celecoxibe

Ranbaxy Farmacêutica Ltda

Cápsulas duras

200 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

celecoxibe

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787 de 1999.

APRESENTAÇÕES
celecoxibe 200 mg: embalagens com 10 ou 15 cápsulas duras.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula dura de 200 mg de celecoxibe contém:
celecoxibe.....200 mg
Excipientes.....q.s.p. 1 cápsula dura

Excipientes: lactose monoidratada, povidona, dióxido de silício, laurilsulfato de sódio, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, gelatina, dióxido de titânio, goma laca, óxido de ferro preto e hidróxido de potássio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O celecoxibe está indicado para o tratamento dos sinais e sintomas da osteoartrite (OA) e da artrite reumatoide (AR); alívio dos sinais e sintomas da espondilite anquilosante (EA); alívio da dor aguda (principalmente no pós-operatório de cirurgia ortopédica ou dental e em afecções musculoesqueléticas), alívio dos sintomas da dismenorreia primária e da lombalgia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

dia. Uma dose diária total de 200 mg mostrou ser igualmente eficaz quer seja administrada como 100 mg duas vezes ao dia ou como 200 mg em dose única diária.

Foi alcançado alívio similar e significativo da dor com celecoxibe 100 mg ou 200 mg duas vezes por dia e naproxeno 500 mg duas vezes por dia em um ensaio de 12 semanas, controlado com placebo, de fase III. Foi alcançado alívio similar e significativo da dor com celecoxibe 100 mg ou 200 mg duas vezes por dia e naproxeno 500 mg duas vezes por dia em 1.003 pacientes com osteoartrite do joelho. Além de alívio da dor, houve melhora significativa no funcionamento físico e rigidez articular.

Artrite Reumatoide (AR)
O celecoxibe demonstrou uma redução significativa na sensibilidade/dor articular e no inchaço articular em comparação com o placebo. O celecoxibe foi avaliado para o tratamento dos sinais e sintomas de artrite reumatoide em aproximadamente 2.100 pacientes em estudos clínicos controlados por placebo e por agente ativo com até 24 semanas de duração. O celecoxibe mostrou ser superior ao placebo nestes estudos, quando se utilizou o Índice de Resposta do American College of Rheumatology 20 (ACR20), um índice composto de medidas clínicas, laboratoriais e funcionais da artrite reumatoide. As doses de celecoxibe 100 mg duas vezes ao dia e 200 mg duas vezes ao dia apresentaram eficácia semelhante e ambas foram comparáveis à eficácia do naproxeno 500 mg duas vezes ao dia.

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

O celecoxibe foi igualmente eficaz quanto o naproxeno e superior ao placebo na superação de sinais e sintomas da artrite reumatoide em um estudo multicêntrico, duplo-cego (n=1.149). O celecoxibe 100 mg duas vezes por dia, 200 mg duas vezes por dia, 400 mg duas vezes por dia e naproxeno 500 mg duas vezes por dia foram igualmente eficazes e superiores ao placebo na superação de sinais e sintomas da artrite reumatoide. O celecoxibe, em todas as doses, foi mais seguro do que o naproxeno no que diz respeito à ocorrência de úlceras gastrintestinais.

Analgesia em dor aguda, incluindo Dismenorreia Primária
Nos modelos de analgesia aguda de dor pós-cirúrgica oral, ortopédica e dismenorreia primária, o celecoxibe aliviou a dor classificada pelos pacientes como moderada a grave. Doses únicas de celecoxibe proporcionaram alívio da dor dentro de um período de 60 minutos (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

- Dor pós-operatória
Em uma revisão sistemática de 10 estudos randomizados (9 dentais, 1 ortopédica; n=1.785 pacientes), significativamente mais pacientes tratados com uma dose única pós-operatória de celecoxibe 400 mg alcançaram pelo menos 50% de alívio da dor em 4 a 6 horas (43%) em comparação ao celecoxibe 200 mg (34%) ou placebo (4,7%). A necessidade para a medicação de resgate foi reduzida em ambos os grupos de celecoxibe (400 mg: 63%; 200 mg: 74%; placebo: 91%).

- Dor aguda em lesão nos tecidos moles
Os resultados de estudos mostraram que celecoxibe (dose de ataque de 400 mg seguida de 200 mg duas vezes por dia) foi tão eficaz quanto os AINEs não seletivos no tratamento de dor aguda. Usando medidas de eficácia padrão, os grupos de tratamento de pacientes demonstraram uma redução clinicamente significativa na dor da linha de base e um rápido retorno à função normal.

Espondilite Anquilosante (EA)
O celecoxibe foi avaliado em pacientes com espondilite anquilosante em dois estudos clínicos controlados por placebo e por agente ativo (naproxeno ou cetoprofeno) com 6 e 12 semanas de duração.

O celecoxibe nas doses de 100 mg duas vezes ao dia, 200 mg em dose única diária e 400 mg em dose única diária mostrou ser estatisticamente superior ao placebo nestes estudos para todas as três medidas de eficácia primárias que avaliam a intensidade de dor global (Escala Visual Analógica), atividade da doença global (Escala Visual Analógica) e comprometimento funcional (Índice Funcional de Espondilite Anquilosante de Bath). No estudo de 12 semanas, não houve diferença no nível de melhora entre as doses de 200 mg e 400 mg de celecoxibe em uma comparação de alteração média em relação ao basal, porém houve uma maior porcentagem de pacientes que responderam ao celecoxibe 400 mg (53%) do que ao celecoxibe 200 mg (44%), utilizando-se a Avaliação dos Critérios de Resposta de Espondilite Anquilosante (ASAS 20). A ASAS 20 define resposta de um paciente ao tratamento como melhora em relação ao basal de pelo menos 20% e melhora absoluta de pelo menos 10 mm, em uma escala de 0 a 100 mm, em pelo menos, três de quatro dos seguintes domínios: avaliação global do paciente, dor, Índice Funcional de Espondilite Anquilosante de Bath e inflamação. A análise de resposta também demonstrou ausência de alteração nas taxas de resposta em períodos superiores a 6 semanas.

O celecoxibe reduziu significativamente a dor e incapacidade funcional associadas com espondilite anquilosante em comparação com o placebo, sem diferença na eficácia em comparação ao cetoprofeno, em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego de 6 semanas.

Estudos em Dismenorreia
Dois estudos foram realizados para avaliar a eficácia do celecoxibe em dismenorreia, ambos randômicos, duplo-cegos, com 3 braços cruzados, que compararam celecoxibe (n=253) a naproxeno (n=251) e placebo (n=256). Nos dois estudos as pacientes receberam a dose inicial da medicação definida randomicamente (celecoxibe 400 mg, naproxeno 550 mg ou placebo) no primeiro dia do ciclo menstrual e, se necessário, doses das mesmas medicações (celecoxibe 200 mg, naproxeno 550 mg e placebo) eram repetidas a cada 12 horas por 3 dias.

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

Nestes dois estudos desenhados de forma idêntica em mulheres com idades entre 18 a 44 anos, o celecoxibe 400 mg (seguido de 200 mg cada 12h) foi mais eficaz, tal como medido utilizando os escores de dor, no tratamento da dismenorreia primária em comparação com placebo. Em cada estudo, os escores de medida de eficácia primária foram significativamente melhores com celecoxibe e naproxeno em comparação com placebo. Ambos celecoxibe e naproxeno foram bem tolerados e forneceram alívio da dor menstrual dentro de 1 hora de administração.

Lombalgia

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

Tabela 1 - Escala de avaliação da intensidade da dor do paciente em estudo clínico de lombalgia

Estudo ID (Duração) Tratamento (DDT)	**n**	**Linha de base intensidade da dor** [c]	**Alteração na intensidade da dor** [c]	**Valor de *p* para diferença do tratamento** [c]
Estudo 244 (12 semanas) [a]				
Placebo	177	76,6	-30,1	--
celecoxibe 200 mg	183	73,6	-35,9	0,0503
Estudo 245 (12 semanas) [a]				
Placebo	191	75,7	-26,2	--
celecoxibe 200 mg	183	72,8	-32,2	0,0427
Estudo 1165 (6 semanas) [b]				
celecoxibe 400 mg	402	65,5	-34,6	0,008
tramadol 200 mg	389	66,1	-30,4	--
Estudo 1338 (6 semanas) [b]				
celecoxibe 400 mg	386	65,9	-34,8	0,595
tramadol 200 mg	385	66,6	-34,4	--
Estudo 1174 (4 semanas)				
Placebo	410	65,1	-26,2	--
celecoxibe 400 mg	410	65,0	-31,7	<0,001
loxoprofeno 180 mg	407	65,6	-29,3	Não avaliado

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

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

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

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

- Lombalgia aguda

O celecoxibe proporciona alívio eficaz para a lombalgia aguda e é tão eficaz quanto diclofenaco com menor incidência de eventos adversos gastrintestinais.

- Lombalgia crônica

Dois estudos de 6 semanas compararam a eficácia analgésica, tolerabilidade e segurança de celecoxibe 200 mg duas vezes por dia e um opioide, o cloridrato de tramadol 50 mg quatro vezes ao dia em indivíduos com lombalgia crônica. No geral, o celecoxibe foi mais eficaz do que o tratamento com tramadol para lombalgia crônica com menos eventos adversos relatados.

Referências

- Derry S, Moore RA: Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013; 2013(10):1.
- Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al: Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis. JAMA 1999; 282(20):1921-1928.
- Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen J, et al: Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. Mayo Clin Proc 1999; 74:1095-1105.
- Dougados M, Behier J-M, Jolchine I, et al: Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis. Arthritis and Rheum 2001; 44(1):180-185.
- Daniels S, Robbins J, West CR et al: Celecoxib in the treatment of primary dysmenorrhea: results from two randomized, double-blind, active- and placebo-controlled, crossover studies. Clin Ther. 2009 Jun;31(6):1192-208.
- Cardenas-Estrada, E. et al. (2009) Efficacy and safety of celecoxib in the treatment of acute pain due to ankle sprain in a Latin American and Middle Eastern population. J Int Med Res. 37. p.1937-1951.
- Petri M. et al. (2004) Celecoxib effectively treats patients with acute shoulder tendinitis/bursitis. J Rheumatol. 31. p.1614-1620.
- RALHA, L. et al. (2008) Efficacy and tolerability of celecoxib *versus* diclofenac: Results of a multicenter, randomized, double blind, non-inferiority study in subjects with acute low back pain. Revista Brasileira de Medicina. 65 (11). p.378-387.
- O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM et al: The effectiveness of a weak opioid medication *versus* a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. J Int Med Res. 2009 Nov-Dec; 37(6):1789-802.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O mecanismo de ação do celecoxibe é via inibição da síntese das prostaglandinas, principalmente pela inibição da enzima ciclooxigenase 2 (COX-2). Em concentrações terapêuticas em humanos,

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

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

Informações Adicionais de Estudos Clínicos
Estudos endoscópicos
As avaliações endoscópicas do trato gastrintestinal foram realizadas em mais de 4.500 pacientes com artrite que foram admitidos em 5 estudos randomizados e controlados de 12 a 24 semanas de duração que utilizaram agentes comparativos ativos, 2 dos quais também incluíram controles com placebo. Não houve relação consistente entre a incidência de úlceras gastroduodenais e a dose de celecoxibe dentro do intervalo estudado.

A Tabela 2 resume a incidência de úlceras endoscópicas em dois estudos de 12 semanas de duração que admitiram pacientes cujas endoscopias basais revelaram inexistência de úlceras.

Tabela 2 - Incidência de úlceras gastroduodenais nos estudos endoscópicos em pacientes com osteoartrite e artrite reumatoide

	Estudos de 3 Meses	
	Estudo 1 (n=1.108)	**Estudo 2 (n=1.049)**
Placebo	2,3% (5/217)	2,0% (4/200)
celecoxibe 50 mg duas vezes ao dia	3,4% (8/233)	---
celecoxibe 100 mg duas vezes ao dia	3,1% (7/227)	4,0% (9/223)
celecoxibe 200 mg duas vezes ao dia	5,9% (13/221)	2,7% (6/219)
celecoxibe 400 mg duas vezes ao dia	---	4,1% (8/197)
naproxeno 500 mg duas vezes ao dia	16,2% (34/210)*	17,6% (37/210)*

[k]$p \leq 0,05$ *versus* todos os outros tratamentos

A Tabela 3 resume os dados de dois estudos de 12 semanas que incluiu pacientes cujas endoscopias basais revelaram ausência de úlceras. Os pacientes foram submetidos a intervalos entre as endoscopias a cada 4 semanas para fornecer informações sobre o risco de úlcera em função do tempo.

Tabela 3 - Incidência de úlceras gastroduodenais em estudos de endoscopias seriadas em 3 meses em pacientes com osteoartrite e artrite reumatoide

	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Final

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

*p ≤ 0,05 celecoxibe *vs*. naproxeno com base nos intervalos e análises cumulativas
†p ≤ 0,05 celecoxibe *vs*. ibuprofeno com base nos intervalos e análises cumulativas

Foi conduzido um estudo randomizado e duplo-cego de 6 meses de duração em 430 pacientes com artrite reumatoide, no qual um exame endoscópico foi realizado no 6º mês. A incidência de úlceras endoscópicas em pacientes recebendo celecoxibe 200 mg duas vezes ao dia foi de 4% *versus* 15% para pacientes recebendo diclofenaco SR (liberação prolongada) 75 mg duas vezes ao dia (p <0,001).

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

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

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

Estudo de segurança prolongada do celecoxibe em artrite (CLASS) incluindo o uso concomitante de ácido acetilsalicílico

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

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

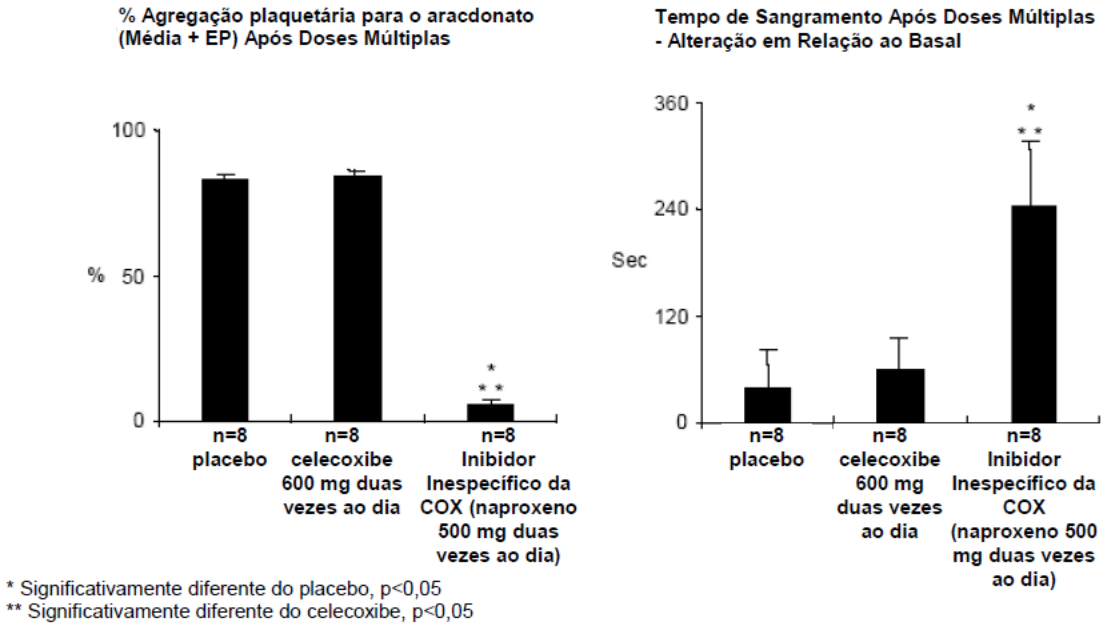
Tabela 4 - Efeitos da coadministração de ácido acetilsalicílico em baixa dose sobre as taxas de úlcera complicada com celecoxibe 400 mg duas vezes ao dia (taxas de Kaplan-Meier em 9 meses [%])

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

Função plaquetária

Em voluntários sadios, o celecoxibe em doses terapêuticas e em doses múltiplas de 600 mg duas vezes ao dia (três vezes a dose mais alta recomendada) não apresentou efeito sobre a agregação plaquetária e tempo de sangramento em comparação com o placebo. Todos os controles ativos (inibidores inespecíficos da COX) reduziram significativamente a agregação plaquetária e prolongaram o tempo de sangramento (vide Figura 1).

Figura 1 - Efeito da alta dose de celecoxibe (600 mg duas vezes ao dia) na agregação plaquetária e tempo de sangramento em indivíduos saudáveis



* Significativamente diferente do placebo, p<0,05
** Significativamente diferente do celecoxibe, p<0,05

Estudo de celecoxibe *versus* omeprazol e diclofenaco em pacientes sob risco de osteoartrite e artrite reumatoide (CONDOR)

Neste estudo prospectivo de 24 semanas em pacientes com idade ≥60 anos ou com histórico de úlcera gastroduodenal (excluindo usuários de ácido acetilsalicílico em baixa dose), a porcentagem de pacientes com eventos gastrintestinais clinicamente significativos (desfecho primário composto) foi menor em pacientes tratados com celecoxibe 200 mg duas vezes ao dia comparado aos pacientes tratados com diclofenaco SR (liberação prolongada) 75 mg duas vezes ao dia + omeprazol 20 mg uma vez ao dia. Este resultado é baseado na diminuição clinicamente significativa na hemoglobina (≥2g/dL) e/ou hematócrito (≥10%) de origem gastrintestinal definida ou suposta. Os resultados dos desfechos individuais desse desfecho composto foram os seguintes:

Desfecho composto gastrintestinal pré-definido	**celecoxibe 200 mg duas vezes ao dia (n=2.238)**	**diclofenaco SR 75 mg duas vezes ao dia + omeprazol 20 mg uma vez ao dia (n=2.246)**
Desfechos	**N (%) de pacientes**	
Hemorragia gastroduodenal	3 (0,1)	3 (0,1)
Hemorragia do intestino grosso	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Hemorragia gastrintestinal aguda de origem desconhecida	1 (<0,1)	0 (0,0)
Diminuição clinicamente significativa na hemoglobina (≥2 g/dL) e/ou hematócrito (≥10%) de origem gastrintestinal definida	5 (0,2)	24 (1,1)

Diminuição clinicamente significativa na hemoglobina (≥2g/dL) e/ou hematócrito (≥10%) de origem gastrintestinal supostamente oculta	10 (0,4)	53 (2,3)
Total*	**20 (0,9)**	**81 (3,6)**

Para os seguintes componentes do desfecho composto gastrintestinal pré-definido, não houve eventos em ambos os grupos de tratamento: obstrução da saída gástrica; perfuração gastroduodenal, do intestino delgado ou do intestino grosso; hemorragia do intestino delgado. Todos os eventos compreendendo o desfecho composto gastrintestinal foram avaliados por um grupo de especialistas independente que não tinha conhecimento de qual grupo randomizado de tratamento o paciente fazia parte.
* Em uma análise de tempo para ocorrência de um desfecho, p<0,0001 para a comparação entre o grupo de tratamento com celecoxibe e o grupo de tratamento com omeprazol + diclofenaco para este desfecho.

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

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

No estudo PreSAP, o risco relativo comparado ao placebo para o mesmo desfecho composto foi de 1,2 (IC 95% 0,6-2,4) com celecoxibe 400 mg uma vez ao dia. As taxas cumulativas para o desfecho composto por mais de 3 anos foram de 2,3% (21/933) comparadas a 1,9% (12/628 indivíduos) para o grupo placebo.

Segurança cardiovascular – estudo de longa duração e prevenção da doença de Alzheimer com o uso de anti-inflamatórios (ADAPT)
Os dados do estudo ADAPT não apresentaram um aumento significativo do risco CV com o celecoxibe 200 mg duas vezes por dia em comparação com placebo. O risco relativo em comparação ao placebo para um desfecho semelhante (morte por alteração cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral – AVC) foi de 1,14 (IC 95% 0,61-2,15) com celecoxibe 200 mg duas vezes por dia.

Segurança cardiovascular – Meta-análise de estudos com uso crônico

Foi conduzida uma meta-análise dos dados de segurança (eventos adversos considerados sérios pelo investigador) de 39 estudos clínicos completos com celecoxibe, de até 65 semanas de duração, representando 41.077 pacientes (23.030 (56,1%) pacientes expostos ao celecoxibe dose diária total de 200 mg a 800 mg, 13.990 (34,1%) pacientes expostos aos AINEs não seletivos e 4.057 (9,9%) pacientes expostos ao placebo).

Nesta análise, a taxa de eventos considerados para o desfecho composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular encefálico não fatal foi similar entre celecoxibe (n=19.773; 0,96 eventos/100 pacientes-ano) e o tratamento com AINEs não seletivos (n=13.990; 1,12 eventos/100 pacientes-ano) (RR=0,90; IC 95% 0,60-1,33). Este padrão de efeito foi mantido com ou sem o uso do ácido acetilsalicílico (≤325 mg). Houve uma incidência maior de infarto do miocárdio não fatal (RR=1,76; IC 95% 0,93–3,35); entretanto, houve uma tendência de acidente vascular encefálico não fatal menor (RR=0,51; IC 95% 0,23-1,10) e a incidência de morte CV foi similar (RR=0,57; IC 95% 0,28-1,14) para celecoxibe comparado aos AINEs não seletivos combinados.

Nesta análise, a taxa de eventos considerados do desfecho composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular encefálico não fatal foram de 1,42/100 paciente-ano para o tratamento com celecoxibe (n=7.462) e 1,20/100 pacientes-ano para placebo (n=4.057) (RR=1,11; IC 95% 0,47-2,67). Este padrão de efeito foi mantido com ou sem o uso de ácido acetilsalicílico (≤325 mg). Houve uma tendência maior de incidência de infarto do miocárdio não fatal (RR=1,56; IC 95% 0,21-11,90) e de morte CV (RR=1,26; IC 95% 0,33-4,77), e a de acidente vascular encefálico não fatal foi similar (RR=0,80; IC 95% 0,19-3,31) para celecoxibe comparada ao placebo.

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

Avaliação randomizada prospectiva da segurança integrada de celecoxibe *versus* ibuprofeno ou naproxeno (PRECISION)
Desenho do estudo
O estudo PRECISION foi um estudo duplo-cego de segurança cardiovascular em pacientes com OA ou AR com ou em alto risco de doença cardiovascular comparando celecoxibe (200-400 mg por dia) com naproxeno (750-1.000 mg por dia) e ibuprofeno (1.800-2.400 mg por dia). No desfecho primário,

a utilização dos critérios de colaboração antiplaquetária de participantes (APTC), foi um composto de morte cardiovascular (incluindo morte hemorrágica) julgado de forma independente, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. O estudo foi planejado com 80% de poder para avaliar a não inferioridade. Todos os pacientes receberam o esomeprazol de forma aberta (20-40 mg) para proteção gastrintestinal. Os pacientes que estavam tomando aspirina de baixa dose foram autorizados a continuar a terapia.

Outros desfechos secundários e terciários independentemente considerados incluem desfechos cardiovasculares, gastrintestinais e renais. Além disso, houve um subestudo de 4 meses com foco nos efeitos das três drogas na pressão arterial, conforme medido pelo monitoramento ambulatorial (MAPA).

Resultados

Tabela 6 - População e Dose de Tratamento

Conjunto de Análise	**celecoxibe 100-200 mg duas vezes ao dia**	**ibuprofeno 600-800 mg três vezes ao dia**	**naproxeno 375-500 mg duas vezes ao dia**	**Total**
Randomizado (ITT)	8,072	8,040	7,969	24,081
Em tratamento (mITT)	8,030	7,990	7,933	23,953
Dose média[1] (mg/dia)	209±37	2,045±246	852±103	NA

[1] Dose média dispensada
ITT – Intenção de tratar; todos os indivíduos randomizados
mITT – Intenção modificada de tratar: todos os indivíduos randomizados com pelo menos uma dose da medicação do estudo e uma visita após a linha de base
NA – Não aplicável

Desfecho primário

O celecoxibe, em comparação com naproxeno ou ibuprofeno, atendeu aos quatro requisitos pré-especificados de não inferioridade ($p<0,001$ para não inferioridade em ambas as comparações). A não inferioridade é estabelecida quando a razão de risco (RR) ≤1,12 nas análises ITT e mITT e IC 95% superior ≤1,33 para análise ITT e ≤1,40 para análise mITT.

As análises primárias para ITT e mITT estão descritas abaixo na Tabela 7.

Tabela 7 - Análise primária do desfecho composto APTC

Análise de intenção de tratar (ITT, até o mês 30)			
	celecoxibe 100-200 mg duas vezes ao dia	**ibuprofeno 600-800 mg três vezes ao dia**	**naproxeno 375-500 mg duas vezes ao dia**
N	8,072	8,040	7,969
Indivíduos com eventos	188 (2,3%)	218 (2,7%)	201 (2,5%)
Comparação em pares	**celecoxibe *vs.* naproxeno**	**celecoxibe *vs.* ibuprofeno**	**ibuprofeno *vs.* naproxeno**
RR (IC 95%)	0,93 (0,76, 1,13)	0,86 (0,70, 1,04)	1,08 (0,89, 1,31)
Análise de intenção de tratar modificada (mITT, no tratamento até o 43º mês)			

	celecoxibe 100-200 mg duas vezes ao dia	ibuprofeno 600-800 mg três vezes ao dia	naproxeno 375-500 mg duas vezes ao dia
N	8,030	7,990	7,933
Indivíduos com eventos	134 (1,7%)	155 (1,9%)	144 (1,8%)
Comparação em pares	**celecoxibe *vs.* naproxeno**	**celecoxibe *vs.* ibuprofeno**	**ibuprofeno *vs.* naproxeno**
RR (IC 95%)	0,90 (0,72, 1,14)	0,81 (0,64, 1,02)	1,12 (0,889, 1,40)

Principais desfechos secundários e terciários

As análises dos principais eventos cardiovasculares adversos (MACE)* para mITT estão descritas abaixo na Tabela 8.

Tabela 8 - Principais eventos adversos cardiovasculares adjudicados durante o tratamento

	celecoxibe 100-200 mg duas vezes ao dia	ibuprofeno 600-800 mg três vezes ao dia	naproxeno 375-500 mg duas vezes ao dia
N	8,030	7,990	7,933
Número de indivíduos com eventos (%)			
MACE	247 (3,1%)	284 (3,6%)	253 (3,2%)
Morte cardiovascular	35 (0,4%)	51 (0,6%)	49 (0,6%)
Infarto do miocárdio não fatal	58 (0,7%)	76 (1,0%)	53 (0,7%)
Acidente vascular cerebral não fatal	43 (0,5%)	32 (0,4%)	45 (0,6%)
Hospitalização para angina instável	46 (0,6%)	49 (0,6%)	44 (0,6%)
Revascularização	132 (1,6%)	158 (2,0%)	122 (1,5%)
Hospitalização por AIT	12 (0,1%)	21 (0,3%)	16 (0,2%)
Comparação em pares RR (IC 95%)	**celecoxibe *vs.* naproxeno**	**celecoxibe *vs.* ibuprofeno**	**ibuprofeno *vs.* naproxeno**
MACE	0,95 (0,80, 1,13)	0,82 (0,69, 0,97)	1,17 (0,98, 1,38)
Morte cardiovascular	0,69 (0,45, 1,07)	0,64 (0,42, 0,99)	1,08 (0,73, 1,60)
Infarto do miocárdio não fatal	1,06 (0,73, 1,54)	0,72 (0,51, 1,01)	1,48 (1,04, 2,11)
Acidente vascular cerebral não fatal	0,93 (0,61, 1,42)	1,26 (0,79, 1,98)	0,74 (0,47, 1,16)
Hospitalização para angina instável	1,02 (0,67, 1,54)	0,89 (0,59, 1,33)	1,16 (0,77, 1,74)
Revascularização	1,06 (0,83, 1,35)	0,78 (0,62, 0,99)	1,35 (1,07, 1,72)
Hospitalização por AIT	0,73 (0,35, 1,55)	0,54 (0,26, 1,09)	1,38 (0,72, 2,64)

*MACE = desfecho de composto APTC mais revascularização coronariana, ou hospitalização por angina instável, ou ataque isquêmico transitório
Na população ITT para o desfecho MACE não houve diferenças significativas nas comparações entre os regimes de tratamento

As análises dos eventos gastrintestinais para mITT estão descritos abaixo na Tabela 9.

Tabela 9 - Desfechos gastrintestinais durante o tratamento

	celecoxibe 100-200 mg duas vezes ao dia	**ibuprofeno 600-800 mg três vezes ao dia**	**naproxeno 375-500 mg duas vezes ao dia**
N	8,030	7,990	7,933
Número de indivíduos com eventos, n(%)			
CSGIE	27 (0,3%)	59 (0,7%)	52 (0,7%)
IDA de origem GI	27 (0,3%)	58 (0,7%)	66 (0,8%)
Comparação em pares RR (IC 95%)	**celecoxibe *vs.* naproxeno**	**celecoxibe *vs.* ibuprofeno**	**ibuprofeno *vs.* naproxeno**
CSGIE	0,51 (0,32, 0,81)	0,43 (0,27, 0,68)	1,16 (0,80, 1,69)
IDA de origem GI	0,39 (0,25, 0,62)	0,43 (0,27, 0,68)	0,91 (0,64, 1,29)

*CSGIE (Eventos gastrintestinais clinicamente significativos) = composto dos seguintes: hemorragia gastroduodenal; obstrução da saída gástrica; perfuração gastroduodenal, do intestino delgado ou do intestino grosso; hemorragia do intestino grosso; hemorragia do intestino delgado; hemorragia gastrintestinal aguda de origem desconhecida, incluindo hemorragia presumida do intestino delgado; úlcera gástrica ou duodenal sintomática.
**IDA (Anemia por deficiência de ferro) = anemia por deficiência de ferro clinicamente significativa de origem gastrintestinal ou diminuição de Hct (hematócrito) e/ou Hgb (hemoglobina) (definida como Hct >10 pontos e ou Hgb >2 g/dL a partir da linha de base).

Na população ITT para o desfecho de CSGIE não houve diferenças significativas nas comparações entre regimes de tratamento (dados não apresentados). Para o desfecho da anemia por deficiência de ferro de origem gastrintestinal, observaram-se diferenças significativas (celecoxibe *vs.* naproxeno, celecoxibe *vs.* ibuprofeno) e diferenças não significativas (ibuprofeno *vs.* naproxeno) de forma consistente com os dados apresentados acima.

As análises de eventos renais clinicamente significativos*, hospitalização para ICC (Insuficiência Cardíaca Congestiva) e hipertensão para mITT estão descritas abaixo na Tabela 10.

Tabela 10 - Eventos renais, hospitalização por ICC e hipertensão adjudicados durante o tratamento

	celecoxibe 100-200 mg duas vezes ao dia	**ibuprofeno 600-800 mg três vezes ao dia**	**naproxeno 375-500 mg duas vezes ao dia**
N	8,030	7,990	7,933
Número de indivíduos com eventos, n(%)			
Eventos renais	42 (0,5%)	73 (0,9%)	62 (0,8%)
Hospitalização por ICC	28 (0,3%)	38 (0,5%)	35 (0,4%)

Hospitalização por hipertensão	25 (0,3%)	37 (0,5%)	32 (0,4%)
Qualquer um dos eventos anteriores	89 (1,1%)	139 (1,7%)	120 (1,5%)
Comparação em pares RR (IC 95%)	**celecoxibe *vs.* naproxeno**	**celecoxibe *vs.* ibuprofeno**	**ibuprofeno *vs.* naproxeno**
Eventos renais	0,66 (0,44, 0,97)	0,54 (0,37, 0,79)	1,21 (0,86, 1,70)
Hospitalização por ICC	0,77 (0,47, 1,27)	0,70 (0,43, 1,13)	1,12 (0,71, 1,77)
Hospitalização por hipertensão	0,76 (0,45, 1,28)	0,64 (0,39, 1,07)	1,18 (0,74, 1,90)
Qualquer um dos eventos anteriores	0,72 (0,55, 0,95)	0,60 (0,46, 0,79)	1,19 (0,93, 1,52)

*N.B: Os eventos renais incluíram um composto de aumentos predefinidos nos níveis de creatinina (creatinina sérica verificada de ≥2,0 mg/dL (177 µmol/L) e um aumento de ≥0,7 mg/mL (62 µmol/L)), ou a hospitalização por insuficiência renal aguda (definida como uma duplicação da creatinina sérica, ou confirmação de hipercalemia com ≥50% de elevação na creatinina sérica), ou o início de hemodiálise ou diálise peritoneal.

Na população de ITT para o desfecho de eventos renais clinicamente significativos, apenas a comparação em pares de celecoxibe e ibuprofeno foi significativa, RR 0,61 (0,44; 0,85), e não foram observadas diferenças significativas entre os regimes de tratamento na incidência de hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva, e observou-se uma incidência significativamente menor de internação por hipertensão entre celecoxibe e ibuprofeno, RR 0,59 (0,36; 0,99).

Mortalidade por todas as causas

Nas populações de mITT, o celecoxibe, naproxeno e ibuprofeno foram associados a 53 (0,7%), 79 (1,0%) e 73 (0,9%) das mortes, respectivamente. Observaram-se diferenças significativas nas comparações entre celecoxibe e naproxeno RR 0,65 (0,46, 0,92) ou celecoxibe e ibuprofeno RR 0,68 (0,48, 0,97). Na população ITT, o celecoxibe, naproxeno e ibuprofeno foram associados a 132 (1,6%), 163 (2,0%) e 142 (1,8%) das mortes, respectivamente. Não foram observadas diferenças significativas nas comparações em pares entre os tratamentos.

Subestudo ABPM

No subestudo PRECISION-ABPM, entre o total de 444 pacientes analisáveis, no mês 4, os pacientes tratados com celecoxibe apresentaram a menor alteração na pressão arterial sistólica ambulatorial (PAS) de 24 horas em comparação com ibuprofeno e naproxeno: o celecoxibe produziu uma ligeira redução de 0,3 mmHg, enquanto o ibuprofeno e o naproxeno aumentaram a média de 24 horas da PAS em 3,7 e 1,6 mmHg, respectivamente. Essas alterações resultaram em uma diferença estatisticamente significativa e clinicamente significativa de -3,9 mmHg (p=0,0009) entre celecoxibe e ibuprofeno; uma diferença não significativa de -1,8 (p=0,119) mmHg entre celecoxibe e naproxeno e uma diferença não significativa de -2,1 mmHg (p=0,0787) entre naproxeno e ibuprofeno.

Propriedades Farmacocinéticas

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

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

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

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

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

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

Excreção
O celecoxibe é eliminado predominantemente por metabolismo hepático, com menos de 1% da dose excretada inalterada na urina. Após múltiplas doses, a meia-vida de eliminação é de 8 a 12 horas e o clearance é de aproximadamente 500 mL/min. Com administrações múltiplas, as condições do estado de equilíbrio são atingidas até o 5º dia. A variação dos parâmetros farmacocinéticos (AUC, Cmáx e meia-vida) entre indivíduos é da ordem de 30%. O volume médio de distribuição é de

aproximadamente 500 litros por 70 kg em indivíduos jovens adultos saudáveis, indicando extensa distribuição em todos os tecidos. Estudos pré-clínicos indicam que o celecoxibe atravessa a barreira hematoencefálica.

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

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

Populações Especiais

Idosos: na população com idade >65 anos, ocorre um aumento de 1,5 a 2 vezes a média de Cmáx e de AUC para o celecoxibe. Esta é uma alteração predominantemente relacionada ao peso em vez de ser relacionada à idade, os níveis de celecoxibe ficando mais altos em indivíduos de menor peso e, consequentemente, mais altos na população idosa, que geralmente apresenta peso médio inferior ao peso médio da população mais jovem. Portanto, as mulheres idosas tendem a apresentar concentrações plasmáticas do fármaco mais altas do que os homens idosos. Geralmente não é necessário ajuste de dose. No entanto, para pacientes idosos com menos de 50 kg, deve-se introduzir o tratamento com a menor dose recomendada.

Raça: uma meta-análise de estudos farmacocinéticos sugeriu que a AUC de celecoxibe é aproximadamente 40% maior em pacientes da raça negra quando comparada a pacientes da raça branca. A causa e o significado clínico desse achado não são conhecidos.

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

Insuficiência renal: a farmacocinética do celecoxibe em indivíduos idosos com redução do ritmo de filtração glomerular (RFG) relacionada à idade (RFG médio >65 mL/min/1,73 m^2) e em pacientes com insuficiência renal crônica estável (RFG entre 35 e 60 mL/min/1,73 m^2) foi comparável a de indivíduos com função renal normal. Não foi descoberta relação significante entre creatinina sérica (ou clearance de creatinina) e clearance de celecoxibe. Em insuficiência renal grave, não é esperada uma alteração do clearance de celecoxibe uma vez que a principal via de eliminação é hepática para metabólitos inativos.

Efeitos renais: os papéis das enzimas COX-1 e COX-2 na fisiologia renal ainda não são plenamente conhecidos. O celecoxibe reduz a excreção urinária de PGE2 e da 6-ceto-PGF1α (um metabólito da prostaciclina), mas não altera o nível sérico de tromboxano B_2 (TXB2), e a excreção urinária de 11-deidro-TXB2, um metabólito do tromboxano inalterado (ambos resultantes da atividade da COX-1). Estudos específicos demonstraram que celecoxibe não produz diminuição da taxa de filtração glomerular em idosos ou em pacientes com insuficiência renal crônica. Estes estudos também demonstraram reduções transitórias na excreção fracionada de sódio. Nos estudos conduzidos em pacientes com artrite, uma incidência comparável de edema periférico foi observada em relação à verificada com inibidores inespecíficos da COX (que também apresentam atividade inibitória da COX-2). Isto foi mais evidente em pacientes recebendo terapia diurética concomitante. No entanto, não foram observados aumentos das incidências de hipertensão e insuficiência cardíaca e o edema periférico foi leve e autolimitante.

Dados de Segurança Pré-clínico
Dados de segurança não clínicos revelaram a ausência de risco especial para humanos com base nos estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, mutagenicidade ou carcinogenicidade.

O celecoxibe em doses orais ≥150 mg/kg/dia (aproximadamente 2 vezes a dose de exposição humana em 200 mg duas vezes ao dia, conforme medido por AUC_{0-24}), causou um aumento da incidência de defeitos do septo ventricular, um evento raro, e alterações fetais, tais como costelas fundidas, esterno fundido e esterno disforme quando coelhos foram tratados durante toda a organogênese. Foi observado um aumento dose-dependente na hérnia diafragmática quando os ratos receberam celecoxibe em doses orais ≥30 mg/kg/dia (aproximadamente 6 vezes a dose de exposição humana com base na AUC_{0-24} em 200 mg duas vezes ao dia) durante toda a organogênese. Estes efeitos são esperados com a inibição da síntese de prostaglandinas. Em ratos, a exposição ao celecoxibe durante o desenvolvimento embrionário inicial resultou em perdas pré-implantação e pós-implantação, e reduziu a sobrevivência embrionária/fetal.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

Não deve ser administrado a pacientes com doenças hepáticas e com insuficiência renal grave.

O celecoxibe é contraindicado no tratamento da dor peri-operatória em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (vide item 5. Advertências e Precauções).

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeitos Cardiovasculares

Eventos cardiovasculares trombóticos: celecoxibe pode causar um aumento no risco de eventos CV trombóticos graves, infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular encefálico, que pode ser fatal. Todos os anti-inflamatórios não esteroides podem ter um risco similar. Este risco pode aumentar com a dose e duração do tratamento. O aumento relativo desse risco parece ser similar naqueles com ou sem doença CV conhecida ou fatores de risco CV. Entretanto, pacientes com doença CV ou fatores de risco CV podem estar sob um risco maior em relação à incidência absoluta, devido ao aumento da taxa basal. Para minimizar o risco potencial para um evento adverso CV em pacientes tratados com celecoxibe, deve-se usar a menor dose eficaz pelo menor período possível. Médicos e pacientes devem permanecer alertas para o desenvolvimento de tais eventos, mesmo na ausência de sintomas CV prévios. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de toxicidade CV grave e as medidas a serem tomadas se estes ocorrerem (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacodinâmicas).

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

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

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

terapia com celecoxibe (vide item 3. Características Farmacológicas - Informações Adicionais de Estudos Clínicos - Subestudo ABPM).

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

Efeitos gastrintestinais (GI):
Perfurações, úlceras ou hemorragias gastrintestinais altas e baixas ocorreram em pacientes tratados com celecoxibe. Pacientes com maior risco para o desenvolvimento dessas complicações gastrintestinais com AINEs são os idosos, pacientes com doença CV, pacientes em uso concomitante de glicocorticoides, medicamentos antiplaquetários (como o ácido acetilsalicílico) ou outros AINEs, pacientes que fazem uso de álcool ou pacientes com história de doença gastrintestinal prévia ou doença ativa, tais como úlceras, hemorragia gastrintestinal ou condições inflamatórias. A maior parte dos relatos espontâneos de eventos gastrintestinais fatais aconteceu em idosos ou pacientes debilitados.

Embora se tenha demonstrado redução significativa do risco de desenvolvimento de complicações gastrintestinais comumente associadas ao uso de anti-inflamatórios, este risco não é completamente eliminado pelo uso de celecoxibe.

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

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que tenham úlcera estomacal.

Efeitos renais

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

Deve-se ter cuidado ao iniciar o tratamento em pacientes com desidratação. É aconselhável reidratar o paciente antes de iniciar o tratamento com celecoxibe.

Doença renal avançada: a função renal deve ser cuidadosamente monitorada em pacientes com doença renal avançada em uso de celecoxibe (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Reações anafilactoides

Assim como ocorre com AINEs em geral, reações anafilactoides ocorreram em pacientes expostos ao celecoxibe (vide item 4. Contraindicações).

Reações graves na pele
Reações graves na pele, algumas delas fatais, incluindo reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (síndrome de DRESS), dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram relatadas muito raramente em associação ao uso de celecoxibe. Os pacientes parecem ter um risco maior para estes eventos logo no início da terapia, o início do evento ocorre na maioria dos casos dentro do primeiro mês de tratamento. O uso de celecoxibe deve ser descontinuado ao primeiro aparecimento de rash cutâneo, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

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

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

Um paciente com sinais e/ou sintomas de disfunção hepática, ou que tenha apresentado teste de função hepática anormal, deve ser monitorado cuidadosamente em relação à evidência de desenvolvimento de alteração hepática mais grave enquanto estiver em tratamento com celecoxibe.

Uso com anticoagulantes orais
O uso concomitante de AINEs com anticoagulantes orais aumenta o risco de hemorragia e deve ser administrado com cautela. Anticoagulantes orais incluem varfarina/tipo cumarínico e novos anticoagulantes orais (por exemplo apixabana, dabigatrana e rivaroxabana). Em pacientes em terapia concomitante com varfarina ou agentes similares, eventos hemorrágicos sérios, alguns deles fatais, foram relatados. Uma vez que aumento do tempo de protrombina (INR) foi relatado, a anticoagulação/INR deve ser monitorada em pacientes utilizando varfarina/anticoagulante tipo-cumarínico após o início do tratamento com celecoxibe ou após mudança de dose (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Este medicamento é contraindicado em caso de suspeita de dengue, pois pode aumentar o risco de sangramentos.

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

O uso concomitante de celecoxibe e um AINE, diferente do ácido acetilsalicílico, deve ser evitado.

Inibição do CYP2D6
O celecoxibe demonstrou ser um inibidor moderadamente potente do CYP2D6. Para os medicamentos que são metabolizados por CYP2D6, pode ser necessário uma redução da dose durante o início do tratamento com celecoxibe ou um aumento da dose após o término do tratamento com celecoxibe (vide item 6. Interações Medicamentosas).

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

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

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

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

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

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

Se usado durante o segundo ou terceiro trimestre da gravidez, os AINEs podem causar disfunção renal fetal que pode resultar na redução do volume de líquido amniótico ou oligoidrâmnio em casos graves. Tais efeitos podem ocorrer logo após o início do tratamento e são geralmente reversíveis após a descontinuação. As mulheres grávidas utilizando celecoxibe devem ser cuidadosamente monitoradas quanto ao volume de líquido amniótico.

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

Uso durante a Lactação

Estudos em ratas demonstraram que o celecoxibe é excretado no leite em concentrações semelhantes às do plasma. A administração de celecoxibe a lactantes apresentou baixa excreção de celecoxibe no leite materno. Devido à possibilidade de reações adversas em lactentes pelo celecoxibe, o médico deve tomar uma decisão quanto a interromper o aleitamento ou suspender o uso do medicamento, considerando a importância desse para a mãe.
O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento médico ou cirurgião-dentista.

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

O tratamento com este medicamento por mais de 7 dias aumenta o risco de ocorrência de graves efeitos renais, cardiovasculares e gastrintestinais.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g por cápsula dura. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio e óxido de ferro preto

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Gerais
O metabolismo do celecoxibe é mediado, predominantemente, pelo citocromo P450 (CYP)2C9 no fígado. Pacientes com deficiência ou suspeita de deficiência de metabolizadores CYP2C9, baseados no histórico prévio/experiência com outros substratos CYP2C9, devem utilizar celecoxibe com cautela, uma vez que podem apresentar níveis plasmáticos altos anormais devido à redução do clearance metabólico. Considerar o início do tratamento com metade da menor dose recomendada (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas - Metabolismo).

A administração concomitante de celecoxibe com inibidores de CYP2C9 pode levar a aumentos nas concentrações plasmáticas de celecoxibe. Portanto, uma redução da dose de celecoxibe pode ser necessária quando o celecoxibe for coadministrado com inibidores de CYP2C9.

A administração concomitante de celecoxibe com indutores de CYP2C9, como rifampicina, carbamazepina e barbitúricos, pode levar a uma diminuição nas concentrações plasmáticas de celecoxibe. Portanto, um aumento da dose de celecoxibe pode ser necessário quando o celecoxibe for coadministrado com indutores de CYP2C9.
Estudo de farmacocinética clínica e estudos *in vitro* indicam que o celecoxibe, embora não seja um substrato, também é um inibidor do CYP2D6. Portanto, existe um potencial para interação medicamentosa in vivo com fármacos metabolizados pelo CYP2D6.

Interações Específicas

- Interação de celecoxibe com varfarina ou agentes similares: vide item 5. Advertências e Precauções - Uso com anticoagulantes orais.

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

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

- anti-hipertensivos, incluindo inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs), antagonistas da angiotensina II (também conhecidos como bloqueadores do receptor da angiotensina, [BRAs]), diuréticos e betabloqueadores: a inibição das prostaglandinas pode reduzir o efeito dos anti-hipertensivos, incluindo inibidores da enzima conversora de angiotensina IECAs e/ou BRAs, diuréticos e betabloqueadores. Essa interação deve ser considerada em pacientes que recebem celecoxibe juntamente com IECAs e/ou antagonistas da angiotensina II (BRAs), diuréticos e betabloqueadores.

Em pacientes idosos, com depleção de volume (incluindo aqueles em tratamento com diuréticos) ou com função renal comprometida, a coadministração de AINEs, incluindo inibidores seletivos da COX-2, com inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II ou diuréticos, pode resultar na deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda. Estes efeitos são geralmente reversíveis. Portanto, a administração concomitante desses medicamentos deve ser feita com cautela. Os pacientes devem ser adequadamente hidratados e a necessidade clínica de monitorar a função renal deve ser avaliada no início do tratamento concomitante e depois periodicamente.

- resultados do estudo com lisinopril: Em um estudo clínico de 28 dias em pacientes com hipertensão Estágio I e II controlada com lisinopril, a administração de celecoxibe 200 mg duas vezes ao dia, quando comparado ao tratamento com placebo, não resultou em aumentos clinicamente significativos na pressão arterial sistólica ou diastólica média diária determinado por meio de monitoramento ambulatorial da pressão arterial por 24 horas. Entre os pacientes que receberam concomitantemente celecoxibe 200 mg duas vezes ao dia, 48% foram considerados não responsivos ao lisinopril na visita clínica final (definido como pressão arterial diastólica medida com manguito >90 mmHg ou pressão arterial diastólica medida com manguito aumentada em >10% em relação à linha de base), em comparação com 27% dos pacientes que receberam placebo concomitante; essa diferença foi estatisticamente significativa.

- ciclosporina: Devido ao seu efeito sobre as prostaglandinas renais, os AINEs podem aumentar o risco de nefrotoxicidade associada à ciclosporina.

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

- dextrometorfano e metoprolol: A administração concomitante de celecoxibe 200 mg duas vezes ao dia resultou em aumento de 2,6 vezes e 1,5 vezes nas concentrações plasmáticas de dextrometorfano e metoprolol (substratos CYP2D6), respectivamente. Esses aumentos são devido à inibição do celecoxibe ao metabolismo do substrato CYP2D6 via CYP2D6. Portanto, a dose de medicamentos, como o substrato CYP2D6, pode precisar ser reduzida quando o tratamento com celecoxibe for iniciado ou aumentado quando o tratamento com celecoxibe terminar (vide item 5. Advertências e Precauções - Uso com anticoagulantes orais).

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

- metotrexato: Não foram observadas interações farmacocinéticas e clinicamente importantes em um estudo clínico entre celecoxibe e metotrexato.

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 ºC a 30 ºC) e pode ser utilizado por 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido.
Guarde-o em sua embalagem original.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características do produto: cápsula gelatinosa dura opaca, de cor branca a esbranquiçada com impressão “CC” na tampa e “200” no corpo da cápsula com tinta preta, contendo pó granulado branco a esbranquiçado e/ou massa compactada.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

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

Uso em Adultos

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

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

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

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

Tratamento Sintomático da Osteoartrite (OA): a dose recomendada de celecoxibe é de 200 mg administrado em dose única ou 100 mg duas vezes ao dia por via oral.

Tratamento Sintomático da Artrite Reumatoide (AR): a dose recomendada de celecoxibe é de 100 mg ou 200 mg duas vezes ao dia por via oral.

Espondilite anquilosante (EA): a dose recomendada de celecoxibe é de 200 mg administrado em dose única ou 100 mg duas vezes ao dia por via oral. Alguns pacientes apresentaram benefícios com uma dose diária total de 400 mg.

Deficiência de metabolizadores CYP2C9: celecoxibe deve ser administrado com cautela a pacientes com deficiência ou suspeita de deficiência de metabolizadores CYP2C9 baseado na história prévia/experiência com outros substratos CYP2C9. Considerar o início de tratamento com a metade

da menor dose recomendada (vide item 6. Interações Medicamentosas e item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas - Metabolismo).

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

Uso em Idosos
Geralmente, não há necessidade de ajuste de dose. No entanto, em pacientes idosos pesando menos de 50 kg é aconselhável iniciar a terapia com a menor dose recomendada.

Insuficiência Hepática
Não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve (classe A de Child-Pugh). Iniciar celecoxibe com a menor dose recomendada em pacientes com artrite ou dor com insuficiência hepática moderada (classe B de Child-Pugh).

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

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

Coadministração com fluconazol
O celecoxibe deve ser iniciado com a menor dose recomendada a pacientes sob tratamento com fluconazol, um inibidor da CYP2C9. Deve-se ter cautela quando outros inibidores da CYP2C9 são coadministrados com celecoxibe (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Uso em Pacientes Pediátricos
O celecoxibe não foi estudado em pacientes menores de 18 anos de idade.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Esta bula é atualizada com frequência. Entretanto, a bula disponível através do QR Code corresponde à versão mais atual.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência em Estudos Clínicos
As seguintes reações adversas ao medicamento (RAMs) foram identificadas com taxas de incidência maiores que 0,01% no grupo do celecoxibe e maiores que aquelas relatadas no grupo placebo, durante

12 estudos clínicos controlados por ativo e/ou placebo com duração de até 12 semanas de tratamento nas doses diárias de 100 mg até 800 mg em adultos.

As frequências das reações adversas ao medicamento (RAMs) são atualizadas com base em um agrupamento mais recente de dados de 89 estudos clínicos controlados, randomizados, representando a exposição clínica em 38.102 pacientes recebendo celecoxibe. As frequências das reações adversas ao medicamento (RAMs) são definidas como: muito comuns (≥10%), comuns (≥1% e <10%), incomuns (≥0,1% e <1%), raras (≥0,01% e <0,1%) e muito raras (<0,01%). As reações adversas ao medicamento (RAMs) listadas na Tabela 11 estão listadas por classe de sistema de órgãos e são classificadas de acordo com a frequência na ordem decrescente.

Tabela 11 - Reações adversas ao medicamento (RAMS) em 12 estudos clínicos controlados por placebo e/ou com controle ativo e a frequência de reações adversas ao medicamento (RAMS) em 89 estudos clínicos controlados, randomizados, para dor e inflamação com doses diárias de 25 mg a 800 mg na população adulta

Infecções e infestações	
Comum:	Bronquite, sinusite, infecções do trato respiratório superior, infecção do trato urinário
Incomum:	Faringite, rinite
Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo	
Incomum:	Anemia
Rara:	Trombocitopenia
Distúrbios do sistema imune	
Incomum:	Hipersensibilidade
Distúrbios psiquiátricos	
Comum:	Insônia
Incomum:	Ansiedade
Raro:	Estado confusional
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum:	Vertigem
Incomum:	Hipertonia, sonolência
Distúrbios da visão	
Incomum:	Visão borrada
Distúrbios do ouvido e labirinto	
Incomum:	Zumbido
Distúrbios cardíacos	
Incomum:	Palpitação
Raro:	Insuficiência cardíaca congestiva, arritmia, taquicardia
Distúrbios vasculares	
Comum:	Hipertensão (incluindo agravamento da hipertensão)
Raro:	Rubor
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	
Comum:	Tosse

Distúrbios gastrintestinais Comum: Incomum: Raro: Muito raro:	 Vômito, dor abdominal, diarreia, dispepsia, flatulência Úlcera gástrica, doenças dentárias Úlcera duodenal, úlcera esofagiana Perfuração intestinal, pancreatite
Distúrbios hepatobiliares Incomum:	 Aumento das enzimas hepáticas (inclui aumento de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase)
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo Comum: Incomum: Raro: Muito raro:	 Prurido (inclui prurido generalizado), rash Urticária, equimose Angioedema, alopecia Dermatite bolhosa
Distúrbios gerais Comum: Incomum:	 Edema periférico Edema facial, doença semelhante à gripe
Lesão, envenenamento e condições de procedimento Incomum:	 Lesão

As reações adversas ao medicamento (RAMs) adicionais da Tabela 12 foram identificadas com taxas de incidência maiores que do placebo nos estudos de longo prazo de prevenção de pólipos com duração de até 3 anos nas doses diárias de 400 mg até 800 mg (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacodinâmicas - Segurança cardiovascular - Estudos em longo prazo envolvendo pacientes com pólipos adenomatosos esporádicos).

As frequências das reações adversas ao medicamento (RAMs) da Tabela 12 foram determinadas com base em estudos de longo prazo de prevenção de pólipos e são definidas como: muito comuns (≥10%) comuns (≥1% e <10%), incomuns (≥0,1% e <1%). As reações adversas ao medicamento (RAMs) estão listadas por classes de sistema de órgãos e classificadas de acordo com a frequência em ordem decrescente.

Tabela 12 - Reações adversas de estudos clínicos para prevenção de pólipos com duração de até 3 anos e doses diárias de 400 mg a 800 mg

Infecções e infestações Comum: Incomum:	 Otite, infecção fúngica** Infecção por *Helicobacter*, herpes zoster, erisipela, infecção em feridas, gengivite, labirintite, infecção bacteriana
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas Incomum:	 Lipoma
Distúrbios psiquiátricos Incomum:	 Distúrbios do sono

Distúrbios do sistema nervoso Incomum:	 Infarto cerebral
Distúrbios da visão Incomum:	 Hemorragia conjuntival, depósitos no humor vítreo
Distúrbios do ouvido e labirinto Incomum:	 Hipoacusia
Distúrbios cardíacos Comum: Incomum:	 Infarto do miocárdio, angina *pectoris* Angina instável, insuficiência da valva aórtica, aterosclerose da artéria coronária, bradicardia sinusal, hipertrofia ventricular
Distúrbios vasculares Muito comum: Incomum:	 Hipertensão* Trombose venosa profunda, hematoma
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino Comum: Incomum:	 Dispneia Disfonia
Distúrbios gastrintestinais Muito comum: Comum: Incomum:	 Diarreia* Vômito*, disfagia, síndrome do intestino irritável, doença do refluxo gastroesofágico, náusea, divertículo Hemorragia da hemorroida, evacuações frequentes, ulceração oral, estomatite
Distúrbios hepatobiliares Comum:	 Aumento da enzima hepática (inclui aumento de alaninaaminotransferase e aspartato aminotransferase)*
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo Incomum:	 Dermatite alérgica
Distúrbios musculoesqueléticos e tecido conjuntivo Comum: Incomum:	 Espasmos musculares Cisto sinovial
Distúrbios renais e urinário Comum: Incomum:	 Nefrolitíase Noctúria
Distúrbios do sistema reprodutivo e mama Comum: Incomum:	 Hemorragia vaginal, prostatite, hiperplasia prostática benigna Cisto ovariano, sintomas de menopausa, sensibilidade na mama, dismenorreia
Distúrbios gerais Incomum:	 Edema

Investigações laboratoriais Comum: Incomum:	 Elevação da creatinina sérica, elevação do antígeno prostático específico, aumento de peso Elevação do potássio e sódio sérico, redução da testosterona sérica, redução do hematócrito, aumento nos níveis de hemoglobina
Lesão, envenenamento e complicações do procedimento Incomum:	 Fratura do pé, fratura de membro inferior, fratura, epicondilite, ruptura do tendão

* Hipertensão, vômito, diarreia e aumento da enzima hepática estão incluídos na Tabela 12 acima porque esses eventos foram relatados mais frequentemente nestes estudos, que tiveram 3 anos de duração, comparados à Tabela 11, que incluiu reações adversas de estudos de 12 semanas de duração.
** Infecções fúngicas foram principalmente infecções não sistêmicas.

Experiência pós-comercialização
Reações adversas identificadas pós-comercialização são fornecidas abaixo. Embora estas tenham sido identificadas como reações a partir de relatos pós-comercialização, os dados dos testes foram consultados para estimar a frequência. Conforme mencionado acima, as frequências são baseadas em um agrupamento de testes representando exposição em 38.102 pacientes. As frequências são definidas como: muito comum (≥10%), comum (≥1% e <10%), incomum (≥0,1% e <1%), raro (≥0,01% e <0,1%), muito raro (<0,01%), desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios do sistema imune: Muito raro: reação anafilática.
Distúrbios psiquiátricos: Raro: alucinação.
Distúrbios do sistema nervoso: Muito raro: hemorragia cerebral, meningite asséptica, ageusia, anosmia.
Distúrbios da visão: Incomum: conjuntivite.
Distúrbios vasculares: Muito raro: vasculite.
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: Raro: embolia pulmonar, pneumonite.
Distúrbios gastrintestinais: Raro: hemorragia gastrintestinal.
Distúrbios hepatobiliares: Raro: hepatite; Muito raro: insuficiência hepática, hepatite fulminante, necrose hepática (vide item 5. Advertências e Precauções - Efeitos hepáticos), colestase, hepatite colestática, icterícia.
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo: Raro: reação de fotossensibilidade; Muito raro: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), dermatite esfoliativa, Desconhecido: erupção bolhosa generalizada fixa por medicamento, erupção fixa medicamentosa.
Distúrbios renais e urinários: Raro: insuficiência renal aguda (vide item 5. Advertências e Precauções - Efeitos renais), hiponatremia; Muito raro: nefrite tubulointersticial, síndrome nefrótica, glomerulonefrite por lesão mínima.
Distúrbios do sistema reprodutivo e mama: Raro: distúrbios menstruais; Desconhecido[†]: infertilidade feminina (redução da fertilidade feminina) (vide item 5. Advertências e Precauções - Fertilidade).

Distúrbios gerais: Incomum: angina.
† Mulheres com a intenção de engravidar foram excluídas de todos os estudos; portanto, a consulta do banco de dados de teste pela frequência desse evento não foi razoável.

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

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A experiência clínica referente à superdose é limitada. Doses únicas de até 1.200 mg e múltiplas doses de até 1.200 mg duas vezes ao dia foram administradas em indivíduos saudáveis sem efeito adverso clinicamente significante. Nos casos de suspeita de superdose, suporte médico apropriado deve ser providenciado. Diálise provavelmente não é um método eficiente de remoção da droga por causa da alta ligação desta às proteínas plasmáticas.

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2352.0260

Produzido por:
Sun Pharmaceutical Industries Ltd.
Industrial Area 3 A.B. Road, Dewas - 455 001, Madhya Pradesh, Índia

Registrado e Importado por:
Ranbaxy Farmacêutica Ltda
Rodovia GO 080 S/N, lote 1/2, CH Retiro, Faz Planície – Goiânia – GO
CEP: 74686-100
CNPJ: 73.663.650/0001-90
SAC: 0800 704 7222

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA.



CELE_VPROF_08
10/2026

Anexo B – Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			**Dados da petição/notificação que altera a bula**				**Dados das alterações de bulas**		
Data do expediente	**Nº Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
13/01/2021	0168152/21-4	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	celecoxibe 100 mg: embalagens com 20 cápsulas duras. celecoxibe 200 mg: embalagens com 10, 15 e 30 cápsulas duras.
13/01/2021	0168326/21-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	celecoxibe 100 mg: embalagens com 20 cápsulas duras. celecoxibe 200 mg: embalagens com 10, 15 e 30 cápsulas duras.
04/11/2021	4357696/21-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	celecoxibe 100 mg: embalagens com 20 cápsulas duras. celecoxibe 200 mg: embalagens com 10, 15 e 30 cápsulas duras.

17/01/2023	0050264/23-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/12/2022	5065973/22-1	11112 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Mudança de condição de armazenamento adicional do medicamento	19/12/2022	VP: 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	celecoxibe 100 mg: embalagens com 20 cápsulas duras. celecoxibe 200 mg: embalagens com 10, 15 e 30 cápsulas duras.
07/08/2023	0823341/23-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS VPS: 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VPS	celecoxibe 100 mg: embalagens com 20 cápsulas duras. celecoxibe 200 mg: embalagens com 10, 15 e 30 cápsulas duras.
10/01/2024	0032640/24-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/10/2023	1152815/23-7	70798 - AFE - ALTERAÇÃO - Medicamentos e/ou Insumos Farmacêuticos - Endereço Matriz	12/12/2023	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	celecoxibe 100 mg: embalagens com 20 cápsulas duras. celecoxibe 200 mg: embalagens com 10, 15 e 30 cápsulas duras.
11/07/2024	0945288/24-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE	VP/VPS	celecoxibe 200 mg: embalagens com 10 ou 15 cápsulas duras.

		no Bulário RDC 60/12					USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS VPS: APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS		
04/11/2024	1512654/24-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	celecoxibe 200 mg: embalagens com 10 ou 15 cápsulas duras.

12/02/2025	0200438/25-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS VP 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	celecoxibe 200 mg: embalagens com 10 ou 15 cápsulas duras.
10/03/2026	0233284/26-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	celecoxibe 200 mg: embalagens com 10 ou 15 cápsulas duras.
-	-	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/09/2026	0923537/26-1	70798 - AFE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E/OU INSUMOS FARMACÊUTICOS - ENDEREÇO MATRIZ	22/09/2026	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	celecoxibe 200 mg: embalagens com 10 ou 15 cápsulas duras.