimada em relação à dose máxima recomendada para humanos foi três vezes superior.

No animal, a exposição ao celecoxib durante o período de desenvolvimento embrionário inicial resultou em perdas pré e pós-implantação. Estes efeitos são esperados com a inibição da síntese das prostaglandinas.

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

Com base em estudos convencionais de genotoxicidade ou de carcinogenicidade, não foram observados riscos especiais para o ser humano, para além dos referidos noutros parágrafos deste Resumo das Características do Medicamento. Num estudo realizado em ratos macho, com duração de dois anos, observou-se um aumento de trombose não suprarrenal com a utilização de doses elevadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

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

A cápsula de 100 mg é constituída por:
gelatina
dióxido de titânio (E171)
indigotina (E132)

A cápsula de 200 mg é constituída por:
gelatina
dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Celecoxib Farmoz é fornecido em embalagens “blister” de 2, 20, 30, 60 e 500 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, 2, Abrunheira
2710-089 Sintra
Portugal

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

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO