

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS E VIAS DE
ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS
E TITULARES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
NOS ESTADOS-MEMBROS, NA NORUEGA E NA ISLÂNDIA**

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Áustria	Celebrex	100mg	Cápsulas	Via Oral
Áustria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Áustria	Celebrex	200mg	Cápsulas	Via Oral
Áustria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Áustria	Solexa	100mg	Cápsulas	Via Oral
Áustria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Áustria	Solexa	200mg	Cápsulas	Via Oral
Bélgica	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Bélgica	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Bélgica	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Bélgica	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Via Oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Bélgica	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Bélgica	Solexa	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Bélgica	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Bélgica	Solexa	200 mg	Cápsulas	Via Oral
Chipre	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Chipre	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Chipre	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Chipre	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Via Oral
República Checa	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Reino Unido	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Via Oral
República Checa	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Reino Unido	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Via Oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Dinamarca	Pfizer Aps Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dinamarca	Celebra	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Dinamarca	Pfizer Aps Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dinamarca	Celebra	200 mg	Cápsulas	Via Oral
Dinamarca	Pfizer Aps Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dinamarca	Solexa	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Dinamarca	Pfizer Aps Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dinamarca	Solexa	200 mg	Cápsulas	Via Oral
Estónia	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Estónia	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Estónia	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Estónia	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Via Oral
Finlândia	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlândia	Celebra	100mg	Cápsulas	Via Oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Finlândia	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlândia	Celebra	200mg	Cápsulas	Via Oral
Finlândia	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlândia	Solexa	100mg	Cápsulas	Via Oral
Finlândia	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlândia	Solexa	200mg	Cápsulas	Via Oral
França	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 França	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Via Oral
França	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 França	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Via Oral
França	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 França	Solexa	100 mg	Cápsulas	Via Oral
França	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 França	Solexa	200 mg	Cápsulas	Via Oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Alemanha	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Germany	Celebra	200 mg	Cápsulas	Via Oral
Alemanha	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Alemanha	Celebra	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Alemanha	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Alemanha	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Via Oral
Alemanha	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Alemanha	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Grécia	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Grécia	Celebrex	100mg	Cápsulas	Via Oral
Grécia	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Grécia	Celebrex	200mg	Cápsulas	Via Oral
Grécia	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Grécia	Aclarex	100mg	Cápsulas	Via Oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Grécia	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Grécia	Aclarex	200mg	Cápsulas	Via Oral
Hungria	Pfizer Kft. Alkotás utca 53. MOM Park "F" Épület H-1123 Budapest Hungria	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Via Oral
Islândia	Pfizer Aps Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dinamarca	Celebra	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Islândia	Pfizer Aps Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dinamarca	Celebra	200 mg	Cápsulas	Via Oral
Irlanda	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irlanda	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Irlanda	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irlanda	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Via Oral
Irlanda	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irlanda	Solexa	100 mg	Cápsulas	Via Oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Irlanda	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irlanda	Solexa	200 mg	Cápsulas	Via Oral
Itália	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Itália	Artilog	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Itália	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Itália	Artilog	200 mg	Cápsulas	Via Oral
Itália	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Itália	Artrid	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Itália	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Itália	Artrid	200 mg	Cápsulas	Via Oral
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Itália	Solexa	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Itália	Solexa	200 mg	Cápsulas	Via Oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Itália	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Itália	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Itália	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Itália	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Via Oral
Letónia	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Letónia	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Via Oral
Lituânia	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Lituânia	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Lituânia	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Lituânia	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Via Oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Luxemburgo	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Bélgica	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Luxemburgo	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Bélgica	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Via Oral
Luxemburgo	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Bélgica	Solexa	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Luxemburgo	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Bélgica	Solexa	200 mg	Cápsulas	Via Oral
Malta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Grécia	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Malta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Grécia	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Via Oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Noruega	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Noruega	Celebra	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Noruega	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Noruega	Celebra	200 mg	Cápsulas	Via Oral
Polónia	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Celebrex	100mg	Cápsulas	Via Oral
Polónia	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Celebrex	200mg	Cápsulas	Via Oral
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugal	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugal	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Via Oral
Portugal	Lab. Medinfar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugal	Solexa	100 mg	Cápsulas	Via Oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Portugal	Lab. Medinfar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugal	Solexa	200 mg	Cápsulas	Via Oral
República Eslovaca	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Via Oral
República Eslovaca	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Via Oral
Eslovénia	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luxemburgo	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Eslovénia	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luxemburgo	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Via Oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Espanha	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Espanha	Celebrex	100mg	Cápsulas	Via Oral
Espanha	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Espanha	Celebrex	200mg	Cápsulas	Via Oral
Espanha	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Espanha	Artilog	100mg	Cápsulas	Via Oral
Espanha	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Espanha	Artilog	200mg	Cápsulas	Via Oral
Suécia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Suécia	Celebra	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Suécia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Suécia	Celebra	200 mg	Cápsulas	Via Oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Suécia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Suécia	Solexa	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Suécia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Suécia	Solexa	200 mg	Cápsulas	Via Oral
Suécia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Suécia	Celora	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Suécia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Suécia	Celora	200 mg	Cápsulas	Via Oral
Suécia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Suécia	Aclarix	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Suécia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Suécia	Aclarix	200 mg	Cápsulas	Via Oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Países Baixos	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Países Baixos	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Países Baixos	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Países Baixos	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Via Oral
Países Baixos	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Países Baixos	Solexa	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Países Baixos	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Países Baixos	Solexa	200 mg	Cápsulas	Via Oral
Reino Unido	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Via Oral
Reino Unido	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Via Oral
Reino Unido	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich	Solexa	100 mg	Cápsulas	Via Oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Kent CT13 9NJ Reino Unido				
Reino Unido	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Solexa	200 mg	Cápsulas	Via Oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Em Setembro de 2004, o titular da Autorização de Introdução no Mercado responsável pelo rofecoxib (um inibidor selectivo da COX-2) informou a EMEA que novos dados de ensaios clínicos (APPROVe) relativos ao rofecoxib tinham revelado um risco de eventos cardiovasculares trombóticos. Estes dados resultaram, em 30 de Setembro de 2004, na retirada mundial do Vioxx (rofecoxib) do mercado pelo titular de Autorização de Introdução no Mercado, levantando questões sobre a segurança cardiovascular de outros inibidores da COX-2.

Na sequência de discussões na reunião plenária do CHMP em Outubro de 2004, a Comissão Europeia recomendou que esta questão de saúde pública sobre todos os aspectos da segurança cardiovascular, incluindo eventos trombóticos e cardio-renais, fosse objecto de consultas comunitárias ao abrigo do artigo 31º da Directiva 2001/83/CE, na última versão que lhe foi dada, no que se refere aos medicamentos autorizados por procedimento descentralizado contendo celecoxib, etoricoxib e lumiracoxib, bem como sujeita a um procedimento de revisão ao abrigo do artigo 18º do Regulamento (CEE) nº 2309/93 do Conselho, na última versão que lhe foi dada, no que se refere aos medicamentos autorizados por procedimento centralizado contendo celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) e valdecoxib (Bextra/Valdyn), o que foi iniciado em Novembro de 2004.

Durante a reunião do CHMP de Fevereiro de 2005, foi discutida a segurança cardiovascular. O CHMP acordou que era necessária uma restrição urgente de segurança relativamente à segurança cardiovascular, visando a introdução de novas contra-indicações e o reforço das advertências e da informação sobre efeitos indesejáveis no RCM. Esta restrição urgente de segurança foi iniciada em 16 de Fevereiro de 2005 e finalizada em 17 de Fevereiro de 2005.

Em 7 de Abril de 2005, a FDA (*Food and Drug Administration*) e a EMEA solicitaram que a Pfizer retirasse voluntariamente o Bextra (valdecoxib) do mercado, tendo esta concordado em suspender a venda e a comercialização do Bextra a nível mundial, na pendência do desenvolvimento das discussões sobre o perfil risco/benefício desfavorável tendo em conta dados sobre reacções cutâneas graves.

Em 20 de Abril de 2005, a Pfizer apresentou, durante uma audição, dados sobre reacções cutâneas graves associadas ao valdecoxib.

Na sequência de um pedido da Comissão Europeia, o âmbito da revisão desta classe de medicamentos foi alargado a fim de incluir a avaliação de reacções cutâneas graves, além dos aspectos de segurança cardiovascular.

Entre Novembro de 2004 e Junho de 2005, o titular da Autorização de Introdução no Mercado apresentou explicações orais ao CHMP sobre aspectos da segurança cardiovascular e cutânea relativamente ao celecoxib (em 18 de Janeiro, 15 de Fevereiro e 25 de Maio de 2005).

Em 23 de Junho de 2005, o CHMP concluiu que:

- Na sequência da avaliação de:
 - novos dados fornecidos pelo estudo clínico APPROVe relativamente ao rofecoxib, que revelou um risco de eventos cardiovasculares trombóticos,
 - dados sobre o celecoxib apresentados no estudo APC, que sugerem um risco acrescido, associado à dose, de eventos cardiovasculares graves,
 - dados sobre o valdecoxib e o parecoxib apresentados nos estudos CABG (*Coronary Artery Bypass Graft* - cirurgia coronária com enxerto de *bypass*) e CABG II, que demonstraram uma taxa superior de eventos cardiovasculares tromboembólicos graves no ramo terapêutico com parecoxib/valdecoxib em comparação com o grupo de doentes tratados com placebo,

- dados sobre o etoricoxib no estudo EDGE e em análises agrupadas de outros ensaios clínicos, que sugerem uma associação com um risco trombótico mais elevado que o naproxen,
- dados sobre o lumiracoxib no estudo Target, que sugerem um ligeiro aumento nos eventos trombóticos (sobretudo enfarte do miocárdio) *versus* naproxen,

todos os dados revelam um risco acrescido de reacções cardiovasculares adversas para os medicamentos da classe dos inibidores da COX-2, e acordou haver uma associação entre a duração do tratamento e a dose administrada, e a probabilidade de ocorrência destas reacções cardiovasculares.

▪ Na sequência da avaliação dos dados sobre reacções cutâneas graves, celecoxib está associado à ocorrência muito rara de reacções cutâneas graves, tal como comprovado em estudos clínicos e na vigilância após a introdução no mercado, cuja análise revelou vários factores de risco para a ocorrência das referidas reacções cutâneas graves com celecoxib.

O CHMP confirmou as alterações à informação sobre o medicamento já introduzidas através de uma alteração de tipo II, aprovada em Maio de 2005, na sequência da restrição urgente de segurança, e solicitou outras alterações.

As alterações à informação sobre o medicamento relacionadas com a segurança cardiovascular podem ser sintetizadas da seguinte forma:

- Aditamento de uma declaração de que a decisão de prescrever um inibidor selectivo da Cox-2 deve ser baseada numa avaliação global e individual dos riscos para o paciente,
- Na secção referente à posologia, é recomendado o uso da dose mínima eficaz pelo período mais breve possível e a reavaliação frequente da necessidade de alívio da dor,
- Aditamento das contra-indicações *doença isquémica cardíaca, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular estabelecidas*,
- Aditamento de uma breve explicação sobre os resultados cardiovasculares em PreSAP (segurança e a eficácia de celecoxib (SC-58635) na prevenção dos pólipos adenomatosos colorectais) e APC (prevenção de adenomas esporádicos colaterais com celecoxib); inclusão de uma formulação mais rigorosa relativamente aos grupos de risco cardiovascular;
- Aditamento de uma advertência para os doentes com factores de risco para a ocorrência de doença cardíaca, como hipertensão, hiperlipidemia (níveis elevados de colesterol), diabetes e hábitos tabágicos,
- Aditamento de uma advertência aos médicos prescritores a fim de considerarem a interrupção da terapêutica se, durante o tratamento, existir evidência da deterioração de qualquer uma das descritas funções dos sistemas orgânicos do doente.
- Aditamento de uma advertência aos médicos prescritores para usarem de precaução na prescrição de AINEs, incluindo celecoxib, em combinação com inibidores da ECA ou antagonistas dos receptores da angiotensina II.

As alterações da informação sobre o medicamento relacionadas com os efeitos indesejáveis cutâneos graves (SCAR - Severe Cutaneous Adverse Reactions) podem ser sintetizadas da seguinte forma:

- Aditamento de uma advertência informando que as reacções cutâneas ocorrem, na maioria dos casos, no primeiro mês de tratamento,
- Aditamento de uma advertência para doentes com antecedentes de alergia a algum medicamento,
- Reforço de uma advertência chamando a atenção para a ocorrência de reacções cutâneas graves fatais com celecoxib,
- Aditamento de uma descrição mais pormenorizada dos primeiros sinais de reacções cutâneas que conduzem à suspensão do tratamento.

FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

O CHMP, considerando que

- o equilíbrio benefício/risco dos medicamentos que contêm celecoxib nas indicações aprovadas se mantém favorável e que as autorizações de introdução no mercado devem ser mantidas de acordo com os resumos das características do medicamento revistos (apensos no Anexo III do parecer do CHMP);
- concluiu que a segurança cardiovascular e as reacções cutâneas graves devem ser continuamente e cuidadosamente monitorizadas e avaliadas,
- recomendou a realização de um estudo de longo prazo para investigar a segurança de celecoxib em relação aos AINE não selectivos e
- recomendou a adopção de medidas de acompanhamento para aprofundar a investigação da segurança de celecoxib.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Nota: Este RCM foi o anexado à Decisão da Comissão na sequência do procedimento de arbitragem ao abrigo do Artigo 31 para os medicamentos contendo celecoxib. O texto era válido à data da Decisão da Comissão.

Após a Decisão da Comissão, as Autoridades Competentes dos Estados Membros irão actualizar a informação sobre o produto conforme necessário. Assim, este RCM pode não representar necessariamente o texto actual.

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

{Nome do medicamento, ver Anexo I} 100 mg cápsulas

{Nome do medicamento, ver Anexo I} 200 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 100 mg ou 200 mg de celecoxib.

Excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsula branca, opaca com duas bandas {cor} e as inscrições 7767 e 100 (nome fantasia 100 mg).

Cápsula branca, opaca com duas bandas {cor} e as inscrições 7767 e 200. (nome fantasia 200 mg).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Alívio sintomático no tratamento da osteoartrose ou da artrite reumatóide.

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

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

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

{Nome do medicamento} pode ser tomado com ou sem alimentos.

Idosos (idade superior a 65 anos): Tal como para adultos jovens, o tratamento deverá ser iniciado com a dose de 200 mg por dia. Se necessário, a dose poderá ser posteriormente aumentada para 200 mg duas vezes ao dia. Dever-se-á ter particular atenção no caso de idosos com um peso corporal inferior a 50 kg (ver secções 4.4 e 5.2).

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

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

Crianças: A utilização de celecoxib não está indicada em crianças.

4.3 Contra-indicações

História de hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes (ver secção 6.1).

Hipersensibilidade conhecida às sulfonamidas.

Úlcera péptica activa ou hemorragia gastrointestinal (GI).

Doentes com antecedentes de asma, rinite aguda, pólipos nasais, edema angioneurótico, urticária ou outras reacções de tipo alérgico após ingestão de ácido acetilsalicílico ou AINEs, incluindo os inibidores da COX-2 (ciclo-oxigenase-2).

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

Aleitamento (ver secções 4.6 e 5.3).

Insuficiência hepática grave (albumina sérica < 25 g/l ou Child-Pugh ≥ 10).

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

Doença intestinal inflamatória.

Insuficiência cardíaca congestiva (NYHA II-IV).

Doença isquémica cardíaca, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular estabelecidas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Em doentes tratados com celecoxib ocorreram complicações do aparelho gastrointestinal superior (perfurações, úlceras ou hemorragias (PUHs)), algumas delas com resultados fatais. Aconselha-se precaução nos doentes com maior risco de desenvolverem complicações gastrointestinais com AINEs; idosos, doentes sob terapêutica concomitante com outros AINEs ou ácido acetilsalicílico, ou em doentes com história prévia de doença gastrointestinal como ulceração ou hemorragia gastrointestinal. Existe um aumento adicional do risco de efeitos adversos gastrointestinais (úlceras gastrointestinais ou outras complicações gastrointestinais) quando celecoxib é administrado concomitantemente com o ácido acetilsalicílico (mesmo em doses baixas).

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

Num ensaio clínico de longa duração, controlado por placebo, realizado em indivíduos com pólipos adenomatosos esporádicos verificou-se que os indivíduos tratados com celecoxib na dose de 200 mg duas vezes por dia e 400 mg duas vezes por dia, apresentaram um aumento do número de acontecimentos cardiovasculares graves, principalmente enfarte do miocárdio, comparativamente ao placebo (ver secção 5.1).

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

Os doentes com factores de risco significativos para a ocorrência de acontecimentos cardiovasculares (por exemplo hipertensão, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, hábitos tabágicos) só devem ser tratados com celecoxib após uma avaliação cuidadosa (ver secção 5.1).

Os inibidores selectivos da COX-2 não são substitutos do ácido acetilsalicílico na profilaxia das doenças cardiovasculares tromboembólicas, uma vez que não possuem actividade anti-agregante

plaquetária. Por isso, as terapêuticas anti-agregantes plaquetárias não devem ser interrompidas (ver secção 5.1).

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

O comprometimento da função renal, hepática e especialmente as disfunções cardíacas são mais comuns no idoso, devendo manter-se uma monitorização médica apropriada. Em estudos clínicos com celecoxib foram observados efeitos renais semelhantes aos observados com os AINEs comparadores.

Se, durante o tratamento, se verificar deterioração de qualquer uma das funções dos sistemas orgânicos do doente, acima referidas, devem ser tomadas medidas apropriadas e considerada a interrupção da terapêutica com celecoxib.

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

Foram relatadas muito raramente, reacções cutâneas graves, algumas das quais fatais, incluindo dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, em associação com o uso de celecoxib (ver secção 4.8). O risco de ocorrência destas reacções parece ser superior no início da terapêutica: na maioria dos casos, este tipo de reacções surge durante o primeiro mês de tratamento. Foram relatadas reacções de hipersensibilidade graves (anafilaxia e edema angioneurótico) em doentes sob terapêutica com celecoxib (ver secção 4.8). Os doentes com antecedentes de alergia às sulfonamidas ou a qualquer outro fármaco poderão estar em maior risco de ocorrência de reacções cutâneas graves ou de reacções de hipersensibilidade (ver secção 4.3). A terapêutica com celecoxib deverá ser interrompida ao primeiro sinal de rash cutâneo, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

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

Ocorreram situações graves de hemorragia em doentes sob terapêutica concomitante com varfarina. A administração concomitante de celecoxib, varfarina e outros anticoagulantes orais deverá ser feita com precaução (ver secção 4.5).

As cápsulas de {Nome do medicamento} 100 mg e 200 mg contêm lactose (x mg e y mg, respectivamente). Os doentes com intolerância à galactose ligada à hereditariedade, deficiência em Lapp lactose ou má absorção de glucose-galactose não deverão tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Interações farmacodinâmicas

A actividade anticoagulante deverá ser monitorizada, em particular, nos primeiros dias após se iniciar a terapêutica, ou se alterar a dose de celecoxib, em doentes sob terapêutica concomitante com varfarina ou outros anticoagulantes, dado que estes doentes têm um risco aumentado de complicações hemorrágicas. Por conseguinte, os doentes sob terapêutica com anticoagulantes orais deverão ser cuidadosamente monitorizados em relação ao tempo de protrombina INR, em especial nos primeiros dias de tratamento com celecoxib ou quando a dose de celecoxib é alterada (ver secção 4.4).

Foram relatados casos de hemorragias, alguns dos quais fatais, especialmente em doentes idosos e em doentes sob terapêutica concomitante com varfarina.

Os AINEs podem reduzir o efeito dos medicamentos diuréticos e dos anti-hipertensores. Tal como com os outros AINEs, o risco de insuficiência renal aguda, que normalmente é reversível, pode estar aumentado em alguns doentes com a função renal comprometida (por exemplo, doentes desidratados ou doentes idosos), quando se administram concomitantemente IECAs ou antagonistas dos receptores da angiotensina II com AINEs, incluindo o celecoxib. Consequentemente, a co-administração destes medicamentos deve ser feita com precaução, especialmente em idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deverá considerar-se a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante e, posteriormente, a intervalos regulares.

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

O celecoxib pode ser utilizado com doses baixas de ácido acetilsalicílico, mas não é um substituto deste último na profilaxia cardiovascular. Nos estudos submetidos, bem como com outros AINEs, observou-se um aumento do risco de ulceração gastrointestinal ou outras complicações gastrointestinais, quando o celecoxib foi administrado concomitantemente com doses baixas de ácido acetilsalicílico, comparativamente à sua administração isolada (ver secção 5.1).

Interações farmacocinéticas

Efeitos do celecoxib sobre outros fármacos

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

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

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

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

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

Em voluntários saudáveis, a administração concomitante de celecoxib 200 mg duas vezes ao dia e de lítio 450 mg duas vezes ao dia originou um aumento médio de 16% na C_{max} e de 18% na AUC de lítio. Desta forma, os doentes a tomar lítio devem ser cuidadosamente monitorizados sempre que iniciem ou terminem o tratamento com celecoxib.

Efeitos de outros fármacos sobre o celecoxib

Uma vez que o celecoxib é predominantemente metabolizado pelo CYP2C9, deve ser utilizada metade da dose recomendada em doentes que tomem fluconazol. A utilização concomitante de 200 mg de celecoxib em toma única e de 200 mg de fluconazol uma vez ao dia (um potente inibidor do CYP2C9) deu origem a um aumento médio de 60% na C_{max} e de 130% na AUC de celecoxib. A utilização

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

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

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados clínicos sobre a utilização do celecoxib na gravidez. Estudos em animais (rato e coelho) revelaram toxicidade reprodutiva, incluindo malformações (ver secções 4.3 e 5.3). Os riscos potenciais na gravidez são desconhecidos no ser humano, mas não podem ser excluídos. Como com outros fármacos inibidores da síntese das prostaglandinas, o celecoxib pode causar inércia uterina e encerramento prematuro do canal arterial durante o último trimestre de gravidez. O celecoxib está contra-indicado na gravidez e em mulheres que possam vir a engravidar (ver secções 4.3 e 4.4). Se ocorrer gravidez, o tratamento com celecoxib deve ser interrompido.

Não foram conduzidos estudos no ser humano relativamente à excreção de celecoxib no leite materno. O celecoxib é excretado no leite do rato fêmea em concentrações semelhantes às plasmáticas. As mulheres que tomem celecoxib não deverão amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes que refiram tonturas, vertigens ou sonolência aquando da administração de celecoxib devem abster-se de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Cerca de 7400 doentes foram tratados com celecoxib durante os estudos clínicos e destes, aproximadamente 2300 fizeram-no durante um ano ou mais. Os seguintes acontecimentos foram reportados em doentes que tomaram celecoxib em 12 estudos clínicos que incluíam grupo de controlo com placebo e/ou comparadores activos. A percentagem de efeitos indesejáveis registada foi igual ou superior à do placebo e a taxa de abandono devido a efeitos indesejáveis foi de 7,1% em doentes que tomaram celecoxib e de 6,1% em doentes que tomaram placebo.

Na experiência de pós-comercialização em mais de 70 milhões de doentes tratados, foram relatadas adicionalmente reacções que incluíram cefaleias, náuseas e artralgia. As reacções que tiveram uma ocorrência muito rara encontram-se listadas abaixo em *itálico*.

[Muito frequentes (>1/10), Frequentes (\geq 1/100, <1/10), Pouco frequentes (>1/.1000, <1/100), Raros (>1/10.000, <1/1.000), Muito raros (<1/10.000 incluindo comunicações isoladas)]

Infecções e infestações

Frequentes: sinusite, infecções do tracto respiratório superior

Pouco frequentes: infecções do tracto urinário

Doenças e do sangue e do sistema linfático

Pouco frequentes: anemia

Raros: leucopenia, trombocitopenia

Muito raros: *pancitopenia*

Doenças do sistema imunitário:

Muito raros: *reacções alérgicas graves, choque anafiláctico*

Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes: hipercaliémia

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: insónia

Pouco frequentes: ansiedade, depressão, cansaço

Muito raros: *confusão, alucinações*

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: tonturas

Pouco frequentes: visão turva, hipertonia, parestesia

Raros: ataxia, alteração do paladar

Muito raros: *agravamento da epilepsia, meningite asséptica, ageusia, anosmia*

Afecções do ouvido e do labirinto

Pouco frequentes: acufenos

Muito raros: *diminuição da audição*

Cardiopatias

Pouco frequentes: enfarte do miocárdio*, insuficiência cardíaca, palpitações

Vasculopatias

Pouco frequentes: hipertensão, agravamento de hipertensão pré-existente

Raros: acidente vascular cerebral isquémico*

Muito raros: *vasculite*

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Frequentes: faringite, rinite

Pouco frequentes: tosse, dispneia

Muito raros: *broncospasmo*

Doenças gastrointestinais

Frequentes: dor abdominal, diarreia, dispepsia, flatulência

Pouco frequentes: obstipação, eructação, gastrite, estomatite, vômitos, agravamento da inflamação gastrointestinal

Raros: ulceração duodenal, gástrica, esofágica, intestinal e do cólon, disfagia, perfuração intestinal, esofagite, melenas

Muito raros: *hemorragia gastrointestinal, pancreatite aguda, colite/agravamento da colite*

Afecções hepatobiliares

Pouco frequentes: alteração da função hepática

Muito raros: *hepatite, icterícia, insuficiência hepática*

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: rash cutâneo

Pouco frequentes: urticária

Raros: alopecia, fotossensibilidade

Muito raros: *edema angioneurótico, dermatite exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica*

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequentes: câibras nas pernas

Muito raros: *miosite*

Doenças renais e urinárias:

Muito raros: *insuficiência renal aguda, nefrite intersticial*

Doenças dos órgãos genitais e da mama:

Muito raros: *alterações menstruais NOS*

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: edema periférico/ retenção de líquidos

Exames complementares de diagnóstico

Pouco frequentes: aumento da SGOT e SGPT, aumento da creatinina, aumento do azoto ureico (BUN)

* Numa análise de um conjunto de 20 ensaios clínicos, controlados com placebo, com duração entre as 2 semanas e 1 ano, em doentes com osteoartrose e artrite reumatóide, observou-se que a taxa de acréscimo de enfarte do miocárdio em doentes tratados com celecoxib 200 mg e 400 mg por dia, foi de 0,7 ocorrências por cada 1000 doentes (ocorrência rara), não se tendo observado qualquer aumento da ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC).

Da análise dos dados preliminares de dois estudos realizados em doentes com pólipos colorectais tratados com uma dose diária de 400 mg de celecoxib (ver secção 5.1), a taxa de acréscimo de enfarte do miocárdio durante um período de 3 anos, comparativamente ao placebo, foi de 7 ocorrências em cada 1000 doentes (pouco frequente). Nos mesmos estudos, a taxa de acréscimo de casos de AVC isquémico claramente identificados (não incluindo acontecimentos hemorrágicos ou de etiologia desconhecida) com a dose de 400 mg diários de celecoxib, foi de 0,5 ocorrências por cada 1000 (Raro) durante um período de 3 anos. Considerando todos os casos de AVC ocorridos, não se verificou com celecoxib, um aumento na taxa destes eventos comparativamente ao placebo.

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 9.1.9 Inibidores selectivos da Cox 2

Código ATC: M01AH01.

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

A ciclo-oxigenase é responsável pela produção de prostaglandinas. Foram identificadas duas isoformas, a COX-1 e a COX-2. A COX-2 é a isoforma da enzima que se demonstrou ser induzida como resposta a estímulos pró-inflamatórios e é tida como primeiramente responsável pela síntese de prostanóides mediadores da dor, inflamação e febre. A COX-2 encontra-se também envolvida na ovulação, na implantação e no encerramento do canal arterial, regulação da função renal e funções do sistema nervoso central (indução da febre, percepção da dor e função cognitiva). Pode também ter um papel na cicatrização da úlcera. A COX-2 foi identificada nos tecidos circundantes das úlceras gástricas no homem, mas a sua importância na cicatrização da úlcera não está ainda estabelecida.

A diferença na actividade antiagregante plaquetária entre alguns AINEs inibidores da COX-1 e inibidores selectivos da COX-2 poderá ter relevância clínica em doentes com risco de reacções

tromboembólicas. Os inibidores da COX-2 reduzem a formação de prostaciclina sistémica (e possivelmente, da endotelial) sem afectar o tromboxano das plaquetas.

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

Após a administração de doses elevadas de celecoxib, observou-se um efeito dose-dependente na formação do TxB₂. Contudo, em ensaios clínicos de doses múltiplas de pequenas dimensões, com indivíduos saudáveis, o celecoxib 600 mg administrado duas vezes por dia (dose três vezes superior à dose máxima recomendada) não teve efeito na agregação plaquetária nem no tempo de hemorragia, comparativamente ao placebo.

Foram realizados vários estudos clínicos que confirmam a eficácia e segurança na osteoartrose e artrite reumatóide. O celecoxib foi avaliado no tratamento da inflamação e dor na OA do joelho e da anca em cerca de 4200 doentes em estudos clínicos controlados com placebo e comparadores activos com duração até 12 semanas. Foi igualmente estudado no tratamento da inflamação e dor na AR em cerca de 2100 doentes em estudos controlados com placebo e comparadores activos com duração até 24 semanas. O celecoxib, administrado em doses diárias de 200 mg - 400 mg foi eficaz no alívio da dor nas 24 horas após a administração. Realizaram-se cinco estudos controlados em dupla ocultação e de escolha aleatória que incluíram endoscopia gastrointestinal alta em cerca de 4500 doentes sem ulceração inicial (doses de celecoxib de 50 mg a 400 mg administradas duas vezes por dia). Em ensaios clínicos com endoscopia e uma duração de doze semanas, o celecoxib (100-800 mg por dia) esteve associado a um risco significativamente menor de úlceras gastroduodenais comparativamente ao naproxeno (1000 mg por dia) e ao ibuprofeno (2400 mg por dia). Os dados foram inconsistentes comparativamente ao diclofenac (150 mg por dia). Em dois dos estudos de 12 semanas, a percentagem de doentes com ulceração gastroduodenal endoscópica não foi significativamente diferente entre o placebo e o celecoxib 200 mg e 400 mg, duas vezes por dia.

Num estudo prospectivo de longo termo para avaliar a segurança (6 a 15 meses de duração, estudo CLASS), 5.800 doentes com OA e 2.200 doentes com AR foram tratados com celecoxib 400 mg duas vezes por dia (4 vezes e 2 vezes as doses recomendadas para a OA e AR, respectivamente), ibuprofeno 800 mg três vezes por dia ou diclofenac 75 mg duas vezes por dia (ambos em doses terapêuticas). Vinte e dois por cento dos doentes envolvidos tomavam concomitantemente ácido acetilsalicílico em doses baixas (≤ 325 mg/dia), principalmente para profilaxia cardiovascular. O celecoxib não apresentou diferença estatisticamente significativa relativamente ao ibuprofeno ou ao diclofenac, individualmente, para o parâmetro de avaliação primário, úlceras complicadas (definidas como hemorragia gastrointestinal, perfuração e estenose). Para o grupo de AINEs combinados também não houve diferenças estatisticamente significativas relativamente ao número de úlceras complicadas (risco relativo 0,77; IC 95% [0,41-1,46]; com base na duração total do ensaio). Para o parâmetro de avaliação combinado, úlceras complicadas e sintomáticas, a incidência foi significativamente inferior no grupo do celecoxib comparativamente ao grupo AINEs (risco relativo 0,66; IC 95% [0,45-0,97]), mas não entre o celecoxib e o diclofenac. Os doentes que estavam a tomar celecoxib com doses baixas de ácido acetilsalicílico tiveram taxas de úlceras complicadas 4 vezes superiores comparativamente aos doentes a tomar apenas celecoxib. A incidência da redução clinicamente significativa de hemoglobina (>2 g/dl), confirmada por testes repetidos, foi significativamente inferior em doentes a tomar celecoxib comparativamente ao grupo dos AINEs (risco relativo 0,29; IC 95% [0,17-0,48]). A incidência significativamente inferior desta ocorrência em doentes a tomar celecoxib manteve-se com ou sem a administração concomitante de ácido acetilsalicílico.

Ensaio clínico a decorrer: As informações preliminares de segurança de três estudos de longa duração envolvendo doentes com Polipose Adenomatosa Esporádica ou que tinham predisposição para desenvolverem a doença de Alzheimer tratados com celecoxib, estão disponíveis. Num destes três estudos, o estudo APC (Prevenção de Adenomas Colorectais Esporádicos com Celecoxib) verificou-se um aumento de acontecimentos cardiovasculares (principalmente enfarte do miocárdio),

relacionados com a dose, quando se administraram 200 mg de celecoxib duas vezes por dia, e 400 mg de celecoxib duas vezes por dia, em comparação com o placebo. O aumento do risco tornou-se aparente após, aproximadamente, um ano de tratamento. O risco relativo (RR) para o *endpoint* composto (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral) foi de 3,4 (IC de 95% 1,4 – 8,5) para a dose mais elevada e de 2,5 (IC de 95% 1,0 – 6,4) para a dose mais baixa de celecoxib, comparativamente ao placebo. O risco absoluto para o *endpoint* composto foi de 3,0% para a dose mais elevada de celecoxib, de 2,2% para a dose mais baixa de celecoxib e de 0,9% para o placebo.

Os dados preliminares dos outros dois estudos de longa duração não demonstraram um aumento significativo do risco cardiovascular com o celecoxib 200 mg duas vezes por dia e 400 mg uma vez por dia, comparativamente ao placebo. Esta informação será actualizada assim que os dados finais estiverem disponíveis.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O celecoxib é bem absorvido, atingindo as concentrações plasmáticas máximas após cerca de 2-3 horas. A administração com alimentos (refeição de elevado teor lipídico) atrasa a absorção em cerca de uma hora.

A eliminação do celecoxib é feita maioritariamente através de metabolismo. Menos de 1% da dose é excretada inalterada na urina. A variação inter-individual na exposição ao celecoxib é de cerca de 10 vezes. O celecoxib, no intervalo de doses terapêuticas, apresenta uma farmacocinética independente da dose e do tempo. Em concentrações plasmáticas terapêuticas, a ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 97%, e o fármaco não se encontra ligado preferencialmente aos eritrócitos. O tempo de semi-vida de eliminação é de cerca de 8-12 horas. As concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas após 5 dias de tratamento. A actividade farmacológica reside no próprio fármaco, já que os principais metabolitos encontrados na circulação não apresentam qualquer actividade inibitória da COX-1 ou da COX-2.

O celecoxib é metabolizado no fígado por hidroxilação, oxidação e alguma glucuroconjugação; o metabolismo de fase I é catalizado principalmente pelo citocromo CYP2C9. Existe um polimorfismo genético desta enzima. Menos de 1% da população são metabolizadores fracos, apresentando uma enzima com actividade diminuída. As concentrações plasmáticas do celecoxib estarão provavelmente muito aumentadas nesses doentes. Os doentes que apresentam um baixo metabolismo da via do CYP2C9 devem ser tratados com precaução.

Não se detectaram diferenças clinicamente significativas nos parâmetros farmacocinéticos do celecoxib entre idosos Afro-Americanos e Caucasianos.

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

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

Existe pouca experiência de utilização do celecoxib na insuficiência renal. A farmacocinética do celecoxib não foi estudada nesta situação, mas não é provável que se registem alterações nestes doentes. No entanto, recomenda-se cuidado no tratamento de doentes com insuficiência renal. O celecoxib está contra-indicado na insuficiência renal grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

{Para completar pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado }

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

{Para completar pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado }

6.4 Precauções especiais de conservação

{Para completar pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado }

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

{Para completar pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado }

6.6 Instruções de utilização e manipulação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

{Nome e endereço }

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

{Para completar pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado assim que autorizado}

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO DA AIM

{Para completar pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado assim que autorizado}

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

{Para completar pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado assim que autorizado}

ANEXO IV

CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Medidas de acompanhamento da parte do Titular da Autorização de Introdução no Mercado

A pedido do CHMP, o Titular da AIM acordou em apresentar as medidas de acompanhamento abaixo indicadas:

Área	Descrição
Clínica 1	O Titular da AIM compromete-se a realizar um estudo cardiovascular global, para confirmar a segurança cardiovascular a longo prazo do Celecoxib. Além disso, o Titular da AIM compromete-se a prosseguir o diálogo com a EMEA/CHMP sobre a concepção do estudo.
Clínica 2	Apresentar uma análise de relatos espontâneos de todas as reacções cutâneas graves, a partir da análise da base de dados RegiSCAR, e debater os resultados com o relator após a submissão.
Clínica 3	Apresentar os relatórios finais e completos dos estudos a longo prazo APC/PreSAP e ADAPT, quando disponíveis. Caso o Titular da AIM não disponha de relatórios de estudo completos, compromete-se a apresentar publicações/manuscritos em vez do(s) relatório(s) de estudo.
Clínica 4	Continuar a comunicar a frequência de todas as reacções adversas, com base no perfil de reacções adversas derivado dos ensaios controlados com placebo, em particular, dos ensaios de longa duração, bem como de experiência pós-comercialização, e alterar o RCM de acordo com os relatórios e procedimentos padrão da farmacovigilância (RPS, alteração do tipo II no âmbito do PRM).
Clínica 5	Facultar todos os estudos epidemiológicos em curso de acordo com as actualizações das actividades de pós-comercialização em curso (por ex., no âmbito do RPS do Celebrex). Continuar a disponibilizar, através de publicações e, se possível, em congressos científicos, os dados clínicos e epidemiológicos emergentes. Os relatórios finais sobre os estudos serão partilhados com as Agências, quando disponíveis.