



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

11700

BUENOS AIRES,

20 OCT. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011232-16-3 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 CELEBEX / CELECOXIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, CELECOXIB 200,00 mg, aprobada por Certificado N° 47.746.

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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

A



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

11700

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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada CELEBREX / CELECOXIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, CELECOXIB 200,00 mg, aprobada por Certificado N° 47.746 y Disposición N° 1077/99 propiedad de la firma PFIZER S.R.L., cuyos textos constan de fojas 191 a 250.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1077/99 los prospectos autorizados por las fojas 191 a 210, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

A



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 11700

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.746 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011232-16-3

DISPOSICIÓN N°

Jfs

11700


Dr. ROBERTO LEGE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**11700** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.746 y, de acuerdo a lo solicitado por la firma PFIZER S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CELEBEX / CELECOXIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, CELECOXIB 200,00 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1077/99.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000918-99-3.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 0043/15.	Prospectos de fs. 191 a 250, corresponde desglosar de fs. 191 a 210.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

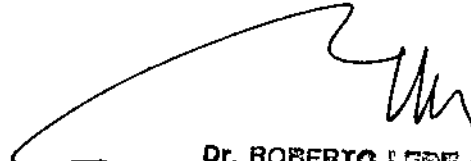
a la firma PFIZER S.R.L., Titular del Certificado de Autorización N° 47.746
en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de. **20 OCT. 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-011232-16-3

DISPOSICIÓN N°

11700

Jfs


Dr. ROBERTO LODE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



20 OCT. 2016

PROYECTO DE PROSPECTO

CELEBEX
CELECOXIB
Cápsulas

Venta bajo receta

Industria Norteamericana

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
- 2) Para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoidea en pacientes adultos
- 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 es una droga antiinflamatoria no esteroide que presenta actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética en modelos animales. 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).

Farmacocinética

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



Efectos de los alimentos

Cuando las cápsulas de Celebrex 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 $C_{máx}$ y la ABC, que se cree que se debe a la baja solubilidad del medicamento en un medio acuoso.

La administración conjunta de Celebrex con antiácidos que contienen aluminio y magnesio resultó en la reducción de las concentraciones plasmáticas de celecoxib con una disminución del 37% en la $C_{máx}$ y del 10% en la ABC. Celebrex, 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 $C_{máx}$, $T_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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 espermatocele 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 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).

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 randomizados 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 Celebrix 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, Celebrix 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 Celebrix 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 Celebrix 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 Celebrix dentro del rango estudiado.

Aún no se ha establecido la correlación entre los hallazgos de los estudios endoscópicos y la incidencia relativa 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 Celebrix 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 Celebrix, 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 Celebrix 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 Celebrix comparado con el grupo ibuprofeno y diclofenac no fue estadísticamente significativa. El tiempo promedio de administración de Celebrix 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 Celebrix 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.

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.

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

Debido a que los riesgos cardiovasculares de celecoxib pueden aumentar con la dosis y duración de exposición, se deberá usar la duración más corta posible de tratamiento y la dosis diaria efectiva más baja.

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 demostrada (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 ácido acetilsalicílico (aspirina) u otros AINEs.
- 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).
- Que hubieran manifestado reacciones de tipo alérgico a las sulfonamidas.
- Con enfermedad cardíaca establecida y/o enfermedad cerebrovascular.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Eventos trombóticos cardiovasculares

LLD_Arg_USPI_19May2016_v1.0

Prízer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



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 tromboticos 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 tromboticos CV sea similar para todos los AINEs. El aumento relativo de eventos tromboticos 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 tromboticos CV graves a causa de su tasa basal mayor. Algunos estudios de observación encontraron que este mayor riesgo de eventos tromboticos CV graves comenzó ya en las primeras semanas de tratamiento. El aumento de riesgo trombotico CV se ha observado en dosis más altas de manera más consistente.

En el ensayo APC (Prevención de Adenoma con Celecoxib), la razón de peligro para el criterio de valoración compuesto de muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular fue 3,4 (95% CI 1,4-8,5) para Celebex 400 mg dos veces al día y 2,8 (95% CI 1,1 - 7,2) con Celebex 200 mg dos veces al día comparado con placebo. Las tasas acumuladas para este criterio de valoración compuesto a lo largo de 3 años fueron 3,0% (20/671 participantes) y 2,5% (17/685 participantes), respectivamente, comparado con 0,9% (6/679 participantes) con tratamiento con placebo. Los aumentos en ambos grupos de dosis de celecoxib frente a los pacientes tratados con placebo se debieron principalmente a un aumento en la incidencia de infarto de miocardio.

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 tromboticos 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 re-infarto, 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 tromboticos 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.
- 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.

Reacciones Serias de la Piel

LLD_Arg_USPI_19May2016_v1.0

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



Reacciones serias de la piel, algunas de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica, han sido muy raramente reportadas en asociación con el uso de celecoxib. Los pacientes parecen estar en mayor riesgo de estos eventos al inicio del curso de la terapia: en la mayoría de los casos el inicio del evento ocurre dentro del primer mes de tratamiento. Celebrex se deberá discontinuar en la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de la mucosa, o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Enfermedad renal avanzada

No se dispone de información sobre el uso de Celebrex por parte de pacientes con enfermedad renal avanzada. Por lo tanto, el tratamiento con Celebrex no está recomendado en estos pacientes. En caso de tener que comenzar el tratamiento con Celebrex 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 Celebrex 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 Celebrex en pacientes con alteraciones severas de la función renal.

Efectos hepáticos

Rara vez se han reportado casos de reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia y hepatitis fulminante, necrosis hepática e insuficiencia hepática (algunos con resultado fatal) con el uso de AINEs, inclusive con Celebrex. En los ensayos clínicos controlados realizados con Celebrex, la incidencia de elevaciones límites de las pruebas de función hepática fue del 6% para Celebrex y del 5% para el placebo y aproximadamente el 0,2% de los pacientes del grupo Celebrex y del 0,3% de los pacientes del grupo placebo tuvieron elevaciones notables en los niveles de SGOT y SGPT.

Los pacientes con síntomas y/o signos que sugieran una disfunción hepática o que hubieran tenido alguna anomalía en los resultados del hepatograma deberán ser sometidos a un monitoreo exhaustivo para detectar el desarrollo de una reacción hepática más severa durante el tratamiento con Celebrex. Si se desarrollan signos o síntomas consistentes con enfermedad hepática, o si se producen manifestaciones sistémicas (por ej.: eosinofilia, rash, etc.) deberá suspenderse la administración de Celebrex.

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.

Efectos renales

Los AINES, incluido celecoxib, pueden causar toxicidad renal. La administración prolongada de AINES ha provocado necrosis papilar renal y otras lesiones renales. También se han registrado casos de toxicidad renal en pacientes cuyas prostaglandinas renales cumplen una función de compensación en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes la administración de un antiinflamatorio no esteroide puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas y, secundariamente, en el flujo sanguíneo renal lo cual puede precipitar una manifiesta descompensación renal. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir este tipo de reacciones son aquéllos con disfunción renal, insuficiencia cardíaca, los que toman diuréticos e inhibidores de la ECA y los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben vigilarse con cuidado cuando reciben tratamiento con celecoxib.

Con la suspensión del tratamiento con AINES el paciente suele recuperar el estado que tenía antes del tratamiento. Los ensayos clínicos realizados con Celebrex han demostrado efectos renales similares a los que se observaron con el AINE utilizado como comparador.

Se deberá tener precaución cuando se comience el tratamiento con Celebrex en pacientes con una deshidratación considerable. Es recomendable rehidratar a los pacientes antes de comenzar el

Prizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



tratamiento con Celebrex. Asimismo, se recomienda tener precaución en los pacientes con enfermedad renal preexistente.

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 comórbidas 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 colaboración de investigadores de Coxib y AINE tradicional sobre ensayos aleatorios controlados demostró un aumento de aproximadamente el doble de las hospitalizaciones debidas a falla cardíaca en pacientes tratados selectivamente con COX-2 y pacientes tratados con AINE no selectivamente, en comparación con los pacientes tratados con placebo. En un estudio hecho por el Registro Nacional Danés (Danish National Registry) con insuficiencia cardíaca, el uso de AINE aumentaba el riesgo de IM, hospitalización debido a insuficiencia cardíaca y muerte.

Además se ha observado retención de líquido y edema en algunos pacientes que toman AINE. El uso de celecoxib puede amortiguar los efectos CV de varios agentes terapéuticos que se usan para tratar estas afecciones médicas (p. ej., diuréticos, inhibidores de la ECA o bloqueadores del receptor de angiotensina (ver Interacciones Medicamentosas).

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.

Debe evitarse el uso de Celebrex en pacientes con insuficiencia cardíaca grave a menos que se espere que los beneficios superen los riesgos de causar un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Si se usa Celebrex en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, deberán estar controlados para detectar signos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

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 AINES, incluidos el celecoxib, deben usarse con cuidado

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



en pacientes con hipertensión. La presión sanguínea debe vigilarse de cerca al inicio del tratamiento con celecoxib y durante todo el curso terapéutico. La incidencia de hipertensión arterial en pacientes tratados con Celebrex, ibuprofeno y diclofenac fue de 2,4 %, 4,2% y 2,5%, respectivamente.

Inflamación

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

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.

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 Celebrex 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 Celebrex 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 Celebrex.

Warfarina: La actividad anticoagulante debe ser controlada, particularmente en los primeros días, luego de iniciar o cambiar el tratamiento con Celebrex 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 esteroides (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.

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.

Embarazo

Efectos teratogénicos: Celecoxib a dosis orales ≥ 150 mg/kg/día en conejos (aproximadamente 2 veces la exposición humana a 200 mg dos veces al día según el ABC₀₋₂₄), causó una mayor incidencia de defectos del tabique interventricular, un evento raro; alteraciones fetales, tales como, costillas fusionadas, esternebras fusionadas y esternebras malformadas durante la organogénesis. Se observó un aumento dependiente de la dosis en la incidencia de hernias diafragmáticas en ratas a dosis orales ≥ 30 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la exposición humana en base al ABC₀₋₂₄ a 200 mg dos veces al día) durante la organogénesis. No se han realizado estudios con mujeres embarazadas. Celebrex sólo deberá utilizarse durante el embarazo cuando el potencial beneficio justifique los potenciales riesgos para el feto.

Efectos no teratogénicos: La inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría perjudicar el embarazo. Los datos recabados en estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto espontáneo tras el uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas a inicios del embarazo. En pruebas con animales se ha demostrado que el suministro de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas resulta en un aumento de la pérdida pre y post implantación.

Celecoxib produjo pérdidas pre-implantación y post-implantación y una reducción en la sobrevivencia embrionaria/fetal en las ratas a las que se le administraron dosis orales ≥ 50 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la exposición humana basada en el ABC₀₋₂₄ a 200 mg dos veces al día). Estas son alteraciones de esperar debido a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas y no como resultado de la alteración permanente de la función reproductiva de las hembras como tampoco son de esperar a niveles clínicos de exposición. No se han realizado estudios para evaluar el efecto de celecoxib sobre el cierre del conducto arterioso en seres humanos. Por lo tanto, deberá evitarse el uso de Celebrex durante el tercer trimestre del embarazo.

Trabajo de parto y parto

Celecoxib no demostró demorar el trabajo de parto o el parto a dosis orales totales de hasta 100 mg/kg/día en ratas (aproximadamente 7 veces la exposición humana en base al ABC₀₋₂₄ a 200 mg dos veces al día). Se desconocen los efectos de Celebrex sobre el trabajo de parto y sobre el parto en las 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 a 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 posea para la madre.

Uso pediátrico

No se han evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

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.

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; 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 1 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 1
Reacciones adversas que se observaron en $\geq 2\%$ 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%



	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)
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					
Rash	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. Entre las razones más comunes para la interrupción del tratamiento a causa de las reacciones adversas en los grupos de tratamiento con Celebrex, 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 Celebrex). 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.

Celebrex (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.

LLD_Arg_USPI_19May2016_v1.0

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



Cardiovasculares: Hipertensión agravada, angina de pecho, enfermedad coronaria, 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, hipertonia, 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, hipocalcemia, 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: 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, rash eritematoso, rash máculopapular, 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 (>2g/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 2 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 $< 1\%$).



Tabla 2

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
Neoplasmas 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



Clase de sistema orgánico Frecuencia	Reacción farmacológica adversa
Trastornos gastrointestinales Muy Frecuente Frecuente Infrecuente	Diarrea* 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 del 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
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 Infrecuente	Aumento de la creatininemia, aumento de antígeno prostático específico, aumento de peso 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).

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

En casos de sobredosis con un AINE, los pacientes deberán ser tratados mediante cuidados sintomáticos y de sostén. No hay antídotos específicos. No se dispone de información sobre la eliminación de celecoxib mediante hemodiálisis pero en base a su alto grado de unión a las proteínas plasmáticas (~97%) es improbable que la diálisis sea de utilidad en los casos de sobredosis. Se pueden indicar emesis y/o carbón activado (60 a 100 g en pacientes adultos, 1 a 2 g/kg en pacientes pediátricos) y/o catarsis osmótica dentro de las 4 horas de ingestión con síntomas o después de una sobredosis importante. La diuresis forzada, la alcalinización de la orina, la hemodiálisis o la hemoperfusión pueden no resultar de utilidad debido al alto grado de unión a las 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

Elaborado por:

Pfizer Pharmaceuticals LLC
Puerto Rico, Estados Unidos.

Importado y acondicionado por:

PFIZER S.R.L.
Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires.
Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 19/May/2016

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