



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-66206153-APN-DGA#ANMA

VISTO el Expediente EX-2018-66206153-APN-DGA#ANMA del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CELEBREX / CELECOXIB Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS / CELECOXIB 200 mg; aprobada por Certificado N° 47746.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PFIZER S.R.L propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CELEBREX / CELECOXIB Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS / CELECOXIB 200 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-38167806-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47746, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2018-66206153-APN-DGA#ANMAT

DP

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.07.20 18:19:18 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.20 18:19:25 -03:00

CELEBEX
CELECOXIB
Cápsulas

Venta bajo receta

COMPOSICION

Cada cápsula contiene:

Celecoxib	200,00 mg
Lactosa monohidrato	49,80 mg
Lauril sulfato de Sodio	8,10 mg
Polividona K30	6,70 mg
Croscarmelosa sódica	2,70 mg
Estearato de magnesio	2,70 mg

ACCION TERAPEUTICA

Celebex es una droga antiinflamatoria no esteroide que presenta actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Es un inhibidor específico de la isoenzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) y, a concentraciones terapéuticas en seres humanos, Celebex no inhibe la isoenzima ciclooxigenasa-1 (COX-1).

INDICACIONES

Celebex está indicado:

- 1) Para el alivio de los signos y síntomas de la osteoartritis (OA)
- 2) Para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoidea en pacientes adultos (AR)
- 3) Para el manejo del dolor postoperatorio severo o moderado en cirugía ortopédica
- 4) Para el manejo del dolor agudo en pacientes adultos
- 5) Para el tratamiento del dolor moderado a severo asociado con dismenorrea primaria
- 6) Para el alivio de los signos y síntomas de la espondilitis anquilosante

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Código ATC: M01 AH

Acción Farmacológica

Celebex presenta propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Se cree que el mecanismo de acción de Celebex se debe a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, principalmente mediante la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y, a concentraciones terapéuticas en seres humanos, Celebex no inhibe la isoenzima ciclooxigenasa-1 (COX-1).

Celecoxib es un potente inhibidor de la síntesis de prostaglandinas *in vitro*. Las concentraciones de celecoxib alcanzadas durante el tratamiento han producido efectos *in vivo*. Las prostaglandinas sensibilizan a los nervios aferentes y potencian la acción de la bradiquinina en la inducción del dolor en modelos animales. Las prostaglandinas son mediadores de la inflamación. Debido a que el celecoxib es un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, su modo de acción puede deberse a una disminución de las prostaglandinas en los tejidos periféricos.

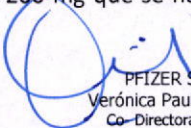
Farmacocinética

Celecoxib exhibe un aumento proporcional a la dosis en la exposición después de la administración oral hasta 200 mg 2 veces por día y un menor aumento proporcional a dosis más altas. Tiene una distribución extensiva y alta unión a proteínas. Se metaboliza principalmente por CYP2C9 con una vida media de aproximadamente 11 horas.

Absorción

Los niveles plasmáticos pico de celecoxib se alcanzan aproximadamente 3 horas después de la administración de una dosis oral. Tanto los niveles plasmáticos pico (C_{max}) como el área bajo la curva (ABC) son someramente proporcionales a la dosis en todo el rango de dosis clínicas de 100-200 mg que se han estudiado. Con dosis

LLD_Arg_USPIv18_29Jun2018_v1


PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Aprobada legal

IF-2019-109717345-APN-DGA#ANMAT

múltiples, las condiciones de estado estable se alcanzan como máximo durante o antes del quinto día.

Efectos de los alimentos

Cuando las cápsulas de Celebex se tomaban junto con alimentos altos en grasas, el pico de los niveles plasmáticos se retrasaba por entre 1 y 2 horas con un aumento en la absorción total (ABC) de entre el 10% y el 20%. En ayunas, y en dosis mayores de 200 mg, hubo un aumento menor proporcionalmente en la C_{\max} y la ABC, que se cree que se debe a la baja solubilidad del medicamento en un medio acuoso.

La administración conjunta de Celebex con antiácidos que contienen aluminio y magnesio resultó en la reducción de las concentraciones plasmáticas de celecoxib con una disminución del 37% en la C_{\max} y del 10% en la ABC. Celebex, en dosis de hasta 200 mg diarios, puede administrarse sin tener en cuenta los horarios de las comidas. Las dosis más altas (400 mg diarios) deben administrarse junto con las comidas para mejorar la absorción.

En voluntarios adultos sanos, la exposición sistémica general (ABC) de celecoxib fue equivalente cuando celecoxib se administró como una cápsula intacta o mezclando el contenido de la cápsula con jugo de manzana. No hubo alteraciones significativas en la C_{\max} , T_{\max} o $T_{1/2}$ después de la administración del contenido de la cápsula junto con puré de manzana.

Distribución

En voluntarios sanos, celecoxib tiene un alto grado de unión a las proteínas (~97%) dentro del rango de dosis clínicas. Los estudios *in vitro* indican que celecoxib se une principalmente a la albúmina y, en menor grado, a las α 1-glicoproteínas ácidas. El volumen de distribución (Vd) aparente en estado estable es de aproximadamente 400 L, lo cual sugiere una amplia distribución a nivel tisular.

Metabolismo

El metabolismo de celecoxib se realiza principalmente a través del citocromo P450 2C9. Se han identificado en el plasma humano tres metabolitos: un alcohol primario, el correspondiente ácido carboxílico y su conjugado glucurónico. Estos metabolitos son inactivos como inhibidores de la COX-1 o de la COX-2.

La actividad del citocromo P450 2C9 es baja en personas con polimorfismos genéticos que reducen la actividad enzimática, como los homocigotos para el polimorfismo CYP2C9*3. En un estudio farmacocinético de celecoxib 200 mg administrado una vez al día en voluntarios sanos con genotipo CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 o CYP2C9*3/*3, la mediana de C_{\max} y AUC_{0-24} de celecoxib el día 7 fue aproximadamente 4 y 7 veces más alta en sujetos con genotipo CYP2C9*3/*3 en comparación con otros genotipos. En tres estudios de dosis única que incluyeron un total de 5 sujetos con genotipo CYP2C9*3/*3, el AUC_{0-24} de la dosis única aumentó casi 3 veces en comparación con los sujetos de metabolismo normal. Se estima que la frecuencia del genotipo homocigótico *3/*3 es 0,3 – 1,0% entre diferentes grupos étnicos.

Celecoxib debe usarse con cuidado en los pacientes con certeza o sospecha de metabolismo deficiente mediante CYP2C9 con base en los antecedentes o experiencias previas con otros sustratos de CYP2C9. Considere iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis mínima recomendada. (Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN e Interacciones medicamentosas).

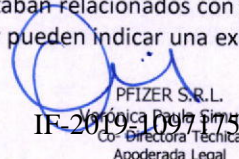
Excreción

Celecoxib se elimina principalmente mediante metabolismo hepático con un escaso porcentaje (< 3%) de la droga sin modificar recuperado en la orina y en las heces. La vida media efectiva es de aproximadamente 11 horas en condiciones de ayuno. El clearance plasmático aparente (CL/F) es de 500 ml/min aproximadamente.

Toxicología animal

Se observó un incremento en la incidencia de hallazgos de base de espermatoceles con o sin cambios secundarios como hipospermia epididimal así como dilatación mínima a leve de los túbulos seminíferos en la rata joven. Estos hallazgos reproductivos, aunque aparentemente estaban relacionados con el tratamiento, no se incrementaron en cuanto a incidencia ni a severidad con la dosis y pueden indicar una exacerbación de una

LLD_Arg_USPIv18_29Jun2018_v1

 PFIZER S.R.L.
2019-109717545-APN-DGA#ANMAT
Co-Directora Técnica
ApoDERADA Legal

condición espontánea. No se observaron hallazgos reproductivos similares en estudios de perros jóvenes o adultos o en ratas adultas que recibieron celecoxib. Se desconoce la significancia clínica de esta observación.

ESTUDIOS CLINICOS

Osteoartritis (OA): Celebrex ha demostrado reducir el dolor articular de manera significativa en comparación con el placebo. Se evaluó el uso de Celebrex para el tratamiento de los signos y síntomas de la OA de rodilla y cadera en alrededor de 4.200 pacientes en ensayos clínicos controlados contra placebo y con control activo de hasta 12 semanas de duración. En los pacientes con OA, el tratamiento con Celebrex 100 mg dos veces al día o 200 mg en una toma diaria ayudó a mejorar el índice WOMAC (Universidades de Western Ontario y McMaster) de la osteoartritis, el cual es un conjunto de mediciones del dolor, la rigidez y la funcionalidad de la OA. En tres estudios de 12 semanas de duración realizados sobre el dolor que acompaña a la OA, Celebrex a dosis de 100 mg dos veces al día o 200 mg 2 veces al día ayudó a obtener una significativa reducción del dolor dentro de las 24-48 horas de haber iniciado el tratamiento. A dosis de 100 mg dos veces al día o de 200 mg dos veces al día, Celebrex demostró ser similar a naproxeno 500 mg dos veces al día en cuanto a su eficacia. Dosis de 200 mg dos veces al día no aportaron mayores beneficios que los que se observaron con dosis de 100 mg dos veces al día. Una dosis diaria total de 200 mg ha demostrado ser igualmente efectiva, ya sea administrada en forma de dos dosis diarias de 100 mg o de una única dosis diaria de 200 mg.

Artritis reumatoidea (AR): Celebrex ha demostrado producir una reducción significativa de la hiperestesia/dolor e hinchazón articular respecto del placebo. Se evaluó el uso de Celebrex para el tratamiento de los signos y síntomas de la AR en alrededor de 2.100 pacientes en ensayos clínicos controlados contra placebo y con control activo de hasta 24 semanas de duración. En estos estudios, Celebrex ha demostrado ser superior que el placebo según el Índice de Respuestas del American College of Rheumatology (ACR20), un conjunto de medidas clínicas, de laboratorio y funcionales de la AR. Celebrex, a dosis de 100 mg dos veces al día y 200 mg dos veces al día, tuvo una eficacia similar y ambas dosis fueron comparables a naproxeno 500 mg dos veces al día.

Si bien Celebrex a dosis de 100 mg dos veces al día y 200 mg dos veces al día resultó tener una eficacia similar, algunos pacientes refirieron un mayor beneficio con la dosis de 200 mg dos veces al día. Dosis de 400 mg dos veces al día no brindaron un beneficio mayor que el que se obtuvo con dosis de 100 mg-200 mg dos veces al día.

Analgesia, incluyendo dismenorrea primaria: En modelos de dolor agudo postcirugía dentaria, ortopédica y dismenorrea primaria, Celebrex, alivió el dolor calificado por los pacientes como moderado a severo. Dosis únicas de Celebrex, brindaron alivio del dolor dentro de los 60 minutos (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Ensayos cardiovasculares: Evaluación Prospectiva y aleatoria de la seguridad Integral de Celecoxib vs. ibuprofeno o naproxeno (PRECISION)

Diseño

El ensayo PRECISION fue un ensayo controlado aleatorizado, doble ciego, sobre la seguridad cardiovascular en pacientes con OA y AR con o en alto riesgo de enfermedad cardiovascular, que compara celecoxib con naproxeno e ibuprofeno. Los pacientes fueron asignados al azar a una dosis inicial de 100 mg dos veces al día de celecoxib, 600 mg tres veces al día de ibuprofeno, o 375 mg dos veces al día de naproxeno, con la opción de aumentar la dosis según fuese necesario para el manejo del dolor. Según las dosis marcadas, los pacientes con OA asignados al azar a celecoxib no podían aumentar la dosis.

El criterio de valoración principal de la Colaboración de los Investigadores Antiplaquetarios (APTC) fue un criterio adjudicado independientemente, integrado por muerte de causa cardiovascular (incluida la muerte hemorrágica), infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no mortal con 80% de margen para evaluar la no inferioridad. A todos los pacientes se les prescribió esomeprazol de manera abierta (20-40 mg) para gastroprotección. La aleatorización del tratamiento se estratificó mediante el uso inicial de aspirina en dosis bajas. Además, se incluyó un subestudio de 4 meses que evaluó los efectos de los tres medicamentos sobre la presión arterial, medido por monitoreo ambulatorio.

Resultados

LLD_Arg_USPIv18_29Jun2018_v1


PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Aprobación Legal

IF-2019-109717345-APN-DGA#ANMAT

Entre los pacientes con OA sólo el 0,2% (17/7259) aumentó la dosis de celecoxib a 200 mg dos veces al día, mientras que el 54,7% (3946/7208) aumentó el ibuprofeno a 800 mg tres veces al día, y el 54,8% (3937/7178) aumentó la dosis de naproxeno a 500 mg dos veces al día. Entre los sujetos con AR, el 55,7% (453/813) aumentó el celecoxib a 200 mg dos veces al día, el 56,5% (470/832) aumentó el ibuprofeno a 800 mg tres veces al día, y el 54,6% (432/791) aumentó el naproxeno a 500 mg dos veces al día; sin embargo, la población de AR representó sólo el 10% de la población del ensayo.

Debido a que relativamente pocos pacientes con celecoxib en general (5,8% [470/8072]) aumentaron la dosis a 200 mg dos veces al día, los resultados del ensayo PRECISION no son adecuados para determinar la seguridad CV relativa de celecoxib a 200 mg dos veces al día en comparación con el ibuprofeno y naproxeno a las dosis tomadas.

Criterios de valoración primario

Los ensayos tuvieron 2 análisis de poblaciones preespecificadas

- Población con intención de tratar (ITT por sus siglas en inglés): Incluyó todos los pacientes aleatorizados en seguimiento por un máximo de 30 meses
- Población con intención de tratar modificada (mITT por sus siglas en inglés): Incluyó a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del medicamento en estudio, y al menos una visita posterior al inicio de la dosificación, hasta el inicio de la interrupción del tratamiento, más 30 días o 43 meses.

Celecoxib, a la dosis de 100 mg dos veces al día, en comparación con naproxeno o ibuprofeno en las dosis tomadas, cumplió con los cuatro criterios de no inferioridad preespecificados ($p < 0,001$ para la no inferioridad en ambas comparaciones) para el criterio de valoración de APTC, integrado por muerte de causa cardiovascular (incluida la muerte hemorrágica), infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no mortal (ver tabla 1). La no inferioridad se preespecificó como un cociente de riesgo (CR) de $\leq 1,12$ en los análisis ITT y mITT, y un IC superior del 95% de $\leq 1,33$ para el análisis de ITT y $\leq 1,40$ para el análisis de mITT.

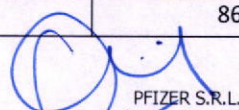
Tabla 1: Análisis primario del criterio de valoración adjudicado por APTC

Análisis de población con intención de tratar (ITT hasta el mes 30)			
	Celecoxib	Ibuprofeno	Naproxeno
N	8072	8040	7969
Pacientes con eventos	188 (2,3%)	218 (2,7%)	201 (2,5%)
Comparación de a pares	Celecoxib vs. Naproxeno	Celecoxib vs. Ibuprofeno	Ibuprofeno vs. Naproxeno
CR (95% IC)	0,93 (0,76-1,13)	0,86 (0,70-1,04)	1,08 (0,89-1,31)
Análisis de población con intención de tratar modificada (mITT en tratamiento + 30 días, hasta el mes 43)			
	Celecoxib	Ibuprofeno	Naproxeno
N	8030	7990	7933
Pacientes con eventos	134 (1,7%)	155 (1,9%)	144 (1,8%)
Comparación de a pares	Celecoxib vs. Naproxeno	Celecoxib vs. Ibuprofeno	Ibuprofeno vs. Naproxeno
CR (95% IC)	0,90 (0,72-1,14)	0,81 (0,64-1,02)	1,12 (0,89-1,40)

Tabla 2: Resumen de los eventos adjudicados por APTC*

Análisis de población con intención de tratar (ITT hasta el mes 30)			
	Celecoxib	Ibuprofeno	Naproxeno
N	8072	8040	7969
Muerte CV	68 (0,8%)	80 (1,0%)	86 (1,1%)

LLD_Arg_USPlv18_29Jun2018_v1


 PFIZER S.R.L.
 Patricia Paula Fernández
 Directora Técnica
 Apoderada Legal

IF-2019-1097-P7545-APN-DGA#ANMAT

IM no fatal	76 (0,9%)	92 (1,1%)	66 (0,8%)
ACV no fatal	51 (0,6%)	53 (0,7%)	57 (0,7%)
Análisis de población con intención de tratar modificada (mITT en tratamiento + 30 días, hasta el mes 43)			
N	8030	7990	7933
Muerte CV	35 (0,4%)	51 (0,6%)	49 (0,6%)
IM no fatal	58 (0,7%)	76 (1,0%)	53 (0,7%)
ACV no fatal	43 (0,5%)	32 (0,4%)	45 (0,6%)

* Un paciente puede haber experimentado más de un evento; por lo tanto, la suma de los eventos es mayor que la cantidad de pacientes que experimentaron el resultado compuesto

En la población de análisis ITT a los 30 meses, la mortalidad por todas las causas fue del 1,6% en el grupo de celecoxib, del 1,8% en el grupo de ibuprofeno y del 2,0% en el grupo de naproxeno.

Subestudio de monitoreo ambulatorio de presión arterial (ABPM por sus siglas en inglés)

En el subestudio PRECISION-ABPM, entre un total de 444 pacientes evaluados en el mes 4, el celecoxib administrado 100 mg dos veces al día disminuyó la presión arterial sistólica media (PAS) durante 24 horas en 0,3 mmHg, mientras que el ibuprofeno y el naproxeno a las dosis tomadas aumentaron la media PAS de 24 horas por 3,7 y 1,6 mmHg, respectivamente. Estos cambios resultaron en una diferencia estadística y clínicamente significativa de 3,9 mmHg ($p = 0,0009$) entre celecoxib e ibuprofeno y una diferencia estadísticamente no significativa de 1,8 ($p = 0,119$) mmHg entre celecoxib y naproxeno.

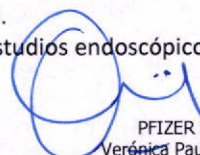
Espondilitis anquilosante (EA): Celecoxib se evaluó en pacientes con EA en dos ensayos clínicos controlados con placebo y con activo (naproxeno o ketoprofeno) de 6 y 12 semanas de duración. La administración de celecoxib en dosis de 100 mg dos veces al día, 200 mg una vez al día y 400 mg una vez al día fue estadísticamente superior al placebo en estos estudios para las tres medidas de eficacia coprimaria que evalúan la intensidad de dolor global (escala análoga visual), actividad global de la enfermedad (escala visual análoga) y deterioro funcional (índice funcional de la espondilitis anquilosante de Bath). En el estudio de 12 semanas, no hubo diferencias en el grado de mejora entre las dosis de 200 mg y 400 mg de celecoxib al comparar el cambio medio a partir del momento basal, pero hubo un porcentaje más grande de pacientes que respondieron a celecoxib 400 mg (53%) que a celecoxib 200 mg (44%) a partir de los criterios de respuesta de la Evaluación de espondilitis Anquilosante (ASAS 20). El ASAS 20 define la respuesta como una mejora a partir del momento basal del 20% como mínimo y una mejora absoluta de al menos 10 mm, en una escala de 0 mm a 100 mm, en tres de los cuatro siguientes sectores como mínimo: paciente en general, dolor, índice funcional de la espondilitis anquilosante de Bath e inflamación. El análisis de respuesta también demostró la ausencia de cambios en las tasas de respuesta más allá de las 6 semanas.

Estudios especiales

Gastrointestinales: Se realizaron evaluaciones endoscópicas programadas del tracto GI alto en más de 4.500 pacientes con artritis que participaron de 5 ensayos controlados y aleatorizados de 12-24 semanas de duración en los cuales se utilizaron comparadores activos; 2 de estos estudios también incluyeron control contra placebo. Se dispone de datos sobre úlcera endoscópica a las 12 semanas en aproximadamente 1.400 pacientes y de datos sobre úlcera endoscópica a las 24 semanas en alrededor de 184 pacientes que tomaron Celebex a dosis entre 50-400 mg dos veces al día. En los tres estudios que incluyeron el uso de naproxeno 500 mg dos veces al día y en el estudio que incluyó ibuprofeno 800 mg tres veces al día, Celebex estuvo asociado a una incidencia estadísticamente menor de úlceras detectadas por endoscopia a lo largo de la duración del estudio. En dos estudios se compararon Celebex con diclofenac 75 mg dos veces al día; uno de los estudios reveló una mayor incidencia estadísticamente significativa de úlceras endoscópicas en el grupo de diclofenac al término del estudio (6 meses de tratamiento) y otro de los estudios no reveló diferencias estadísticamente significativas entre los índices de incidencia de úlcera endoscópica acumulativa en los grupos de diclofenac y de Celebex al cabo de 1, 2 y 3 meses de tratamiento. No hubo una relación consistente entre la incidencia de úlceras gastroduodenales y la dosis de Celebex dentro del rango estudiado.

Aún no se ha establecido la correlación entre los hallazgos de los estudios endoscópicos y la incidencia relativa

LLD_Arg_USPIv18_29Jun2018_v1


 PFIZER S.R.L.
 Verónica Paula Simunic
 Co-Directora Técnica
 Argentina

IF-2019-109717545-APN-DGA#ANMAT

de eventos clínicamente serios del tracto GI alto que puede observarse con los diferentes productos. Se ha observado de manera infrecuente hemorragia gastrointestinal alta severa, clínicamente significativa en pacientes que tomaron Celebrex en ensayos controlados y estudios abiertos.

Uso con aspirina

Aproximadamente el 11% de los pacientes (440/4.000) incluidos en 4 de los 5 estudios endoscópicos tomaron aspirina (≤ 325 mg/día). En los grupos de Celebrex, el índice de úlcera endoscópica pareció ser mayor en los pacientes que tomaron aspirina que en aquellos que no tomaron aspirina. Sin embargo, este mayor porcentaje de úlceras en estos pacientes que tomaron aspirina fue inferior que los índices de úlcera que se observaron en los grupos de comparador activo, con o sin aspirina.

En el estudio clínico "CLASS", de diseño prospectivo, a largo plazo sobre la seguridad del medicamento, realizado en aproximadamente 5.800 pacientes con OA y 2.200 pacientes con AR; en el cual los pacientes recibieron Celebrex 400 mg dos veces al día (es decir 2 a 4 veces la dosis recomendada en OA y AR, respectivamente), ibuprofeno 800 mg tres veces al día o diclofenac 75 mg dos veces al día (dosis terapéuticas habituales); se demostró que la incidencia de úlceras gastrointestinales complicadas en el grupo Celebrex comparado con el grupo ibuprofeno y diclofenac no fue estadísticamente significativa. El tiempo promedio de administración de Celebrex y diclofenac fue de 9 meses y de 6 meses para el ibuprofeno. A los pacientes incluidos en el estudio se les permitió tomar concomitantemente bajas dosis de aspirina (≤ 325 mg/día) como profilaxis cardiovascular.

Es de destacar que los pacientes que recibieron Celebrex con bajas dosis de aspirina asociadas, experimentaron una incidencia 4 veces más alta de úlceras complicadas en comparación con aquellos pacientes que no recibieron aspirina.

En el estudio CLASS, las tasas Kaplan-Meier acumuladas a los 9 meses de edema periférico en pacientes bajo tratamiento con Celebrex 400 mg dos veces al día (4 veces y 2 veces las dosis recomendadas para OA y RA, respectivamente), ibuprofeno 800 mg tres veces al día y diclofenac 75 mg dos veces al día fueron 4,5%, 6,9% y 4,7%, respectivamente. Las tasas de hipertensión del ensayo CLASS en los pacientes tratados con CELEBREX, ibuprofeno y diclofenac fueron de 2,4%, 4,2% y 2,5%, respectivamente.

Plaquetas

En los ensayos clínicos, Celebrex a dosis únicas de hasta 800 mg y a dosis múltiples de 600 mg dos veces al día durante 7 días (mayores que las dosis terapéuticas recomendadas) no tuvo efecto sobre la agregación plaquetaria y el tiempo de sangría. Los comparadores (naproxeno 500 mg dos veces al día, ibuprofeno 800 mg tres veces al día, diclofenac 75 mg dos veces al día) redujeron de manera significativa la agregación plaquetaria y prolongaron el tiempo de sangría.

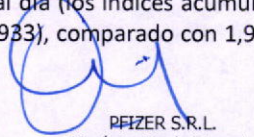
Seguridad Cardiovascular - Estudios a largo plazo en pacientes con pólipos adenomatosos esporádicos

Se llevaron a cabo dos estudios con celecoxib en pacientes con pólipos adenomatosos esporádicos, el estudio APC (Prevención de Adenomas con Celecoxib) y el estudio PreSAP (Prevención de Pólipos Adenomatosos Espontáneos). En el estudio APC hubo un aumento relacionado con la dosis en el parámetro de valoración compuesto de muerte cardiovascular, infarto miocárdico o accidente cerebrovascular con celecoxib, en comparación con el placebo durante 3 años de tratamiento. El estudio PreSAP no mostró un aumento estadísticamente significativo en el riesgo para el mismo parámetro de valoración compuesto.

En el estudio APC, los índices de riesgo comparados con el placebo con respecto a un parámetro de valoración compuesto de muerte cardiovascular, infarto miocárdico o accidente cerebrovascular fueron 3,4 (95% IC 1,4 – 8,5) con celecoxib 400 mg dos veces al día y 2,8 (95% IC 1,1 – 7,2) con celecoxib 200 mg dos veces al día. Los índices acumulativos para este parámetro de valoración compuesto durante 3 años fueron 3,0% (20/671), y 2,5% (17/685) para los grupos de tratamiento con celecoxib 200 mg dos veces al día y 400 mg dos veces al día, respectivamente, en comparación con 0,9% (6/679) para el grupo placebo. Los aumentos para ambos grupos con dosis de celecoxib contra placebo fueron impulsados sobre todo por el infarto miocárdico.

En el estudio PreSAP, el índice de riesgo comparado con el placebo para este mismo parámetro de valoración compuesto fue 1,2 (95% IC 0,6 – 2,4) con celecoxib 400 mg una vez al día (los índices acumulativos para este parámetro de valoración compuesto durante 3 años fueron 2,3% (21/933), comparado con 1,9% (12/628) para el grupo placebo.

LLD_Arg_USPIv18_29Jun2018_v1


PEZZER S.R.L.
Verónica Paula Simulic
Ej. Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2019-10971724-5-APN-DGA#ANMAT

Seguridad Cardiovascular - Estudio a largo plazo de Prevención Antiinflamatoria en la Enfermedad de Alzheimer (ADAPT, por sus siglas en inglés)

Los datos del estudio ADAPT, no mostraron un riesgo cardiovascular significativamente mayor con celecoxib 200 mg dos veces al día en comparación con placebo. El riesgo relativo, en comparación con placebo, para un punto final compuesto similar (muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio, evento vascular cerebral) fue del 1,14 (IC 95% 0,61 – 2,12) con celecoxib 200 mg dos veces al día.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Considere cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos de CELEBREX y otras opciones de tratamiento antes de decidir usar CELEBREX. Use la dosis efectiva más baja para la duración más corta consistente con el tratamiento individual del paciente (ver Advertencias y Precauciones).

Celebrex (cápsulas) puede administrarse sin tomar en consideración el horario de las comidas.

Osteoartritis: La dosis oral recomendada para el alivio de los signos y síntomas de la osteoartritis es de 200 mg diarios, administrados en una única dosis. Si fuera necesario, se puede administrar una dosis de 200 mg dos veces al día.

Artritis reumatoidea: La dosis oral recomendada para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoidea es de 200 mg administrados dos veces al día.

Manejo del dolor postoperatorio severo a moderado en cirugía ortopédica: La dosis oral recomendada para el alivio de los cuadros que cursan con dolor postoperatorio severo a moderado en cirugía ortopédica es de 200 mg administrados dos veces al día.

Manejo del dolor agudo en pacientes adultos: La dosis recomendada de Celebrex es de 400 mg inicialmente seguido de una dosis adicional de 200 mg si fuera necesaria, en el primer día. En los días subsiguientes la dosis recomendada es de 200 mg administrados dos veces al día.

Dismenorrea primaria: La dosis recomendada de Celebrex es de 400 mg inicialmente seguido de una dosis adicional de 200 mg si fuera necesaria, en el primer día. En los días subsiguientes la dosis recomendada es de 200 mg administrados dos veces al día.

Espondilitis anquilosante: La dosis recomendada de Celebrex es 200 mg administrados una vez por día. Si no se observaran resultados satisfactorios luego de la sexta semana de tratamiento, se podrá aumentar la dosis a 400 mg diarios (200mg dos veces al día). Si una vez aumentada la dosis no se observaran resultados satisfactorios luego de la sexta semana de tratamiento, se deberían considerar otras opciones de tratamiento.

Metabolizadores hepáticos lentos de CYP2C9: Celecoxib debe administrarse con precaución a los pacientes con sospecha o certeza de metabolismo deficiente mediante CYP2C9 con base en antecedentes o experiencias previas con otros sustratos de CYP2C9. Considere iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis recomendada. (Ver Interacciones medicamentosas y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética).

Modo de administración

Para los pacientes con dificultad para deglutir las cápsulas, el contenido de una cápsula de Celebrex puede añadirse a jugo de manzana. Es necesario vaciar con cuidado el contenido completo de la cápsula en una cucharadita de jugo de manzana frío o a temperatura ambiente y debe ingerirse de inmediato con agua. El contenido de la cápsula mezclado con jugo de manzana es estable hasta 6 horas en refrigeración (2-8° C).

CONTRAINDICACIONES

Celebrex está contraindicado en los siguientes pacientes:

- Hipersensibilidad conocida (por ejemplo reacciones anafilácticas y reacciones serias en la piel) al celecoxib o algún componente del producto (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
- Que hayan tenido historial de asma, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de haber tomado

LLD_Arg_USPIv18_29Jun2018_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Aprobada legal

IF-2019-109717345-APN-DGA#ANMAT

ácido acetilsalicílico (aspirina) u otros AINEs. Reacciones anafilácticas graves, a veces fatales, se han reportado en dichos pacientes.

- Con tríada de aspirina. Este complejo de síntomas se observa típicamente en los pacientes asmáticos que padecen rinitis, con o sin pólipos nasales, o que presentan broncoespasmos severos y potencialmente fatales después de tomar aspirina u otros AINEs. En dicho grupo de pacientes se han informado casos de reacciones anafilácticas severas, aunque raramente fatales, a los AINEs.
- Para el tratamiento del dolor después de una cirugía de revascularización (bypass) coronaria (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
- En pacientes que hubieran manifestado reacciones de tipo alérgico a las sulfonamidas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

RIESGO DE EVENTOS GASTROINTESTINALES Y CARDIOVASCULARES SEVEROS

Eventos trombóticos cardiovasculares

- Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) pueden aumentar el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares adversos severos, incluido el infarto del miocardio y el accidente cerebrovascular, que pueden ser fatales. Este riesgo puede ocurrir ni bien se inicie el tratamiento y puede incrementarse con el tiempo.
- Celebrex está contraindicado en el entorno de la cirugía de revascularización coronaria (Bypass de Arteria Coronaria con Injerto, CABG) (ver CONTRAINDICACIONES).

Riesgo de ulceración, hemorragia y perforación

- Los AINEs pueden causar eventos gastrointestinales serios, tales como hemorragia, ulceración y perforación del estómago, o de los intestinos, que pueden ser fatales. Estos eventos pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas previos. Los pacientes geriátricos con historia previa de enfermedad ulcerosa péptica y/o sangrado gastrointestinal, tienen mayor riesgo de sufrir eventos gastrointestinales severos.

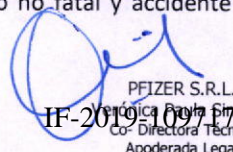
Eventos trombóticos cardiovasculares

Los ensayos clínicos de varios AINEs selectivos y no selectivos de COX-2 de hasta tres años de duración han mostrado un mayor riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares (CV) adversos graves, incluidos el infarto de miocardio (IM) y el accidente cerebrovascular, que pueden ser fatales. Basados en datos disponibles, no queda claro que el riesgo de eventos trombóticos CV sea similar para todos los AINEs. El aumento relativo de eventos trombóticos CV grave por encima de la línea basal conferidos por el uso de los AINEs parece ser similar en aquellos con y sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo de enfermedad CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad CV conocida o factores de riesgo tenían una incidencia absoluta más alta de más eventos trombóticos CV graves a causa de su tasa basal mayor. Algunos estudios de observación encontraron que este mayor riesgo de eventos trombóticos CV graves comenzó ya en las primeras semanas de tratamiento. El aumento de riesgo trombótico CV se ha observado en dosis más altas de manera más consistente. Celecoxib se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca establecida y/o enfermedad cardiovascular.

En el ensayo APC (Prevención de Adenoma con Celecoxib), hubo un aumento de riesgo aproximadamente tres veces mayor del punto final compuesto de muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular para Celebrex 400 mg dos veces al día y Celebrex 200 mg dos veces al día en los grupos de tratamiento en comparación con el placebo. Los aumentos en los grupos de dosis de celecoxib versus pacientes tratados con placebo se debieron principalmente a una mayor incidencia de infarto de miocardio (ver Estudios clínicos).

Se realizó un ensayo controlado aleatorizado titulado Evaluación Prospectiva Aleatoria de la Seguridad Integral de Celecoxib vs. Ibuprofeno o Naproxeno (PRECISION por sus siglas en inglés) para evaluar el riesgo trombótico cardiovascular relativo de un inhibidor de COX-2, celecoxib, en comparación con los AINE no selectivos naproxeno e ibuprofeno. Celecoxib 100 mg dos veces al día no fue inferior a naproxeno 375 a 500 mg dos veces al día e ibuprofeno 600 a 800 mg tres veces al día, para el criterio de evaluación propuesto por la Colaboración de Ensayos Antiplaquetarios (APTC por sus siglas en inglés), que consiste en muerte de causa cardiovascular (incluida muerte hemorrágica), infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no

LLD_Arg_USPIv18_29Jun2018_v1


 PFIZER S.R.L.
 Oficina de Asesoría Jurídica
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal

IF-2019-109747545-APN-DGA#ANMAT

fatal (ver Estudios clínicos).

Para minimizar el riesgo potencial de un evento CV adverso en pacientes tratados con AINEs, usar la dosis efectiva más baja durante el tiempo más corto posible. Los médicos y pacientes deben mantenerse alerta con respecto al desarrollo de estos eventos durante todo el curso del tratamiento, incluso en la ausencia de síntomas CV previos. Debe informarse a los pacientes sobre los síntomas de eventos CV graves y los pasos que deben tomarse si estos ocurren.

No hay evidencia consistente respecto a que el uso concurrente de aspirina disminuya el aumento en el riesgo de eventos trombóticos CV serios asociados con el uso de AINEs. El uso concurrente de aspirina y AINEs, tal como el celecoxib, aumenta el riesgo de eventos GI serios.

Estado Posterior a cirugía de revascularización coronaria (Bypass de Arteria Coronaria con Injerto, CABG)

Dos grandes ensayos clínicos, controlados de un AINE selectivo de la COX-2 para el tratamiento de dolor en los primeros 10-14 días después de una cirugía CABG hallaron un aumento en la incidencia de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Los AINEs están contraindicados en el entorno del CABG.

Pacientes post IM

Los estudios observacionales conducidos en el Registro Nacional Danés (Danish National Registry) han demostrado que los pacientes tratados con AINEs en el período posterior al IM tenían un riesgo mayor de reinfarto, muerte relacionada con eventos CV y muertes por cualquier causa, que comienza en la primera semana de tratamiento. En esta misma cohorte, la incidencia de muertes en el primer año posterior al IM fue del 20 cada 100 años-persona en pacientes tratados con AINE, en comparación con 12 cada 100 años-persona en pacientes no expuestos a AINE. A pesar de que la tasa absoluta de muerte disminuyó un tanto luego del primer año posterior al IM el riesgo relativo mayor de muerte en usuarios de AINE persistió durante al menos los siguientes cuatro años de seguimiento.

Debe evitarse el uso de Celebex en pacientes con un IM reciente a menos que se espere que los beneficios superen el riesgo de eventos trombóticos CV. Si se usa Celebex en pacientes con un IM reciente, estos deberán ser monitoreados en busca de signos de isquemia cardíaca.

Efectos gastrointestinales (GI) – Riesgo de ulceración, hemorragia y perforación

Las drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs), incluido celecoxib, producen eventos gastrointestinales serios, tales como inflamación, hemorragia, ulceración y perforación del esófago, estómago, del intestino delgado o del intestino grueso, que pueden ser fatales. Estos eventos adversos serios pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas previos, en los pacientes tratados con Celebex. Sólo 1 de 5 pacientes que desarrollaron eventos adversos serios en el tracto GI superior debido a terapia con AINEs, fue sintomático. Las úlceras, hemorragias y perforaciones del tracto GI superior provocadas por los AINEs se observan en aproximadamente 1% de los pacientes tratados durante 3 - 6 meses, y en alrededor del 2 - 4% de los pacientes tratados durante un año. Sin embargo, aún los tratamientos de corto plazo tienen riesgo de desarrollar este tipo de eventos.

Factores de riesgo de sangrado en GI, ulceración y perforación

Los pacientes con un historial previo de enfermedad de úlcera péptica y/o sangrado gastrointestinal que utilizan AINE tuvieron un riesgo aumentado en más de 10 veces de desarrollar un sangrado GI en comparación con pacientes que no tenían estos factores de riesgo. Otros factores que aumentan el riesgo de sangrado GI en pacientes tratados con AINE incluyen una duración más prolongada de la terapia con este medicamento, uso concomitante de corticosteroides orales, aspirina, anticoagulantes; o inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS); hábito de fumar; uso de alcohol; edad avanzada; y estado general de salud malo. La mayoría de los informes de post-comercialización sobre eventos GI fatales ocurrieron en pacientes mayores o debilitados. Además, los pacientes con enfermedad hepática avanzada y/o coagulopatía tienen un riesgo mayor de sangrado GI. Las tasas de úlceras complicadas y sintomáticas fueron del 0,78% a los nueve meses para todos los pacientes del estudio CLASS, y de 2,19% para el subgrupo de ASA en dosis bajas. Los pacientes de 65 años de edad tuvieron un incidente de 1,40% a los nueve meses, 3,06% cuando también consumían ASA.

Estrategias para minimizar el riesgo en pacientes tratados con AINEs

- Utilizar la mínima dosis efectiva durante el menor lapso de tiempo.

LLD_Arg_USPIv18_29Jun2018_v1


 PFIZER S.R.L.
 Verónica Paula Simunic
 Co-Directora Técnica
 Aprobada Legal

IF-2019-109717345-APN-DGA#ANMAT

- Evitar utilizar tratamientos con más de un AINE al mismo tiempo.
- Evitar utilizar en pacientes de alto riesgo, salvo que el beneficio esperado sea mayor al aumento del riesgo de sangrado GI. Para aquellos pacientes, incluyendo los que tienen sangrado GI activo, considerar una terapia alternativa a los AINEs.
- Estar alerta a los signos y síntomas de úlceras GI y sangrado durante la terapia con AINEs.
- Si se sospecha de un evento adverso GI grave, iniciar de inmediato una evaluación y tratamiento, y suspender Celebex hasta que el evento adverso GI se descarta.
- En el contexto de uso concomitante de dosis bajas de aspirina para la profilaxis cardíaca, controlar a los pacientes más de cerca por evidencia de sangrado GI (ver Interacciones Medicamentosas).

Uso con otros AINES

Debe evitarse el uso concomitante de celecoxib y un AINE distinto a la aspirina.

Reacciones Anafilácticas

Se ha relacionado al celecoxib con reacciones anafilácticas en pacientes con y sin exposición previa conocida al celecoxib y en pacientes con asma sensible a la aspirina. Celebex es una sulfonamida; ambas AINEs y sulfonamidas pueden causar reacciones de tipo alérgicas, incluyendo síntomas anafilácticos con riesgo de vida, o episodios asmáticos menos severos en ciertas personas susceptibles.

En caso de ocurrir alguna reacción anafiláctica debe buscar ayuda de emergencia.

Reacciones Serias de la Piel

Se han producido reacciones cutáneas graves después del tratamiento con CELEBEX, que incluyen eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP). Estos eventos graves pueden ocurrir sin previo aviso y pueden ser fatales.

Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves, y que suspenda el uso de CELEBEX en la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad. CELEBEX está contraindicado en pacientes con reacciones cutáneas graves previas a los AINEs (ver Contraindicaciones).

Enfermedad renal avanzada

No se dispone de información sobre el uso de Celebex por parte de pacientes con enfermedad renal avanzada. Los efectos renales de Celebex pueden acelerar la progresión de la disfunción renal en pacientes con enfermedad renal preexistente. En caso de tener que comenzar el tratamiento con Celebex se recomienda efectuar un estricto monitoreo de la función renal del paciente (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Efectos renales).

No se requieren ajustes en la dosificación de Celebex en los pacientes que padecen alteraciones leves o moderadas en la función renal. No se posee en la actualidad información sobre experiencias clínicas realizadas con Celebex en pacientes con alteraciones severas de la función renal.

Hepatotoxicidad

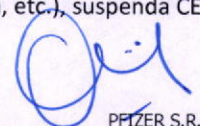
Se han notificado elevaciones de ALT o AST (3 o más veces el límite superior normal, LSN) en aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con AINEs en ensayos clínicos. Además, se han informado casos raros, a veces fatales, de lesión hepática grave, que incluyen hepatitis fulminante, necrosis hepática e insuficiencia hepática.

Pueden producirse elevaciones de ALT o AST (menos de 3 veces el LSN) en hasta el 15% de los pacientes tratados con AINEs, incluido celecoxib.

En ensayos clínicos controlados de CELEBEX, la incidencia de elevaciones límite (mayor o igual a 1,2 veces y menos de 3 veces el límite superior normal) de las enzimas asociadas al hígado fue de 6% para CELEBEX y 5% para placebo, y aproximadamente el 0,2% de los pacientes que tomaron CELEBEX y el 0,3% de los pacientes que tomaron placebo tuvieron elevaciones notables de ALT y AST.

Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de advertencia de hepatotoxicidad (por ejemplo, náuseas, fatiga, letargo, diarrea, prurito, ictericia, dolor en el cuadrante superior derecho y síntomas "similares a la gripe"). Si se desarrollan signos y síntomas clínicos consistentes con enfermedad hepática, o si ocurren manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea, etc.), suspenda CELEBEX de inmediato y realice una evaluación clínica del paciente.

LLD_Arg_USPIv18_29Jun2018_v1



PFIZER S.R.L.

Verónica Paula Simunic
 19.1097.1754-5-APN-DGA#ANMAT
 Apoderada Legal

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes en la dosificación en aquellos pacientes con alteraciones hepáticas leves (Child-Pugh Clase A). La dosis diaria recomendada de Celebrex en pacientes con artritis o dolor y alteraciones moderadas de la función hepática (Child-Pugh Clase B) deberá ser reducida al 50%. Debido a que no se han realizado estudios en los pacientes que padecen alteraciones hepáticas severas (Child-Pugh Clase C), no se recomienda el uso de Celebrex en los mismos.

Toxicidad hematológica

Se ha reportado anemia en paciente tratados con AINEs. Esto puede ser debido a la pérdida oculta o macroscópica de sangre, retención de líquidos, o una descripción incompleta de un efecto en la eritropoyesis. Si el paciente tratado con Celebrex exhibe signos o síntomas de anemia, debe ser monitoreado.

En los ensayos clínicos controlados la incidencia de anemia fue del 0,6% con Celebrex y del 0,4% con placebo. Los pacientes que estén bajo tratamiento a largo plazo con Celebrex deberán realizarse análisis de hemoglobina o hematocrito si exhibieran signos o síntomas de anemia o pérdida sanguínea.

Los AINEs incluido el Celebrex, pueden aumentar el riesgo de eventos de sangrado. Condiciones co-mórbidas como por ejemplo desórdenes de coagulación o uso concomitante de warfarina, otros anticoagulantes, agentes antiplaquetarios (aspirina), inhibidores de la recaptación de serotonina, e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, puede agravar el riesgo. Estos pacientes deben controlarse para detectar signos de sangrado.

Insuficiencia cardíaca y edema

El metaanálisis de Coxib y de la Colaboración de Trialistas tradicional de AINEs, de los ensayos controlados aleatorios demostró un aumento de aproximadamente el doble en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con COX-2 y pacientes no selectivos tratados con AINEs en comparación con los pacientes tratados con placebo. En un estudio del Registro Nacional danés de pacientes con insuficiencia cardíaca, el uso de AINEs aumentó el riesgo de infarto de miocardio, hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte.

Además, se han observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes tratados con AINEs. El uso de celecoxib puede mitigar los efectos CV de varios agentes terapéuticos utilizados para tratar estas afecciones médicas (por ejemplo, diuréticos, inhibidores de la ECA o bloqueadores de los receptores de angiotensina, BRA) (ver Interacciones Medicamentosas).

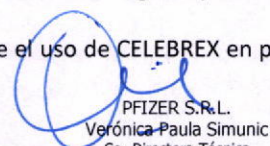
En el estudio CLASS (ver Estudios clínicos), las tasas acumuladas de Kaplan-Meier a los 9 meses de edema periférico en pacientes tratados con CELEBREX 400 mg dos veces al día (4 veces y 2 veces las dosis recomendadas de OA y AR, respectivamente), ibuprofeno 800 mg tres veces al día y diclofenaco 75 mg dos veces al día fueron 4,5%, 6,9% y 4,7%, respectivamente.

Evite el uso de CELEBREX en pacientes con insuficiencia cardíaca grave a menos que se espere que los beneficios superen el riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Si CELEBREX se usa en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, vigile a los pacientes en busca de signos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Toxicidad renal y Hiperpotasemia**Toxicidad renal**

La administración a largo plazo de AINEs ha resultado en necrosis papilar renal y otras lesiones renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los que las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas y, en segundo lugar, en el flujo sanguíneo renal, lo que puede precipitar una descompensación renal manifiesta. Los pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con insuficiencia renal, deshidratación, hipovolemia, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos, inhibidores de la ECA o BRA, y ancianos. La interrupción de la terapia con AINEs generalmente es seguida por la recuperación al estado de pretratamiento.

No hay información disponible de estudios clínicos controlados sobre el uso de CELEBREX en pacientes con LLD_Arg_USPIv18_29Jun2018_v1


PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Aprobada Legal

IF-2019-109717545-APN-DGA#ANMAT

enfermedad renal avanzada. Los efectos renales de CELEBEX pueden acelerar la progresión de la disfunción renal en pacientes con enfermedad renal preexistente.

Se debe corregir el estado de volumen en pacientes deshidratados o hipovolémicos antes de iniciar terapia con CELEBEX. Controle la función renal en pacientes con insuficiencia renal o hepática, insuficiencia cardíaca, deshidratación o hipovolemia durante el uso de CELEBEX (ver Interacciones Medicamentosas). Evite el uso de CELEBEX en pacientes con enfermedad renal avanzada a menos que se espere que los beneficios superen el riesgo de empeoramiento de la función renal. Si CELEBEX se usa en pacientes con enfermedad renal avanzada, vigile a los pacientes en busca de signos de empeoramiento de la función renal.

Hiperpotasemia

Se han informado aumentos en la concentración sérica de potasio, incluida la hiperpotasemia, con el uso de AINEs, incluso en algunos pacientes sin insuficiencia renal. En pacientes con función renal normal, estos efectos se han atribuido a un estado hiporeninémico-hipoaldosteronismo

Asma preexistente

Los pacientes asmáticos pueden tener asma sensible a la aspirina que puede incluir rinosinusitis crónica complicada con pólipos nasales, broncoespasmo severo, el cual puede ser fatal y/o intolerancia a la aspirina u otros AINEs. Como se ha informado reactividad cruzada, incluido el broncoespasmo, entre la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroides en estos pacientes sensibles a la aspirina, no deberá administrarse Celebrex a los pacientes que padezcan esta forma de sensibilidad a la aspirina y se lo deberá utilizar con precaución en los pacientes con asma preexistente.

Hipertensión

Como con todos los AINES, celecoxib puede desencadenar el inicio de hipertensión o el agravamiento de hipertensión preexistente, cualquiera de las cuales contribuye al aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares. Los pacientes que toman inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), diuréticos tiazídicos o inhibidores del asa, pueden llegar a tener una respuesta alterada a estas terapias cuando toman AINEs (ver Interacciones Medicamentosas). Ver sección Estudios Clínicos para información adicional de Celebrex sobre la presión sanguínea.

Monitoree la presión arterial al inicio del tratamiento con AINEs y durante todo el curso de la terapia.

Enmascaramiento de la inflamación y la fiebre

La actividad farmacológica que posee Celebrex en reducir la inflamación, y posiblemente la fiebre, puede disminuir la utilidad de estos signos diagnósticos, para detectar infecciones.

Cierre prematuro fetal del ductus arteriosus

Celecoxib puede causar el cierre prematuro del conducto arterioso. Evite el uso de AINE, incluido CELEBEX, en mujeres embarazadas a partir de las 30 semanas de gestación (tercer trimestre) (ver Uso en poblaciones específicas).

Inhibición de CYP 2D6

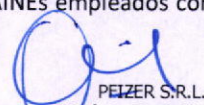
Se demostró que celecoxib es un inhibidor de CYP2D6 moderadamente potente. Para medicamentos que se metabolizan mediante CYP2D6, una reducción de dosis durante el inicio del tratamiento con celecoxib o el aumento de la dosis al terminar el tratamiento con celecoxib podría ser necesaria (ver Interacciones medicamentosas).

Análisis de laboratorio

Debido a hemorragias GI graves, toxicidad hepática y lesiones renales pueden ocurrir sin previo aviso de síntomas o signos, considere la monitorización de pacientes en tratamiento con AINEs a largo plazo con un hemograma completo y un perfil químico periódicamente.

Durante los ensayos clínicos controlados hubo un aumento del nivel del BUN en los pacientes que recibieron celecoxib en comparación con los pacientes del grupo placebo. En estos estudios también se han observado tales anomalías de laboratorio en los pacientes tratados con los AINEs empleados como comparador. No se ha establecido la significación clínica de estas anomalías.

LLD_Arg_USPIv18_29Jun2018_v1


PEIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunig
Ej. Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2019-10971754-5-APN-DGA#ANMAT

Interacciones medicamentosas**Generales**

El metabolismo de celecoxib está mediado sobre todo por el citocromo P450 (CYP) 2C9 en el hígado. Celecoxib debe usarse con cuidado en los pacientes con certeza o sospecha de metabolismo deficiente por CYP2C9 con base en antecedentes o experiencias previas con otros sustratos de CYP2C9, ya que pueden alcanzar niveles plasmáticos más altos de lo normal por la menor depuración metabólica. Considere el inicio del tratamiento con la mitad de la dosis mínima recomendada. (Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética).

La administración concomitante de celecoxib e inhibidores de CYP2C9 puede resultar en aumentos de las concentraciones plasmáticas de celecoxib. Por lo tanto, la reducción de la dosis de celecoxib cuando se lo administra junto con inhibidores de CYP2C9, podría ser necesaria.

Estudios in vitro y el estudio de farmacocinética clínica indicaron que celecoxib, aunque no es un sustrato, es un inhibidor de CYP2D6. Por lo tanto, una interacción medicamentosa in vivo es posible con medicamentos que se metabolizan mediante CYP2D6.

Fluconazol

La administración concomitante de fluconazol 200 mg diarios provocó un aumento dos veces mayor en la concentración de celecoxib. Este aumento se debe a la inhibición del metabolismo de celecoxib vía el citocromo P450 2C9 por parte del fluconazol. El tratamiento con Celebex deberá comenzar a la mínima dosis recomendada en aquellos pacientes tratados con fluconazol.

Litio

En un estudio realizado en sujetos sanos, la concentración plasmática en estado de equilibrio del litio aumentó aproximadamente un 17% en aquellos sujetos que recibieron litio (450 mg dos veces al día) y Celebex 200 mg dos veces al día, comparado con los sujetos que recibieron litio solamente. Los pacientes tratados con litio deberán ser sometidos a un estricto control cuando se inicie o se suspenda el tratamiento con Celebex.

Warfarina

La actividad anticoagulante debe ser controlada, particularmente en los primeros días, luego de iniciar o cambiar el tratamiento con Celebex en aquellos pacientes que reciben warfarina o agentes similares, ya que los mismos poseen un riesgo aumentado de complicaciones por sangrado.

La acción de celecoxib sobre el efecto anticoagulante de la warfarina se estudió en un grupo de sujetos sanos que recibieron dosis diarias de warfarina de 2 a 5 mg. En estos sujetos, celecoxib no alteró el efecto anticoagulante de la warfarina determinado por el tiempo de protrombina.

Sin embargo, en la experiencia post-comercialización, se han reportado eventos de sangrado, predominantemente en ancianos, en asociación con aumento en el tiempo de protrombina en los pacientes que recibieron Celebex concomitantemente con warfarina.

Furosemida

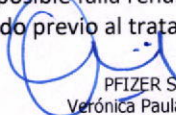
La experiencia con antiinflamatorios no esteroideos (AINes) sugiere la posibilidad de que se produzcan interacciones con furosemida (reducción del efecto natriurético) e inhibidores de la ECA (disminución del efecto antihipertensivo). Estas interacciones deberán ser tenidas en cuenta en aquellos pacientes que tomen concomitantemente Celebex con furosemida y/o inhibidores de la ECA.

Inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II

La inhibición de las prostaglandinas puede disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y/o los antagonistas de la angiotensina II. Esta interacción debe considerarse en pacientes que toman celecoxib al mismo tiempo que inhibidores de la ECA y/o antagonistas de la angiotensina II.

En pacientes mayores, con volumen reducido (incluyendo aquellos con terapia diurética), o con función renal comprometida, la co-administración de AINes, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, con inhibidores de la ECA, puede resultar en deterioro de la función renal, incluyendo posible falla renal aguda. Generalmente, luego de la discontinuación de la terapia con AINes, se recupera el estado previo al tratamiento.

LLD_Arg_USPIv18_29Jun2018_v1


PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Asesora Legal

IF-2019-109717545-APN-DGA#ANMAT

Resultados del estudio con lisinopril

En un estudio clínico de 28 días en pacientes con hipertensión grado I y II controlada con lisinopril, la administración de celecoxib 200 mg dos veces al día no tuvo aumentos clínicamente significativos de la presión arterial sistólica o diastólica, según lo determinado por el monitoreo ambulatorio de la presión arterial, en comparación con el tratamiento con placebo. Entre los pacientes a los que se les administró conjuntamente celecoxib 200 mg dos veces al día, se consideró que el 48% no respondió al lisinopril en la visita clínica final (definido como presión arterial diastólica medida con manguito >90 mmHg o como aumento de la presión arterial diastólica medida con manguito >10% en comparación con el momento basal), comparado con el 27% de los pacientes tratados con placebo. Dicha diferencia fue clínicamente significativa.

Aspirina

Celebex puede utilizarse con dosis reducidas de aspirina. Sin embargo, la administración concomitante de aspirina y Celebex puede aumentar los índices de ulceración GI y de otras complicaciones en comparación con el uso de Celebex solo. **Debido a la falta de efectos plaquetarios, Celebex no es un sustituto de la aspirina para la profilaxis cardiovascular.**

Ciclosporina

Debido a su efecto sobre las prostaglandinas renales, los AINEs pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad con ciclosporina.

Dextrometorfano y metoprolol

La administración concomitante de celecoxib 200 mg dos veces al día resultó en aumentos de 2,6 veces y 1,5 veces de las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano y metoprolol (sustratos de CYP2D6), respectivamente. Estos aumentos se deben a la inhibición del metabolismo de sustratos de CYP2D6 del celecoxib. Por lo tanto, la dosis de medicamentos que son sustratos del CYP2D6 podría tener que reducirse cuando se inicia el tratamiento con celecoxib o aumentarse cuando se finaliza el tratamiento con celecoxib.

Otras drogas

Se han estudiado *in vivo* los efectos de celecoxib sobre la farmacocinética y/o la farmacodinamia de gliburida, ketoconazol, metotrexato, fenitoína y tolbutamida, pero no se han hallado interacciones de importancia clínica.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

Celecoxib no fue carcinogénico o mutagénico y no produjo alteraciones en la fertilidad en las diversas pruebas con animales y de laboratorio realizadas.

En función de su mecanismo de acción, la utilización de los AINE, incluido el celecoxib, puede retrasar o impedir la ruptura del folículo ovárico, lo que se ha relacionado con infertilidad reversible en ciertas mujeres. Debe considerarse la supresión de los AINE, incluido el celecoxib, en el caso de mujeres con dificultad para concebir o que se encuentren bajo un estudio de infertilidad.

USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS**Embarazo**Resumen de riesgos

El uso de AINEs, incluido CELEBEX, durante el tercer trimestre del embarazo aumenta el riesgo de cierre prematuro del ductus arteriosus fetal. Evite el uso de AINEs, incluido CELEBEX, en mujeres embarazadas a partir de las 30 semanas de gestación.

No existen estudios adecuados y bien controlados de CELEBEX en mujeres embarazadas. Los datos de estudios observacionales sobre los posibles riesgos embriofetales del uso de AINEs en mujeres en el primer o segundo trimestre del embarazo no son concluyentes. En estudios de reproducción en animales, se observaron muertes embrio-fetales y un aumento de las hernias diafragmáticas en ratas a las que se administró celecoxib diariamente durante el período de organogénesis a dosis orales aproximadamente 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 200 mg dos veces al día. Además, se observaron anomalías estructurales (defectos septales, costillas fusionadas, esternbrae fusionadas y sternbrae deformadas) en conejos que

LLD_Arg_USPIv18_29Jun2018_v1

PFIZER S.R.L.
Vicepresidenta Paula Simoni
C.E. Directora Técnica
Apoderada Legal
IF-2019-109717345-APN-DGA#ANMAT

recibieron dosis orales diarias de celecoxib durante el período de organogénesis a aproximadamente 2 veces la dosis máxima recomendada en humanos (ver Datos). Según los datos en animales, se ha demostrado que las prostaglandinas tienen un papel importante en la permeabilidad vascular endometrial, la implantación de blastocistos y la decidualización. En estudios con animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como celecoxib, dio como resultado una mayor pérdida antes y después de la implantación. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto involuntario para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos.

Consideraciones clínicas

Trabajo de parto y parto

No hay estudios sobre los efectos de CELEBREX durante el trabajo de parto o el parto. En estudios con animales, los AINEs, incluido el celecoxib, inhiben la síntesis de prostaglandinas, causan retraso en el parto y aumentan la incidencia de muerte fetal.

Datos

Datos humanos

Los datos disponibles no establecen la presencia o ausencia de toxicidad para el desarrollo relacionado con el uso de CELEBREX.

Datos animales

Celecoxib en dosis orales mayores o iguales a 150 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 200 mg dos veces al día, medida por ABC₀-24), causó una mayor incidencia de defectos del tabique ventricular, un evento raro y alteraciones fetales, como costillas fusionadas, esternebrae fusionadas y sternebrae deformadas cuando los conejos fueron tratados a lo largo de la organogénesis. Se observó un aumento dependiente de la dosis en las hernias diafragmáticas cuando las ratas recibieron celecoxib en dosis orales mayores o iguales a 30 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 200 mg dos veces al día basada en el ABC₀-24 para la AR) durante toda la organogénesis. En ratas, la exposición al celecoxib durante el desarrollo embrionario temprano resultó en pérdidas previas y posteriores a la implantación a dosis orales mayores o iguales a 50 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 200 mg dos veces al día basada en el ABC₀-24 para la AR).

Celecoxib no produjo evidencia de trabajo de parto retrasado o parto a dosis orales de hasta 100 mg/kg en ratas (7 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 200 mg dos veces al día basado en ABC₀-24). Se desconocen los efectos de CELEBREX sobre el trabajo de parto y el parto en mujeres embarazadas.

Lactancia

Celecoxib se excreta en la leche de ratas en período de lactancia a concentraciones similares a las plasmáticas. La administración de celecoxib a mujeres lactantes ha mostrado una muy baja aparición de celecoxib en la leche materna. Debido las potenciales reacciones adversas severas que esto podría producir en los lactantes, deberá adoptarse la decisión de suspender la lactancia o de suspender la droga, tomando en cuenta la importancia que la droga posee para la madre.

Uso pediátrico

CELEBREX está aprobado para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoide juvenil en pacientes de 2 años en adelante. La seguridad y la eficacia no se han estudiado más allá de los seis meses en niños. No se ha evaluado la toxicidad cardiovascular a largo plazo en niños expuestos a CELEBREX y se desconoce si los riesgos a largo plazo pueden ser similares a los observados en adultos expuestos a CELEBREX u otros COX-2 selectivos y AINEs no-selectivos (ver Advertencia y Precauciones, y Estudios Clínicos).

El uso de celecoxib en pacientes de 2 a 17 años de edad con ARJ pauciarticular, poliarticular o en pacientes con ARJ de inicio sistémico se estudió en un estudio de 12 semanas, doble ciego, controlado activo, farmacocinético, de seguridad y eficacia, con un extensión en etiqueta abierta de 12 semanas. Celecoxib no se ha estudiado en pacientes menores de 2 años, en pacientes con un peso corporal inferior a 10 kg y en LLD_Arg_USPIv18_29Jun2018_v1


PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Aprobada Legal

IF-2019-109717545-APN-DGA#ANMAT

pacientes con características sistémicas activas. Los pacientes con ARJ de inicio sistémico (sin características sistémicas activas) parecen estar en riesgo de desarrollar pruebas de laboratorio de coagulación anormales. En algunos pacientes con ARJ de inicio sistémico, tanto el celecoxib como el naproxeno se asociaron con una prolongación leve del tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) pero no con el tiempo de protrombina (PT). Cuando se usan AINEs, incluido celecoxib, en pacientes con ARJ de inicio sistémico, vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de coagulación o sangrado anormales, debido al riesgo de coagulación intravascular diseminada. Los pacientes con ARJ de inicio sistémico deben ser monitoreados para el desarrollo de pruebas de coagulación anormales (ver Posología y Modo de Administración, Advertencias y Precauciones, Reacciones adversas, Toxicología animal y Estudios Clínicos).

Deben considerarse terapias alternativas para el tratamiento de la ARJ en pacientes pediátricos identificados como metabolizadores lentos de CYP2C9 (ver Metabolizadores Hepáticos lentos de CYP2C9).

Uso geriátrico

Los pacientes de edad avanzada, en comparación con los pacientes más jóvenes, están en mayor riesgo de eventos cardiovasculares, gastrointestinales y/o reacciones adversas renales serios asociados a los AINEs. Si el beneficio esperado para el paciente de edad avanzada es mayor que estos riesgos potenciales, se inicia la dosificación en el extremo inferior del rango de dosificación, y monitorear a los pacientes (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Del número total de pacientes que recibieron Celebrex en ensayos clínicos, la edad de más de 3.300 pacientes osciló entre 65 y 74 años, mientras que, aproximadamente 1.300 pacientes tenían 75 años o más. No se observaron diferencias sustanciales en la efectividad entre este grupo de pacientes y los pacientes más jóvenes. En los estudios clínicos en los cuales se compararon la función renal en base al IFG (índice de filtración glomerular), el BUN (nitrógeno de la urea en sangre) y la creatinina y la función plaquetaria en base al tiempo de sangría y a la agregación plaquetaria, los resultados de los pacientes de edad avanzada no difirieron de los que se obtuvieron en los voluntarios más jóvenes.

Sin embargo, tal como ocurre con otros AINEs, incluyendo aquellos que inhiben selectivamente COX-2, ha habido más reportes espontáneos post-comercialización de eventos gastrointestinales fatales e insuficiencia renal en pacientes de edad avanzada que los que se han informado en pacientes más jóvenes.

En general los ajustes de dosis no son necesarios en este tipo de pacientes. Sin embargo, en pacientes ancianos con un peso corporal menor a los 50 kg, es recomendable iniciar el tratamiento con la menor dosis recomendada.

Insuficiencia hepática

La dosis diaria recomendada de cápsulas de CELEBREX en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) debe reducirse en un 50%. No se recomienda el uso de CELEBREX en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Posología y Modo de Administración y Propiedades Farmacológicas).

Insuficiencia Renal

No se recomienda la administración de CELEBREX en pacientes con insuficiencia renal severa (ver Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacológicas)

Metabolizadores lentos de sustratos de CYP2C9

En pacientes que se sabe o se sospecha que tienen metabolizadores lentos de CYP2C9 (es decir, CYP2C9*3/*3), según el genotipo o la historia/experiencia previa con otros sustratos de CYP2C9 (como warfarina, fenitoína), administre CELEBREX comenzando con la mitad de la dosis mínima recomendada. Se debe considerar un tratamiento alternativo en pacientes con ARJ identificados como metabolizadores lentos del CYP2C9 (ver Posología y Modo de Administración y Características Farmacológicas).

REACCIONES ADVERSAS

De los pacientes tratados con Celebrex en los ensayos controlados, aproximadamente 4.250 padecían osteoartritis, aproximadamente 2.100 padecían AR y aproximadamente 1.050 padecían dolores post-quirúrgicos. Más de 8.500 pacientes recibieron una dosis diaria total de Celebrex de 200 mg (100 mg 2 veces al día o 200 mg única toma diaria) o más, incluidos más de 400 pacientes tratados con 800 mg (400 mg 2 veces al día). Aproximadamente 3.900 pacientes recibieron Celebrex a estas dosis durante 6 meses o más; LLD_Arg_USPIv18_29Jun2018_v1

PFIZER S.R.L.
C/ Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2019-109717345-APN-DGA#ANMAT

aproximadamente 2.300 de estos pacientes siguieron su tratamiento durante 1 año o más y 124 de estos pacientes lo continuaron durante 2 años o más.

Reacciones adversas que se observaron en los ensayos controlados

En la Tabla 3 se describen las reacciones adversas, independientemente de la causalidad, que se observaron en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron Celebrex en 12 estudios controlados realizados con pacientes con OA y AR en los cuales se incluyó un grupo de placebo y/o un grupo de control positivo.

Tabla 3 Reacciones adversas que se observaron en 2% de los pacientes tratados con Celebrex

	Celebrex (100-200 mg 2 veces/día) y (200 mg única toma diaria)	Placebo	Naproxeno (500 mg 2 veces/día)	Diclofenac (75 mg 2 veces/día)	Ibuprofeno (800 mg 3 veces/día)
	(N=4146)	(N=1864)	(N=1366)	(N=387)	(N=345)
Gastrointestinales					
Dolor abdominal	4,1%	2,8%	7,7%	9,0%	9,0%
Diarrea	5,6%	3,8%	5,3%	9,3%	5,8%
Dispepsia	8,8%	6,2%	12,2%	10,9%	12,8%
Flatulencia	2,2%	1,0%	3,6%	4,1%	3,5%
Náuseas	3,5%	4,2%	6,0%	3,4%	6,7%
Cuerpo como un todo					
Dolor de espalda	2,8%	3,6%	2,2%	2,6%	0,9%
Edema periférico	2,1%	1,1%	2,1%	1,0%	3,5%
Lesiones accidentales	2,9%	2,3%	3,0%	2,6%	3,2%
Sistema nervioso central y periférico					
Mareos	2,0%	1,7%	2,6%	1,3%	2,3%
Cefaleas	15,8%	20,2%	14,5%	15,5%	15,4%
Psiquiátricas					
Insomnio	2,3%	2,3%	2,9%	1,3%	1,4%
Respiratorias					
Faringitis	2,3%	1,1%	1,7%	1,6%	2,6%
Rinitis	2,0%	1,3%	2,4%	2,3%	0,6%
Sinusitis	5,0%	4,3%	4,0%	5,4%	5,8%
Infecciones del tracto respiratorio superior	8,1%	6,7%	9,9%	9,8%	9,9%
Cutáneas					
Erupción	2,2%	2,1%	2,1%	1,3%	1,2%

En los ensayos controlados contra placebo o con control activo, el índice de abandono del tratamiento a causa de las reacciones adversas fue del 7,1% en los pacientes del grupo Celebrex y del 6,1% en el grupo placebo.
LLD_Arg_USPIv18_29Jun2018_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Aprobada Legal

IF-2019-109717545-APN-DGA#ANMAT

Entre las razones más comunes para la interrupción del tratamiento a causa de las reacciones adversas en los grupos de tratamiento con Celebex, se encuentran la dispepsia y el dolor abdominal (mencionados como razones para la interrupción en el 0,8% y el 0,7%, respectivamente, de los pacientes de los grupos de Celebex). Entre los pacientes que tomaron placebo, hubo un 0,6% de casos de interrupción a causa de dispepsia y un 0,6% de casos debido a dolor abdominal.

Las siguientes reacciones adversas se observaron en 0,1-1,9% de los pacientes, independientemente de la causalidad. Celebex (100-200 mg 2 veces al día o 200 mg única toma diaria):

Gastrointestinales

Constipación, diverticulitis, disfagia, eructos, esofagitis, gastritis, gastroenteritis, reflujo gastroesofágico, hemorroides, hernia hiatal, melena, boca seca, estomatitis, trastornos dentales, vómitos.

Cardiovasculares

Hipertensión agravada, angina de pecho, enfermedad coronaria arterial, infarto de miocardio.

Generales

Hipersensibilidad, reacción alérgica, astenia, dolor de pecho, quiste no especificado, edema generalizado, edema facial, fatiga, fiebre, acaloramiento, síntomas gripales, dolor, dolor periférico.

Patologías asociadas con alteración de los mecanismos de defensa

Herpes simple, herpes zoster, infección bacteriana, infección fúngica, infección del tejido blando, infección viral, moniliasis, moniliasis genital, otitis media.

Sistema Nervioso Central y periférico

Calambres en las extremidades, hipertonía, hipoestesia, migraña, neuralgia, neuropatía, parestesia, vértigo.

Reproducción femenina

Fibroadenosis mamaria, neoplasma mamario, dolor mamario, dismenorrea, trastornos menstruales, hemorragia vaginal, vaginitis.

Reproducción masculina

Trastornos prostáticos.

Audición y vestibular

Sordera, audición anormal, dolor de oídos, tinnitus.

Frecuencia y ritmo cardíaco

Palpitaciones, taquicardia.

Hígado y sistema biliar

Aumento en los niveles de enzimas hepáticas (incluye aumento de SGOT y aumento en los niveles de SGPT).

Metabólicos y nutricionales

Aumento del BUN, aumento de la CPK, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipopotasemia, aumento del NPN, aumento de la creatinina, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de peso.

Musculoesqueléticos

Artralgia, artrosis, trastornos óseos, fractura accidental, mialgia, rigidez de cuello, sinovitis, tendinitis.

Plaquetas (hemorragia o coagulación)

Equimosis, epistaxis, trombocitopenia.

Psiquiátricos

LLD_Arg_USPIv18_29Jun2018_v1



PFIZER S.R.L.

Verónica Paula Simandi
D.D. Directora Técnica
Apoderada Legal
IF-2019-109717245-APN-DGA#ANMAT

Anorexia, ansiedad, aumento del apetito, depresión, nerviosismo, somnolencia.

Hematológicos

Anemia.

Respiratorios

Bronquitis, broncoespasmo, broncoespasmo agravado, tos, disnea, laringitis, neumonía.

Piel y anexos

Alopecia, dermatitis, trastornos en las uñas, reacciones de fotosensibilidad, prurito, erupción eritematosa, erupción maculopapular, trastornos cutáneos, sequedad cutánea, aumento de la sudoración, urticaria.

Trastornos en el sitio de aplicación

Celulitis, dermatitis por contacto, reacción en el sitio de la inyección, nódulo cutáneo.

Sentidos especiales

Alteración del gusto.

Sistema urinario

Albuminuria, cistitis, disuria, hematuria, frecuencia de micción, cálculos renales, incontinencia urinaria, infección del tracto urinario.

Visión

Visión borrosa, cataratas, conjuntivitis, dolor ocular, glaucoma.

Datos de seguridad del estudio "CLASS"

Los resultados de este estudio a 9 meses, mostraron que la incidencia de disminución clínicamente significativa de los valores de hemoglobina ($>2\text{g/dl}$) fue más baja en pacientes tratados con Celebrex, que en el grupo de pacientes tratados tanto con ibuprofeno como con diclofenac. Esta incidencia se mantuvo independientemente del uso con aspirina.

Respecto a los eventos cardiovasculares tromboembólicos, no se registraron diferencias entre los 3 grupos de tratamiento.

Las siguientes reacciones adversas adicionales de la Tabla 4 se reportaron con índices de incidencia mayores que el placebo en estudios a largo plazo sobre prevención de pólipos con duración de hasta 3 años y dosis diarias de 400 mg hasta 800 mg (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS; Seguridad cardiovascular – Estudios a largo plazo en pacientes con pólipos adenomatosos esporádicos). Las reacciones adversas se listan por clase de sistema orgánico y se ordenan por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuente ($\geq 10\%$), frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), infrecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$).

LLD_Arg_USPIv18_29Jun2018_v1



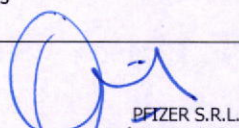
PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

IF-2019-109717345-APN-DGA#ANMAT

Tabla 4: Reacciones adversas que se observaron en estudios sobre prevención de pólipos con duración de hasta 3 años y dosis diarias de 400 mg hasta 800 mg

Clase de sistema orgánico Frecuencia	Reacción farmacológica adversa
Infecciones e infestaciones Frecuente	Infección ótica, infección micótica**
Infrecuente	Infección por <i>Helicobacter</i> , herpes zoster, erisipela, infección de herida, gingivitis, laberintitis, infección bacteriana
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas Infrecuente	Lipoma
Trastornos psiquiátricos Infrecuente	Trastornos del sueño
Trastornos del sistema nervioso Infrecuente	Infarto cerebral
Trastornos oculares Infrecuente	Hemorragia conjuntival, opacidad vítrea
Trastornos óticos y laberínticos Infrecuente	Hipoacusia
Trastornos cardíacos Frecuente Infrecuente	Infarto miocárdico, angina de pecho Angina inestable, insuficiencia valvular aórtica, aterosclerosis coronaria, bradicardia sinusal, hipertrofia ventricular
Trastornos vasculares Muy Frecuente Infrecuente	Hipertensión Trombosis venosa profunda, hematoma
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales Frecuente Infrecuente	Disnea Disfonía
Trastornos gastrointestinales Muy Frecuente Frecuente Infrecuente	Diarrea Error! Marcador no definido. Vómitos*, disfagia, síndrome de intestino irritable, enfermedad por reflujo gastroesofágico, náuseas, divertículos Hemorragia hemorroidal, evacuaciones intestinales frecuentes, ulceración bucal, estomatitis
Trastornos hepatobiliares Frecuente	Elevación de las enzimas hepáticas (incluye aumento de la alanina aminotransferasa y aumento de la aspartato aminotransferasa)*
Trastornos de piel y tejido subcutáneo Infrecuente	Dermatitis alérgica
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo Frecuente Infrecuente	Espasmo muscular Quiste sinovial
Trastornos renales y urinarios Frecuente Infrecuente	Nefrolitiasis Nicturia

LLD_Arg_USPIv18_29Jun2018_v1


Pfizer S.R.L.
 Verónica Paula Simunich
 Directora Técnica
 Apoderada Legal

IE-2019-109717245-APN-DGA#ANMAT

Clase de sistema orgánico	Reacción farmacológica adversa
Frecuencia	
Trastornos mamarios y del sistema reproductor	
Frecuente	
Infrecuente	Hemorragia vaginal, prostatitis, hiperplasia prostática benigna, quiste ovárico, síntomas menopáusicos, turgencia mamaria, dismenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	
Infrecuente	Edema
Pruebas de laboratorio	
Frecuente	Aumento de la creatinemia, aumento de antígeno prostático específico, aumento de peso
Infrecuente	Aumento de potasio sanguíneo, aumento de sodio sanguíneo, descenso de testosterona sanguínea, descenso de hematocrito, aumento de hemoglobina
Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos	
Infrecuente	Fractura de pie, fractura de extremidad inferior, fractura, epicondilitis, rotura tendinosa.

* La hipertensión, vómitos, diarrea y la elevación de las enzimas hepáticas se incluyen en la Tabla 2 porque se reportaron con mayor frecuencia en estos estudios, que duraron 3 años, en comparación con la Tabla 1 que incluye reacciones adversas de estudios de 12 semanas de duración.

** Las infecciones micóticas fueron principalmente no sistémicas.

Farmacovigilancia Post-comercialización:

A continuación se proporcionan las reacciones identificadas en la experiencia post-comercialización. Aunque éstas se identificaron como reacciones a partir de los informes post-comercialización, se consultaron los datos del estudio para estimar la frecuencia. Al igual que anteriormente, las frecuencias se basan en un grupo de estudios que representan exposición de más de 38.102 pacientes. Las frecuencias se definen como: muy frecuente ($\geq 10\%$), frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), poco frecuente ($\geq 0,1\%$ and $< 1\%$), rara ($\geq 0,01\%$ and $< 0,1\%$), muy rara ($< 0,01\%$), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema inmune Muy raro: reacción anafiláctica.

Trastornos psiquiátricos: Raro: alucinaciones.

Trastornos del Sistema Nervioso: Muy raro: hemorragia cerebral, meningitis aséptica, ageusia, anosmia.

Trastornos oculares: Poco frecuente: conjuntivitis.

Vasculares: Muy raro: vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Raro: embolismo pulmonar, neumonitis.

Gastrointestinales: Raro: hemorragia gastrointestinal.

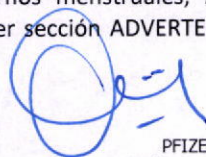
Hepato-biliares: Raro: hepatitis; *Muy raro:* insuficiencia hepática, hepatitis fulminante, necrosis hepática (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-Efectos hepáticos), colestasis, hepatitis colestática, ictericia.

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo: Raro: reacción de fotosensibilidad; *Muy raro:* síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólisis tóxica epidérmica, reacción secundaria a la droga con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantémica aguda generalizada (AGEP), dermatitis exfoliativa.

Trastornos renales y urinarios: Raro: insuficiencia renal aguda (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-Efectos renales), hiponatremia; *Muy raro:* nefritis túbulo intersticial, síndrome nefrótico, glomerulonefritis de lesiones mínimas.

Reproducción femenina y trastornos mamarios: Raro: trastornos menstruales; *Frecuencia desconocida[†]:* infertilidad femenina (disminución de la fertilidad femenina) (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad).

LLD_Arg_USPIv18_29Jun2018_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apostada Legal

IF-2019-109717545-APN-DGA#ANMAT

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: Poco frecuente: dolor de pecho.

† Las mujeres que pretendían quedar embarazadas se excluyeron de todos los estudios, por lo tanto la consulta de la base de datos del estudio para la frecuencia de este evento no era razonable.

SOBREDOSIFICACION

Los síntomas después de una sobredosis aguda de AINE se han limitado típicamente a letargo, somnolencia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico, que han sido generalmente reversibles con el cuidado de apoyo. Se ha producido sangrado gastrointestinal. La hipertensión, la insuficiencia renal aguda, la depresión respiratoria y el coma han ocurrido, pero eran raros (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

No se informaron sobredosis de Celebex durante los ensayos clínicos. Las dosis hasta 2400 mg/día durante un máximo de 10 días en 12 pacientes no produjeron toxicidad grave. No hay información disponible sobre la eliminación de celecoxib por hemodiálisis, pero basándose en su alto grado de unión a proteínas plasmáticas (> 97%) es poco probable que la diálisis sea útil en la sobredosis.

Administre a los pacientes atención sintomática y de apoyo después de una sobredosis de AINE. No hay antídotos específicos. Considere emesis y/o carbón activado (60 a 100 gramos en adultos, 1 a 2 gramos por kg de peso corporal en pacientes pediátricos) y/o catártico osmótico en pacientes sintomáticos vistos dentro de las cuatro horas de ingestión o en pacientes con una sobredosis grande (5 a 10 veces la dosis recomendada). La diuresis forzada, la alcalinización de la orina, la hemodiálisis o la hemoperfusión pueden no ser útiles debido a la alta unión a proteínas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 4962 6666/2247

Hospital A. Posadas: 4654 6648/4658 7777

PRESENTACION

Envases que contienen 20 cápsulas.

CONSERVACION

Conservar en lugar seco a temperatura ambiente de 25°C (rango permitido 15°C y 30°C).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.746

Pais de Procedencia: Puerto Rico

Elaborado por: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Puerto Rico, Estados Unidos.

Importado y acondicionado por: PFIZER S.R.L., Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica.

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 29/Jun/2018

LLD_Arg_USPIv18_29Jun2018_v1



PFIZER S.R.L.

IF-2019-109717545-APN-DGA#ANMAT

Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-66206153 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.13 14:06:09 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.13 14:05:05 -03:00