



**Celebra®  
celecoxibe**

## **PARTE I**

### **IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO**

**Nome:** Celebra®

**Nome genérico:** celecoxibe

#### **Forma farmacêutica e apresentações:**

Celebra® 100 mg em embalagem contendo 20 cápsulas.

Celebra® 200 mg em embalagens contendo 4, 10 ou 30 cápsulas.

### **USO ADULTO**

#### **USO ORAL**

#### **Composição:**

Cada cápsula de Celebra® 100 mg ou 200 mg contém 100 mg ou 200 mg de celecoxibe, respectivamente.

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



## PARTE II

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Celebra® (celecoxibe) é um antiinflamatório e analgésico pertencente ao grupo de medicamentos denominados inibidores específicos da enzima ciclooxigenase 2 (COX-2). Os antiinflamatórios não esteroidais tradicionais inibem as enzimas ciclooxigenase 1 e ciclooxigenase 2 e, por isso, seu uso se associa frequentemente a eventos adversos clinicamente significativos no trato gastrointestinal (por exemplo, gastrite, úlcera, sangramentos). O fato de Celebra® agir inibindo especificamente a ciclooxigenase 2 faz com que o seu uso se relacione a um menor risco de eventos adversos gastrintestinais em comparação com os outros antiinflamatórios não esteroidais.

#### Início de Ação:

- Resposta inicial:

Dor de dente: 0,75 hora

Dismenorréia primária: entre 1 hora

Osteoartrite de joelho: uma a duas semanas

Artrite reumatóide: duas semanas

Polipose adenomatosa familiar: 6 meses

#### - Duração:

Dose única: dor de dente – 4 a 8 horas

Celebra® é indicado para o tratamento sintomático da osteoartrite e artrite reumatóide; alívio dos sinais e sintomas da espondilite anquilosante (doença inflamatória crônica que atinge as articulações da coluna e grandes articulações, como dos quadris e ombros reduzindo a sua mobilidade); alívio da dor aguda, principalmente no pós-operatório de cirurgia ortopédica, ou dental, e em afecções músculo-esqueléticas como, por exemplo, entorse do tornozelo e dor nas costas; alívio dos sintomas de dismenorréia primária (cólica menstrual). Celebra® é, também, indicado na redução do número de pólipos adenomatosos colorretais em poliposes adenomatosas familiares (PAF) (doença hereditária em que há o surgimento de pólipos no intestino grosso–pequenos “dedos” ou “verrugas” na parede do órgão invadindo a sua luz; em grande número, pelo menos 100 podendo chegar a milhares) como um adjunto aos cuidados usuais (como, por exemplo, vigilância endoscópica e cirurgia).

Celebra® 100 mg ou 200 mg deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto. Não use medicamento com o prazo de validade vencido, pode ser perigoso para sua saúde.

Celebra® deve ser administrado com as refeições em pacientes portadores de polipose adenomatosa familiar (PAF), que estejam utilizando Celebra® para a redução do número de pólipos adenomatosos colorretais.

#### Modo de Uso



Celebra® 100mg apresenta-se como uma cápsula branca com duas faixas na cor azul. O produto apresenta sabor e odor característico.

Celebra® 200mg apresenta-se como uma cápsula branca com duas faixas na cor amarelo. O produto apresenta sabor e odor característico.

### Posologia

Celebra® (celecoxibe) nas doses de até 200 mg duas vezes ao dia pode ser administrado com ou sem alimentos.

#### Uso para o tratamento de dor aguda:

**Analgesia aguda (pós operatório e doenças musculoesqueléticas, tais como, lombalgia, entorses, por exemplo);** a dose recomendada é de 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 subseqüentes, 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 dismenorréia primária:** a dose recomendada 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 subseqüentes, administrar 200 mg duas vezes ao dia, conforme necessário, o que geralmente são 3 dias.

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

#### Uso para o tratamento de dor crônica:

Todo antiinflamatório 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 seu médico.

**Osteoartrite:** 200 mg em dose única ou 100 mg duas vezes ao dia por via oral. Foi demonstrada segurança para doses de até 400 mg duas vezes ao dia.

**Artrite reumatóide:** 100 ou 200 mg duas vezes ao dia por via oral. Foi demonstrada segurança para doses de até 400 mg duas vezes ao dia.

**Espondilite anquilosante:** 200 mg 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.

**Polipose adenomatosa familiar (PAF):** os cuidados médicos para pacientes com PAF devem continuar mesmo durante o tratamento com Celebra®. A dose recomendada é de 400 mg (2 cápsulas de 200 mg), por via oral, duas vezes ao dia junto com as refeições para melhorar a absorção

### Uso em Idosos



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

### **Insuficiência Hepática**

Não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve (classe A de Child Pugh). Celebra® deve ser administrado na menor dose recomendada em pacientes com artrite ou dor com insuficiência hepática moderada (classe B de Child Pugh).

A dose diária recomendada para pacientes com PAF com insuficiência hepática moderada (classe B de Child Pugh) deve ser reduzida a aproximadamente 50%.

Pacientes com insuficiência hepática grave (classe C de Child Pugh) não foram estudados. O uso de Celebra® em pacientes com insuficiência grave não é recomendado (vide “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 “Advertências e Precauções – Efeitos Renais”).

### **Co-administração com fluconazol**

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

### **Uso em Pacientes Pediátricos**

Celebra® não foi estudado em pacientes menores de 18 anos de idade.

### **Deficiência de metabolizadores CYP2C9**

Celebra® deve ser administrado com cautela a pacientes com deficiência ou suspeita de deficiência de metabolizadores CYP2C9 baseados na história prévia/experiência com outros substratos CYP2C9. Considerar o início de tratamento com a metade da menor dose recomendada (vide “Interações Medicamentosas” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

**Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Celebra® não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. O uso de Celebra® durante a gestação é uma decisão que necessita de critérios médicos sobre o potencial benefício para a mãe justificar o risco potencial para o feto.**

**Celebra® deve ser evitado durante o terceiro trimestre da gravidez.**

**Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.**



A administração de Celebra® a mulheres que amamentam apresentou baixa excreção de celecoxibe no leite materno. Devido à possibilidade de reações adversas em lactentes pelo Celebra®, o médico deve tomar uma decisão quanto a interromper o aleitamento ou suspender o uso do medicamento, considerando a importância desse para a mãe.

Informe ao seu médico se estiver amamentando.

Informe ao seu médico antes do início do tratamento com Celebra® caso você tenha história de doença grave do fígado ou dos rins; reações alérgicas como, por exemplo, erupção de pele, inchaço, coceira na pele ou respiração difícil depois de tomar ácido acetilsalicílico (Aspirina) ou agentes antiinflamatórios não-esteróides (AINEs), incluindo outros inibidores específicos da ciclooxygenase 2 (COX-2), mesmo em doses baixas, disponíveis comercialmente como analgésicos ou medicamentos anti-gripais.

Caso o seu médico tenha prescrito Celebra® para o tratamento adjuvante de polipose adenomatosa familiar (PAF), é importante ressaltar que Celebra® não demonstrou redução na incidência de câncer colorretal, duodenal ou outro câncer relacionado a essa doença, e não dispensa a necessidade de controle endoscópico ou cirurgia para o tratamento das complicações da doença. Seu médico o instruirá a continuar os cuidados usuais para o tratamento da PAF enquanto estiver recebendo Celebra®.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

É muito importante informar ao seu médico caso esteja utilizando outros medicamentos antes do início ou durante o tratamento com Celebra®. Informe ao seu médico se você faz uso dos seguintes medicamentos: varfarina ou agentes similares (usados na prevenção da coagulação do sangue), fluconazol (usado para o tratamento de infecções por fungos), inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II (usados para pressão alta e falência cardíaca), diuréticos (usado para o tratamento do acúmulo de líquido), contraceptivos orais (usado na prevenção da gravidez), lítio (usado para o tratamento da depressão), ácido acetilsalicílico (Aspirina) (usado na prevenção da agregação plaquetária ou como analgésico e antiinflamatório), entre outros (vide “Interações Medicamentosas”).

Embora se tenha demonstrado redução significativa do risco de desenvolvimento de complicações gastrintestinais comumente associadas ao uso de antiinflamatórios, esse risco não está completamente eliminado pelo uso de Celebra®. Ocorreram complicações de trato gastrintestinal alto (úlceras, sangramentos e perfurações) em pacientes tratados com celecoxibe.

O risco de desenvolvimento de complicações gastrintestinais, independente do antiinflamatório em uso, é maior em pacientes acima de 65 anos ou com história de perfuração, úlcera ou sangramento de trato gastrintestinal.

A eficácia e segurança deste medicamento não foram estabelecidas para a população pediátrica.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis. De um modo geral, Celebra® é bem tolerado e as reações adversas são leves, não representando problemas. As reações adversas mais comumente observadas em



pacientes que usaram Celebra® foram: piora da alergia, insônia, tontura, hipertonia, edema (inchaço) periférico, bronquite, tosse, faringite, rinite, sinusite, infecção do trato respiratório superior, dor abdominal, diarreia, dispepsia, flatulência, problemas dentários, prurido, *rash* cutâneo, infecção do trato urinário, sintomas da gripe e lesões acidentais foram algumas reações adversas mais comumente relatadas.

Também foram relatadas outras reações adversas menos freqüentes descritas no item “Reações Adversas”.

Na experiência pós-comercialização foram relatadas outras reações adversas: anafilaxia, alucinação, perda do paladar, perda do olfato, meningite asséptica, vasculite, hemorragia gastrointestinal, hepatite, insuficiência hepática, insuficiência renal aguda, inflamação em uma parte dos rins, sensibilidade exagerada da pele à luz, dermatite esfoliativa, eritema multiforme, forma grave de eritema multiforme: erupção aguda de lesões na pele com várias aparências, doença grave na pele, onde a camada superior da pele desprende-se em camadas e distúrbios menstruais.

Celebra® é contra-indicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade a celecoxibe ou a qualquer componente da fórmula; Celebra® é contra-indicado, também, a pacientes com hipersensibilidade a sulfonamidas e no tratamento da dor peri-operatória no caso de cirurgia de revascularização do miocárdio.

Celebra® deve ser descontinuado ao primeiro aparecimento de *rash* cutâneo, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Celebra® não deve ser administrado a pacientes que tenham apresentado asma, urticária ou reações alérgicas após uso de ácido acetilsalicílico ou outros antiinflamatórios não-esteróides (AINEs), incluindo outros inibidores específicos da ciclooxigenase 2 (COX-2). Reações graves, raramente fatais, tipo anafiláticas a AINEs foram descritas em tais pacientes.

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

Celebra® deve ser usado com cautela em pacientes com hipertensão. A pressão arterial deve ser cuidadosamente monitorada no início e durante a terapia com Celebra®.

AINEs, incluindo Celebra® pode causar toxicidade renal. 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 Celebra®.

Celebra® pode causar um aumento no risco de eventos cardiovasculares trombóticos, infarto do miocárdio e derrame, o que pode ser fatal. Todos os antiinflamatórios não-esteróides podem ter um risco similar. Este risco pode aumentar com a duração do tratamento. Os pacientes com doença cardiovascular conhecida podem estar sob um risco maior. Mesmo que você nunca tenha apresentado sintomas cardíacos, esteja alerta juntamente com o seu médico quanto ao desenvolvimento dos eventos cardíacos mencionados. Consulte seu médico



quanto aos sinais e/ou sintomas de toxicidade cardiovascular grave e a conduta a ser tomada se estes ocorrerem.

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

O efeito do 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.

### **SUPERDOSAGEM**

Sintomas decorrentes de superdosagens agudas de AINEs geralmente se limitam à letargia, sonolência, náusea, vômito e dor epigástrica, que geralmente são reversíveis com cuidados de suporte. Pode ocorrer sangramento gastrointestinal, hipertensão, insuficiência renal aguda. Depressão respiratória e coma podem ocorrer raramente. Reações anafilactóides foram descritas com ingestão terapêutica de AINEs e podem ocorrer após uma superdosagem.

Nos casos suspeitos de superdosagem, cuidados médicos de suporte devem ser instituídos.

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

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

**NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO; PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.**



## PARTE III

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: M01AH coxibes.

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 prostanóides inflamatórios, em particular a prostaglandina E2, causando inflamação, edema e dor. O celecoxibe age como um agente antiinflamatório, analgésico e antipirético em modelos animais pelo bloqueio da produção de prostanóides inflamatórios via inibição da COX-2. Em modelos animais de tumores de colo, celecoxibe reduziu a incidência e a multiplicidade dos tumores.

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

#### Estudos Clínicos

##### *Osteoartrite (OA):*

O celecoxibe demonstrou uma redução significativa na dor articular em comparação com o placebo. O celecoxibe foi avaliado para o tratamento dos sinais e sintomas da osteoartrite do joelho e quadril em aproximadamente 4.200 pacientes de estudos clínicos controlados por placebo e por agente ativo com até 12 semanas de duração. Em pacientes com osteoartrite, o tratamento com celecoxibe 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 e 200 mg duas vezes ao dia proporcionaram redução significativa da dor dentro de 24-48 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.



#### *Artrite Reumatóide (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 reumatóide em aproximadamente 2100 pacientes em estudos clínicos controlados por placebo e por agente ativo com até 24 semanas de duração. O celecoxibe mostrou ser superior ao placebo nestes estudos, quando se utilizou o Índice de Resposta ACR20, um índice composto de medidas clínicas, laboratoriais e funcionais da artrite reumatóide. 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 100-200 mg duas vezes ao dia.

#### *Analgesia em dor aguda, incluindo Dismenorréia Primária:*

Nos modelos de analgesia aguda de dor pós-cirurgia oral, dor pós-cirurgia ortopédica, e dismenorréia primária, o celecoxibe aliviou a dor classificada pelos pacientes como moderada a grave. Doses únicas (vide "Posologia") de celecoxibe proporcionaram alívio da dor dentro de um período de 60 minutos.

#### *Espondilite Anquilosante (EA):*

O celecoxibe foi avaliado em pacientes com espondilite anquilosante em dois estudos clínicos placebo-controlados por placebo e por agente ativo 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 co-primárias que avaliam a intensidade de dor global (Escala Analógica Visual), atividade da doença global (Escala Analógica Visual) e comprometimento funcional (Índice Funcional de Espondilite Anquilosante de Bath). No estudo de 12 semanas, não houve diferença no nível de melhora entre as doses de 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.



### *Polipose Adenomatosa Familiar (PAF):*

O celecoxibe foi avaliado na regressão e redução do número de pólipos adenomatosos colorretais, que pode levar ao desenvolvimento do câncer colorretal em pacientes com polipose adenomatosa familiar (PAF), como adjunto aos cuidados usuais (por ex., vigilância endoscópica e cirúrgica). Em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado de 6 meses de duração, celecoxibe 400 mg, duas vezes ao dia, mostrou ser estatisticamente superior ao placebo em relação ao percentual de redução do número de pólipos colorretais ( $p = 0,003$ ) e do peso do pólipos medido pela luz do diâmetro do pólipos ( $p = 0,001$ ). Além disso, celecoxibe demonstrou superioridade clínica e estatística ( $p < 0,04$ ) na melhora total endoscópica no colo, reto e duodeno. O celecoxibe foi efetivo e bem tolerado com doses de 400 mg duas vezes ao dia. Vide tabela 1.

**Tabela 1 – Alteração da porcentagem média das variáveis de eficácia em Pacientes com PAF\***

	placebo n=15	celecoxibe 100 mg duas vezes ao dia n=32	celecoxibe 400 mg duas vezes ao dia n=30
número de pólipos	-4,5%	-11,9%	-28,0%**
peso do pólipos	-4,9%	-14,6%	-30,7%**
% respostas: ≥ 25% redução do número de pólipos	6,7%	31,2%	53,3%**

\* pacientes com pólipos colorretais

\*\*  $p = 0,003$  versus placebo

O perfil dos eventos adversos relatados pelos pacientes com PAF nos estudos clínicos, foi similar ao relatado pelos pacientes em estudos controlados de artrite.

### *Estudos em Dismenorréia:*

Dois estudos foram realizados para avaliar a eficácia do celecoxibe em dismenorréia, ambos randômicos, duplo-cego, 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, seguintes 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 a eficácia do tratamento também foi superior ( $p < 0,01$ ) nos braços em que as medicações ativas foram usadas.

### **Informações Adicionais de Estudos Clínicos**

#### *Estudos endoscópicos*

As avaliações endoscópicas do trato gastrointestinal foram realizadas em mais de 4.500 pacientes com artrite que foram admitidos em cinco estudos randomizados e controlados de



12-24 semanas de duração que utilizaram agentes comparativos ativos, dois dos quais também incluíram controles com placebo. Não houve relação consistente entre a incidência de úlceras gastroduodenais e a dose de celecoxibe dentro do intervalo estudado.

A Tabela 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 dos estudos endoscópicos em pacientes com osteoartrite e artrite reumatóide**

	Estudos de 3 Meses	
	Estudo 1 (n=1108)	Estudo 2 (n=1049)
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)*

\*p ≤ 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 de estudos de endoscopias seriadas de 3 meses em pacientes com osteoartrite e artrite reumatóide**

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



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

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

---

Foi conduzido um estudo randomizado e duplo-cego de 6 meses de duração em 430 pacientes com artrite reumatóide, 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 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 gastrointestinal superior não foi estabelecida. Sangramento sério clinicamente significativo no trato gastrointestinal superior foi observado, embora infreqüentemente, em pacientes recebendo celecoxibe em estudos controlados e abertos (vide “Advertências e Precauções - Efeitos Gastrointestinais (GI)”).

#### *Meta-análises em Segurança Gastrointestinal de Estudos em Osteoartrite e Artrite Reumatóide*

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

#### *Uso com ácido acetilsalicílico (AAS- Aspirina)*

O Estudo de Segurança Prolongada do celecoxibe em Artrite (CLASS) foi 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 reumatóide. Os pacientes receberam celecoxibe 400 mg duas vezes ao dia (4 vezes e 2 vezes as doses recomendadas para osteoartrite e artrite reumatóide, respectivamente, e a dose aprovada para polipose adenomatosa familiar), 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 *endpoint* primário deste estudo foi a incidência de úlceras complicadas (sangramento gastrointestinal, perfuração ou obstrução). Os pacientes podiam tomar ácido acetilsalicílico



(AAS) em baixa dose concomitante ( $\leq 325$  mg/dia) como profilático cardiovascular (subgrupos de AAS: celecoxibe, n=882; diclofenaco, n=445; ibuprofeno, n=412). As diferenças de incidência de úlceras complicadas entre o celecoxibe e o grupo combinado de ibuprofeno e diclofenaco não foram estatisticamente significativas. Os pacientes recebendo celecoxibe e AAS em baixa dose concomitante apresentaram taxas 4 vezes maiores de úlceras complicadas em comparação com os que não receberam AAS (vide “Advertências e Precauções - Efeitos Gastrointestinais (GI)”). Os resultados para celecoxibe encontram-se na Tabela 4.

**Tabela 4 - Efeitos da co-administração 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 [%])**

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

#### *Função plaquetária*

Em voluntários saudáveis, 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.

#### *Segurança cardiovascular – estudos a longo prazo envolvendo pacientes com pólipos adenomatosos esporádicos*

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

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

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



### *Segurança cardiovascular – meta-análise de estudos com uso crônico*

Não foi conduzido qualquer estudo clínico de longo prazo controlado e delineado especificamente para avaliar a segurança cardiovascular na administração crônica de celecoxibe com qualquer duração. Entretanto, foi conduzida uma meta-análise dos dados de segurança (eventos adversos considerados sérios pelo investigador) de 39 estudos clínicos completos com celecoxibe, de até 65 semanas de duração, representando 41.077 pacientes (23.030 (56,1%) pacientes expostos ao celecoxibe dose diária total de 200 – 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 *endpoint* composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não-fatal e derrame não-fatal foi similar entre celecoxibe (n=19.773; 0,96 eventos/100 pacientes-ano) e o tratamento com AINEs não-seletivos (n=13.990; 1,12 eventos/100 pacientes-ano) (RR=0,90; 95% IC 0,60-1,33). Este padrão de efeito foi mantido com ou sem o uso do ácido acetilsalicílico ( $\leq$  325 mg). Houve uma incidência maior de infarto do miocárdio não-fatal (RR=1,76; 95% IC 0,93–3,35). Entretanto, houve uma tendência de derrame não-fatal menor (RR=0,51; 95% IC 0,23-1,10) e a incidência de morte cardiovascular foi similar (RR=0,57; 95% IC 0,28-1,14) para celecoxibe comparado aos AINEs não-seletivos combinados.

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

### *Segurança cardiovascular*

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

### **Propriedades Farmacocinéticas**

#### Absorção

A farmacocinética do celecoxibe foi avaliada em aproximadamente 1.500 indivíduos. Quando administrado em condições de jejum, o celecoxibe é bem absorvido atingindo



concentrações plasmáticas máximas após aproximadamente 2-3 horas. A biodisponibilidade oral das cápsulas é de cerca de 99% em relação à administração em suspensão (forma farmacêutica oral de disponibilidade ideal). Em condições de jejum, tanto os níveis plasmáticos máximos ( $C_{m\acute{a}x}$ ) 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  $C_{m\acute{a}x}$  e AUC.

### Distribuição

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

### Efeitos dos alimentos

A administração com alimentos (refeição rica em gorduras) retarda a absorção do celecoxibe resultando em um  $T_{m\acute{a}x}$  de cerca de 4 horas e aumenta a biodisponibilidade em cerca de 20% (vide "Posologia").

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

### Metabolismo

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

A atividade do citocromo P450 2C9 é reduzida em indivíduos com polimorfismo genético 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 saudáveis, genotipados como CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3 ou CYP2C9\*3/\*3, a média de  $C_{m\acute{a}x}$  e  $AUC_{0-24}$  de celecoxibe no 7º dia foram 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 "Posologia" e "Interações Medicamentosas").

### Excreção



O celecoxibe é eliminado predominantemente por metabolismo hepático, com pequena concentração (< 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, C<sub>máx</sub> 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.

### **Populações Especiais**

Idosos: na população com idade >65 anos, ocorre um aumento de 1,5 a 2 vezes a média de C<sub>máx</sub> e de AUC para o celecoxibe. Esta é uma alteração predominantemente relacionada ao peso em vez de ser relacionada à idade, os níveis de celecoxibe ficando mais altos em indivíduos de menor peso e, conseqüentemente mais altos na população idosa, que geralmente apresenta peso médio inferior ao peso médio da população mais jovem. Portanto, as mulheres idosas tendem a apresentar concentrações plasmáticas do fármaco mais altas do que os homens idosos. Geralmente não é necessário ajuste de dose. No entanto, para pacientes idosos com menos de 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 significado clínico desse achado não são conhecidos e, portanto, o tratamento deve ser iniciado com a menor dose recomendada.

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

A dose diária recomendada de Celebra® (celecoxibe) deve ser reduzida à metade em pacientes com polipose adenomatosa familiar (PAF) com insuficiência hepática moderada.

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<sup>2</sup>) e em pacientes com insuficiência renal crônica estável (RFG entre 35 e 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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: até o presente momento, o papel das enzimas ciclooxigenase 1 e 2 na fisiologia renal ainda não é plenamente conhecido. O celecoxibe reduz a excreção urinária de PGE<sub>2</sub> e da 6-ceto-PGF<sub>1α</sub> (um metabólito da prostaciclina), mas não altera o nível sérico de tromboxano B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>), e a excreção urinária de 11-deidro-TXB<sub>2</sub>, um metabólito do tromboxano inalterado (ambos resultantes da atividade da COX-1). Estudos específicos demonstraram que celecoxibe não produz diminuição do ritmo de filtração glomerular em idosos ou em pacientes com insuficiência renal crônica. Estes estudos também demonstraram reduções transitórias na excreção fracionada de sódio. Nos estudos



conduzidos em pacientes com artrite, uma incidência comparável de edema periférico foi observada em relação à verificada com inibidores inespecíficos da COX (que também apresentam atividade inibitória da COX-2). Isto foi mais evidente em pacientes recebendo terapia diurética concomitante. No entanto, não foram observados aumentos das incidências de hipertensão e insuficiência cardíaca e o edema periférico foi leve e auto-limitante.

### **Dados de Segurança Pré-clínica**

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

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

### **Toxicologia**

Um aumento na incidência de achados experimentais de espermatocite 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 pode indicar uma exarcebação 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.

### **INDICAÇÕES**

Celebra® (celecoxibe) está indicado para o tratamento dos sinais e sintomas da osteoartrite e artrite reumatóide; alívio dos sinais e sintomas da espondilite anquilosante; alívio da dor aguda (principalmente no pós-operatório de cirurgia ortopédica ou dental e em afecções músculo-esqueléticas) e alívio dos sintomas de dismenorréia primária. Também está indicado na redução do número de pólipos adenomatosos colorretais em poliposes adenomatosas familiares (PAF) como um adjunto aos cuidados usuais (por ex., vigilância endoscópica e cirurgia). Não se sabe se existe algum benefício clínico na redução do número de pólipos colorretais em pacientes com PAF. Também não se sabe se os efeitos do tratamento com Celebra® persistirão após sua interrupção. A eficácia e a segurança do tratamento com Celebra® em pacientes com PAF por mais de seis meses não foi estudada (vide “Informações Técnicas - Estudos Clínicos” e “Advertências e Precauções”).

### **CONTRA-INDICAÇÕES**

**Celebra® (celecoxibe) é contra-indicado a pacientes com hipersensibilidade ao celecoxibe ou a qualquer componente da fórmula. Celebra® é contra-indicado, também, a pacientes com hipersensibilidade a sulfonamidas.**



**Celebra® não deve ser administrado a pacientes que tenham apresentado asma, urticária ou reações alérgicas após uso de ácido acetilsalicílico (Aspirina) ou outros antiinflamatórios não-esteróides (AINEs), incluindo outros inibidores específicos da ciclooxigenase 2 (COX-2). Reações graves, raramente fatais, tipo anafiláticas a AINEs foram descritas em tais pacientes (vide “Advertências e Precauções”).**

**Não deve ser administrado a pacientes com doenças hepáticas (albumina sérica abaixo de 25 g/L) e com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina abaixo de 30 mL/min).**

**Celebra® é contra-indicado no tratamento da dor peri-operatória em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (vide “Advertências e Precauções”).**

## **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Efeitos cardiovasculares trombóticos: Celebra® (celecoxibe) pode causar um aumento no risco de eventos cardiovasculares trombóticos graves, infarto do miocárdio e derrame, que pode ser fatal. Todos os antiinflamatórios não-esteróides podem ter um risco similar. Este risco pode aumentar com a dose, duração do tratamento e fator de risco cardiovascular basal. Pacientes com doença cardiovascular conhecida podem estar sob um risco maior. Para minimizar o risco potencial para um evento adverso cardiovascular em pacientes tratados com Celebra®, deve-se usar a menor dose eficaz pelo menor período possível. Médicos e pacientes devem permanecer alertas para o desenvolvimento de tais eventos, mesmo na ausência de sintomas cardiovasculares prévios. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e/ou sintomas de toxicidade cardiovascular grave e as medidas a serem tomadas se estes ocorrerem (vide “Propriedades Farmacodinâmicas”).

Foi observada incidência aumentada de infarto do miocárdio e derrame em dois grandes estudos clínicos controlados com um antiinflamatório não-esteróide, seletivo para COX-2 diferente de Celebra®, para o tratamento da dor nos primeiros 10-14 dias após cirurgia de revascularização do miocárdio (vide “Contra-indicações”).

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

Efeitos gastrintestinais: perfurações, úlceras ou hemorragias gastrintestinais altas ocorreram em pacientes tratados com Celebra®. Pacientes com maior risco para o desenvolvimento dessas complicações gastrintestinais com AINEs são os idosos, pacientes com doença cardiovascular, pacientes em uso concomitante de ácido acetilsalicílico ou pacientes com história de doença gastrintestinal prévia ou doença ativa, tais como úlceras, hemorragia gastrintestinal ou condições inflamatórias. A maior parte dos relatos espontâneos de eventos gastrintestinais fatais aconteceu em idosos ou pacientes debilitados.

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



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

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

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

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

Retenção hídrica e edema: assim como ocorre com outros medicamentos inibidores da síntese de prostaglandinas, observou-se retenção hídrica e edema em pacientes recebendo Celebra®. Portanto, Celebra® deve ser usado com cautela em pacientes com comprometimento da função cardíaca, como insuficiência cardíaca congestiva, e outras condições que predisponham ou piorem a retenção hídrica. Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou hipertensão pré-existentes devem ser cuidadosamente monitorados. O celecoxibe deve ser usado com cautela em pacientes com funções cardíacas comprometidas, edema pré-existente, ou outras condições de pré-disposição, ou que possam piorar pela retenção hídrica, incluindo aqueles que fazem uso de diuréticos, ou por outro lado, o risco de hipovolemia.

Efeitos renais: AINEs, incluindo Celebra®, podem causar toxicidade renal. Estudos clínicos com Celebra® 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 Celebra®.

A função renal deve ser cuidadosamente monitorada em pacientes com doença renal avançada em uso de Celebra® (vide “Posologia”).

Deve-se ter cuidado ao iniciar o tratamento em pacientes com desidratação. É aconselhável reidratar o paciente antes de iniciar o tratamento com Celebra®. Também se recomenda cuidado em pacientes com doença renal pré-existente.

Efeitos hepáticos: pacientes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh) não foram estudados. O uso de Celebra® em pacientes com insuficiência hepática grave não é recomendado. Celebra® deve ser utilizado com cuidado em pacientes com insuficiência hepática moderada (classe B de Child-Pugh), sendo iniciado com a menor dose recomendada (vide “Posologia”).

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

Um paciente com sinais e/ou sintomas de disfunção hepática, ou que tenha apresentado teste de função hepática anormal, deve ser monitorado cuidadosamente em relação à



evidência de desenvolvimento de alteração hepática mais grave enquanto estiver em tratamento com Celebra®. Deve-se interromper o uso de Celebra® caso apareçam sinais e sintomas clínicos compatíveis com doença hepática, ou suas manifestações sistêmicas (por ex., eosinofilia, erupção, etc.).

Reações anafilatóides: assim como ocorre com AINEs em geral, reações anafilatóides ocorreram em pacientes expostos ao celecoxibe (vide “Contra-indicações”). Desde o início de sua comercialização, houve raros relatos de reações anafiláticas e angioedema em pacientes recebendo celecoxibe.

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

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

Polipose Adenomatosa Familiar (PAF): o tratamento da PAF com Celebra® não demonstrou reduzir o risco de câncer gastrointestinal ou a necessidade de colectomia profilática ou outras cirurgias relacionadas à PAF. Portanto, o cuidado usual de pacientes com PAF não deve ser alterado em função da administração conjunta de Celebra®. Em particular, a frequência da rotina de vigilância endoscópica não deverá ser diminuída e a colectomia profilática ou outras cirurgias relacionadas à PAF não deverão ser postergadas.

Outras: pode ocorrer anemia em pacientes recebendo Celebra®. Em estudos clínicos controlados, a incidência de anemia foi de 0,6% com Celebra® e 0,4% com o placebo. Pacientes em tratamento por longo prazo com Celebra® devem ter sua hemoglobina ou hematócrito verificados se apresentarem sinais ou sintomas de anemia ou perda de sangue. Celebra® em geral não afeta o número das plaquetas, tempo de protrombina (TP) ou tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e não parece inibir a agregação plaquetária nas doses indicadas. Pacientes com asma podem apresentar broncoespasmo induzido por ácido acetilsalicílico (AAS). Como podem ocorrer ulcerações e sangramento grave do trato GI sem sintomas de alerta, deve-se monitorar o aparecimento de sinais ou sintomas de sangramento GI. Nos estudos clínicos controlados, houve incidência aumentada de hiperclotemia em pacientes recebendo celecoxibe em comparação com pacientes usando placebo. Outras alterações laboratoriais que ocorreram mais frequentemente nos pacientes recebendo celecoxibe incluíram hipofosfatemia e elevação da uréia. Estas alterações laboratoriais também foram observadas em pacientes que receberam AINEs como comparadores nestes estudos. O significado clínico destas alterações não está claro.

### **Uso em Crianças**

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

### **Uso durante a Gravidez**

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



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

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

### **Uso durante a Lactação**

Estudos em ratas demonstraram que o celecoxibe é excretado no leite em concentrações semelhantes às do plasma. A administração de Celebra® a lactantes apresentou baixa excreção de celecoxibe no leite materno. Devido à possibilidade de reações adversas em lactentes pelo Celebra®, o médico deve tomar uma decisão quanto a interromper o aleitamento ou suspender o uso do medicamento, considerando a importância desse para a mãe.

**Celebra® 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.**

### **Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas**

O efeito de Celebra® 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.

## **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 Celebra® (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 “Posologia” e “Propriedades Farmacocinéticas – Metabolismo”).

Estudos *in vitro* indicam que o celecoxibe, embora não seja um substrato, também é um inibidor do CYP2D6. Portanto, existe um potencial para interação medicamentosa *in vivo* com fármacos metabolizados pelo CYP2D6.

### **Interações Específicas**

- *varfarina ou agentes similares*: vide “Advertências e Precauções – Uso com varfarina ou agentes similares”.

- *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 CYP450 2C9 proporcionada pelo fluconazol. Celebra® deve ser introduzido na menor dose recomendada em pacientes recebendo o inibidor da CYP2C9, fluconazol (vide “Posologia”). O



cetoconazol, um inibidor da CYP3A4, não mostrou inibição clinicamente relevante no metabolismo de Celebra®.

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

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

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

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

- *ácido acetilsalicílico (AAS)*: Celebra® não interfere no efeito anti-plaquetário com baixas doses de AAS (vide “Advertências e Precauções – Efeitos Gastrointestinais”). Por causa da ausência de efeitos sobre as plaquetas, Celebra® não é um substituto para o AAS na profilaxia da doença cardiovascular.

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

## REAÇÕES ADVERSAS

### Estudos Clínicos

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

#### *Infecções e infestações*

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

#### *Sistema linfático e sanguíneo*

Incomum: anemia, trombocitopenia

#### *Sistema imune*

Comum: piora da alergia

#### *Psiquiátrico*



Comum: insônia  
Incomum: ansiedade  
Raro: confusão

*Sistema nervoso*  
Comum: tontura, hipertonia  
Incomum: sonolência

*Visão*  
Incomum: visão turva

*Ouvido e labirinto*  
Incomum: zumbido

*Cardíaco*  
Incomum: arritmia, palpitação, taquicardia  
Raro: insuficiência cardíaca congestiva

*Vascular*  
Incomum: piora da hipertensão, rubor, hipertensão

*Respiratório, torácico e mediastinal*  
Comum: tosse

*Gastrointestinal*  
Comum: dor abdominal, diarreia, dispepsia, flatulência, problemas dentários  
Incomum: vômito  
Raro: úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera esofágica, perfuração intestinal, pancreatite

*Hepato-biliar*  
Raro: aumento das enzimas hepáticas

*Pele e tecido subcutâneo*  
Comum: prurido, rash  
Incomum: alopecia, equimose, urticária  
Raro: angioedema, erupção bolhosa

*Geral*  
Comum: sintomas da gripe, edema periférico

*Lesão, envenenamento e condições de procedimento*  
Comum: lesão acidental

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

*Infecções e infestações*  
Comum: infecção no ouvido, infecção fúngica\*\*



Incomum: infecção por *Helicobacter*, herpes zoster, erisipelas, infecção na ferida, infecção gengival, labirintite, infecção bacteriana

*Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas*

Incomum: lipoma

*Psiquiátrico*

Incomum: distúrbios do sono

*Sistema nervoso*

Incomum: infarto cerebral

*Visão*

Incomum: vítreo flutuante, hemorragia conjuntival

*Ouvido e labirinto*

Incomum: hipoacusia

*Cardíaco*

Comum: angina pectoris, infarto do miocárdio

Incomum: angina instável, insuficiência da válvula aórtica, aterosclerose da artéria coronária, bradicardia sinusal, hipertrofia ventricular

*Vascular*

Muito comum: hipertensão\*

Incomum: trombose venosa profunda, hematoma

*Respiratório, torácico e mediastinal*

Comum: dispnéia

Incomum: disfonia

*Gastrintestinal*

Muito comum: diarreia\*

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

Incomum: hemorragia da hemorróida, movimento freqüente do intestino, ulceração da boca, estomatite

*Hepatobiliar:*

Raro: elevação das enzimas hepáticas

*Pele e tecido subcutâneo*

Incomum: dermatite alérgica

*Musculoesquelético e tecido conjuntivo*

Comum: espasmos musculares

Incomum: gânglios

*Renal e urinário*

Comum: nefrolitíase

Incomum: noctúria

*Sistema reprodutivo e mama*

Comum: hiperplasia prostática benigna, prostatite



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

*Geral*

Incomum: edema

*Alterações laboratoriais*

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

Incomum: aumento do potássio sangüíneo, aumento do sódio sangüíneo, redução da testosterona sangüínea, redução do hematócrito, aumento de hemoglobina

*Lesão, envenenamento e complicações do procedimento*

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

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

\*\* Infecções fúngicas foram principalmente infecções não-sistêmicas.

**Experiência pós-comercialização**

Reações adversas relatadas pós-comercialização incluem as seguintes:

*Sistema imune*: anafilaxia.

*Psiquiátrico*: alucinação.

*Sistema nervoso*: ageusia, anosmia, meningite asséptica.

*Visão*: conjutivite

*Vascular*: vasculite, hemorragia cerebral

*Gastrintestinal*: hemorragia gastrintestinal.

*Hepato-biliar*: hepatite, insuficiência hepática, hepatite fulminante, necrose no fígado (vide “Advertências e Precauções – Efeitos Hepáticos”).

*Renal e urinário*: insuficiência renal aguda (vide “Advertências e Precauções – Efeitos Renais”), nefrite intersticial, hiponatremia.

*Pele e tecidos subcutâneos*: reação de fotossensibilidade, dermatite esfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

*Sistema reprodutivo e mama*: distúrbios menstruais.

**Outras reações adversas**

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

Nos estudos clínicos com controle por ativo ou por placebo, a taxa de interrupção devido aos eventos adversos foi de 7,1% para pacientes que receberam celecoxibe e 6,1% para os



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

## POSOLOGIA

Celebra® (celecoxibe) nas doses de até 200 mg duas vezes ao dia pode ser administrado com ou sem alimentos.

### Uso para o tratamento de dor aguda:

**Analgesia aguda (pós operatório e doenças musculoesqueléticas, tais como, lombalgia, entorses, por exemplo);** a dose recomendada é de 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 dismenorréia primária:** a dose recomendada 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, administrar 200 mg duas vezes ao dia, conforme necessário, o que geralmente são 3 dias.

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

### Uso para o tratamento de dor crônica:

Todo antiinflamatório deve ser usado na sua menor dose diária eficaz durante o menor período possível, inclusive no manejo de doenças crônicas. O tempo adequado deve ser decisão do médico.

**Osteoartrite:** 200 mg em dose única ou 100 mg duas vezes ao dia por via oral. Foi demonstrada segurança para doses de até 400 mg duas vezes ao dia.

**Artrite reumatóide:** 100 ou 200 mg duas vezes ao dia por via oral. Foi demonstrada segurança para doses de até 400 mg duas vezes ao dia.

**Espondilite anquilosante:** 200 mg 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.

**Polipose adenomatosa familiar (PAF):** os cuidados médicos para pacientes com PAF devem continuar mesmo durante o tratamento com Celebra®. A dose recomendada é de 400 mg (2 cápsulas de 200 mg), por via oral, duas vezes ao dia junto com as refeições para melhorar a absorção



## **Uso em Idosos**

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

## **Insuficiência Hepática**

Não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve (classe A de Child Pugh). Celebra® deve ser administrado na menor dose recomendada em pacientes com artrite ou dor com insuficiência hepática moderada (classe B de Child Pugh).

A dose diária recomendada para pacientes com PAF com insuficiência hepática moderada (classe B de Child Pugh) deve ser reduzida a aproximadamente 50%.

Pacientes com insuficiência hepática grave (classe C de Child Pugh) não foram estudados. O uso de Celebra® em pacientes com insuficiência grave não é recomendado. (vide “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 “Advertências e Precauções – Efeitos Renais”).

## **Co-administração com fluconazol**

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

## **Uso em Pacientes Pediátricos**

Celebra® não foi estudado em pacientes menores de 18 anos de idade.

## **Deficiência de metabolizadores CYP2C9**

Celebra® deve ser administrado com cautela a pacientes com deficiência ou suspeita de deficiência de metabolizadores CYP2C9 baseados na história prévia/experiência com outros substratos CYP2C9. Considerar o início de tratamento com a metade da menor dose recomendada (vide “Interações Medicamentosas” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

## **SUPERDOSAGEM**

Sintomas decorrentes de superdosagens agudas de AINEs geralmente se limitam à letargia, sonolência, náusea, vômito e dor epigástrica, que geralmente são reversíveis com cuidados de suporte. Pode ocorrer sangramento gastrointestinal, hipertensão, insuficiência renal aguda. Depressão respiratória e coma podem ocorrer raramente. Reações anafilactóides foram descritas com ingestão terapêutica de AINEs e podem ocorrer após uma superdosagem.

A experiência clínica referente a superdosagem é limitada. Doses únicas de até 1200mg e múltiplas doses de até 1200mg duas vezes ao dia tem sido administradas em indivíduos



saudáveis sem significativo efeito adverso clínico. Nos casos suspeitos de overdose, 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.

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

**Cuidados de Conservação:**

**Celebra® 100 mg ou 200 mg deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.**



**PARTE IV**

**MS - 1.0216.0135**

**Farmacêutica Responsável:** Raquel Oppermann - CRF-SP nº 36144

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

Número do lote e data de fabricação: vide embalagem externa.

**Produto Fabricado por:**  
Pfizer Pharmaceuticals LLC  
Caguas – Porto Rico

**Embalado e distribuído por:**  
LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.  
Av. Monteiro Lobato, 2.270  
CEP 07190-001 - Guarulhos - SP  
CNPJ nº 46.070.868/0001-69  
Indústria Brasileira.

**Fale Pfizer 0800-167575**  
**[www.pfizer.com.br](http://www.pfizer.com.br)**

CEL16