

Nº Ref.:MT598801/14

GZR/DVM/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 22636/14

Santiago, 3 de noviembre de 2014

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Ana María Karachon Carrillo, Responsable Técnico y D. Carlos Eduardo Murillo Medina, Representante Legal de Pfizer Chile S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT598801, de fecha de 6 de octubre de 2014, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico CELEBRA CÁPSULAS 200 mg (CELECOXIB), Registro Sanitario Nº F-20903/14;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 6 de octubre de 2014, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-20903/14 del producto farmacéutico CELEBRA CÁPSULAS 200 mg (CELECOXIB).

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2014100601753696, emitido por Tesorería General de la República con fecha 6 de octubre de 2014; y

TENIENDO PRESENTE: lo dispuesto de los artículos 94º y 102º del Código Sanitario, del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b) del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1º, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORIZÁSE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **CELEBRA CÁPSULAS 200 mg (CELECOXIB)**, registro sanitario Nº F-20903/14, concedido a Pfizer Chile S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

JEFA SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

DRA. Q.F. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ
JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UCD



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA CÁPSULAS 200 mg

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

CELEBRA

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de 200 mg contiene 200 mg de celecoxib.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de gelatina dura para uso oral.

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**4.1. Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento sintomático de la osteoartritis (OA) <1> y de la artritis reumatoide (AR) <2>.

Alivio de los signos y síntomas de la espondilitis anquilosante (EA) <51,52>.

Manejo del dolor agudo <3>.

Tratamiento de la dismenorrea primaria <4>.

4.2. Posología y método de administración

Celecoxib cápsulas, a dosis hasta de 200 mg dos veces al día se pueden ingerir con o sin los alimentos <30>.

Debido a que los riesgos cardiovasculares de celecoxib pueden aumentar con la dosis y la duración de la exposición, se deberá usar la duración más corta posible y la dosis diaria efectiva más baja <45>.

Adultos

Tratamiento sintomático de la osteoartritis (OA): La dosis recomendada de celecoxib es de 200 mg administrados como una dosis única ~~ó 100 mg dos veces al día~~ **ó 100 mg dos veces al día <1>**.

Tratamiento sintomático de la artritis reumatoide (AR): La dosis recomendada de celecoxib es de ~~400 ó~~ **100 ó** 200 mg dos veces por día <2>.

Espondilitis anquilosante (EA): La dosis recomendada de celecoxib es de 200 mg administrada como una dosis única ~~ó 100 mg dos veces al día~~ **ó 100 mg dos veces al día**. Si no observa mejoría después de 6 semanas, se puede administrar una dosis de 400 mg al día <51,52>. Si tampoco se observa mejoría con esta dosis, después de 6 semanas, debe buscarse un tratamiento alternativo.

Manejo del dolor agudo: La dosis recomendada de celecoxib es de 400 mg, inicialmente, seguida por una dosis adicional de 200 mg, si se necesita en el primer día <3>. En días subsecuentes, la dosis recomendada es de 200 mg dos veces al día, según sea necesario <3>.

Tratamiento de la dismenorrea primaria: La dosis recomendada de celecoxib es de 400 mg, inicialmente, seguida por una dosis adicional de 200 mg, si se necesita en el primer día <38,39>. En días subsecuentes, la dosis recomendada es de 200 mg dos veces al día, según sea necesario <38,39>.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA MODIFICACIONES
04 NOV. 2014
N° Ref.: MT598801/14
N° Registro: F-20903/14
Fecha de Emisión: 04/11/2014

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELEBRA CÁPSULAS 200 mg

Adultos mayores: Generalmente no es necesario hacer un ajuste en la dosis. Sin embargo, para los pacientes mayores con un peso menor a 50 kg, se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis recomendada más baja.

Para los pacientes con dificultad para deglutir las cápsulas, el contenido de una cápsula de celecoxib puede añadirse a una papilla de manzana, papilla de arroz, o a yogurt o a una papilla de plátano. Para hacer esto, es necesario vaciar con cuidado el contenido completo de la cápsula en una cucharadita de papilla de manzana, papilla de arroz, yogurt o plátano molido frío o a temperatura ambiente y debe ingerirse de inmediato con agua. El contenido de la cápsula mezclado con papilla de manzana, papilla de arroz o yogurt es estable hasta por 6 horas en refrigeración (2-8° C/ 35-45° F) <75>. El contenido de la cápsula mezclado en la papilla de plátano no debe refrigerarse y debe ingerirse de inmediato.

Insuficiencia hepática: No es necesario hacer un ajuste a la dosis en pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh Clase A). Iniciar celecoxib con la ~~menor mitad~~ **menor** de la dosis recomendada en pacientes con artritis o dolor y con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). <104>

Los pacientes con deterioro hepático severo (Child-Pugh Clase C) no han sido estudiados (Ver la Sección 4.4; *Efectos hepáticos*).

Insuficiencia renal: Se dispone de información limitada en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, por lo que estos pacientes deben ser tratados con precaución. No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal severa. (Ver la Sección 4.4; Efectos renales).

Niños: No está indicado el uso de celecoxib en niños.

Metabolizadores lentos: Dosis de 400 mg dos veces al día, en metabolizadores lentos por el citocromo CYP2C9 pueden resultar en la exposición a dosis de celecoxib que son más altas que esas para las cuales la seguridad ha sido estudiada a riesgo de presentar reacciones adversas dosis-dependientes, se debe de considerar el uso de la mitad de dosis recomendada. <54> (Vea la Sección 4.5, Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción y 5.2, Metabolismo).

Coadministración con fluconazol: Celecoxib debe iniciarse con la ~~mitad de la~~ dosis ~~menor~~ **menor** recomendada en pacientes que estén recibiendo fluconazol, un inhibidor del CYP2C9. Se recomienda tener precaución al coadministrar celecoxib con otros inhibidores del CYP2C9. (Ver la Sección 4.5; Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción) <104>

4.3. Contraindicaciones

Celecoxib está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a celecoxib o a cualquier otro ingrediente del producto;

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA CÁPSULAS 200 mg

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a las sulfonamidas ~~u otros AINEs~~;
- Pacientes que han presentado asma, urticaria o reacciones tipo alérgicas después de tomar ácido acetilsalicílico (ASA «aspirina») o u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo otros inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).
- Tratamiento del dolor peri-quirúrgico en la cirugía de injerto de bypass arterial coronario~~46~~. (Ver la Sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales para su uso)
- El uso de estos medicamentos está contraindicado en pacientes que padezcan enfermedad isquémica cardíaca, hayan presentado un accidente isquémico cerebral o tengan insuficiencia cardíaca de grado II a IV.
- Ulceración péptica activa o hemorragia gastrointestinal.
- En el embarazo y en mujeres con potencial para concebir, salvo que utilicen un método efectivo de contracepción. Se ha demostrado que celecoxib causa malformaciones en especies animales. El riesgo potencial en humanos durante el embarazo es desconocido, pero no puede excluirse.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Disfunción hepática grave (albumina sérica < 25 g/L o Child-Pugh ≥ 10).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso

Efectos cardiovasculares:

Eventos trombóticos cardiovasculares: Celecoxib puede provocar un mayor riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares (CV), infarto del miocardio (IM) y accidente vascular cerebral, que pueden ser fatales. Todos los AINEs pueden tener un riesgo similar. El riesgo puede incrementarse con la dosis, la duración de uso y los factores de riesgo cardiovascular basales ~~{75}~~. Los pacientes con antecedentes médicos de enfermedad cardiovascular conocida pueden estar en mayor riesgo. Al prescribir estos fármacos, los médicos deben tener especial precaución si los pacientes presentan factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus, si son fumadores o presentan enfermedad arterial periférica. Para minimizar el riesgo potencial de un accidente cardiovascular adverso en pacientes tratados con celecoxib, se deberá utilizar la dosis mínima efectiva con la que se obtengan efectos beneficiosos y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Los médicos y los pacientes deben permanecer alertas en cuanto al desarrollo de dichos eventos, inclusive en ausencia de síntomas cardiovasculares previos. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y ~~o~~ síntomas de toxicidad cardiovascular seria y los pasos a tomar si esta ocurre~~45~~. (Ver la Sección 5.1 Propiedades Farmacodinámicas).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA CÁPSULAS 200 mg

La necesidad de continuar el tratamiento debe ser evaluada periódicamente.

Dos grandes estudios clínicos, controlados de otro AINE selectivo de la COX-2 para el tratamiento del dolor en los primeros 10-14 días posteriores a una cirugía CABG, encontraron una mayor incidencia de infarto del miocardio y de accidente vascular cerebral<46>. (Ver la Sección 4.3: Contraindicaciones)

Celecoxib no es un sustituto del ácido acetilsalicílico para profilaxis de las enfermedades tromboembólicas cardiovasculares debido a la ausencia de un efecto en la función plaquetaria. En virtud de que celecoxib no inhibe la agregación plaquetaria, no se deben discontinuar los tratamientos antiplaquetarios (por ejemplo, ácido acetilsalicílico) <45>.

Hipertensión: Al igual que con todos los AINEs, celecoxib puede provocar el inicio de hipertensión o empeorar la hipertensión preexistente; cualquiera de los dos casos puede contribuir a una mayor incidencia de accidentes cardiovasculares. Los AINEs, incluyendo celecoxib, deben usarse con precaución en pacientes con hipertensión. Debe vigilarse la presión arterial muy de cerca al iniciar y durante el curso del tratamiento con celecoxib <54,55>.

Retención de fluidos y edema: Al igual que con otros medicamentos que se sabe inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de fluidos y edema en algunos pacientes que toman celecoxib. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva preexistente o con hipertensión deben vigilarse muy de cerca. Celecoxib debe usarse con precaución en pacientes con una función cardíaca comprometida, edema preexistente u otras condiciones que predispongan a, o que se empeoran por, retención de fluidos, incluyendo aquellos que toman diuréticos o que de otra manera están en riesgo de hipovolemia.

Efectos gastrointestinales (GI)

En pacientes tratados con celecoxib han ocurrido perforaciones del tracto ~~gastrointestinal~~ **gastrointestinal (GI)** superior e inferior, úlceras o sangrado. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar este tipo de complicaciones GI con los AINEs son los adultos mayores, pacientes con enfermedad cardiovascular, pacientes que utilizan ácido acetilsalicílico concomitantemente, glucocorticoides u otros AINE, los pacientes que consumen alcohol o los pacientes con historia previa, o activa, de enfermedad, como úlcera o sangrado GI o condiciones inflamatorias. La mayoría de los reportes espontáneos de eventos ~~gastrointestinales~~ GI fatales han sido en personas de edad avanzada o en pacientes debilitados<7,104>.

El uso concomitante con Ácido Acetilsalicílico incluso a dosis bajas aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Efectos renales

Los AINEs, incluyendo celecoxib, pueden causar toxicidad renal<54>. Los estudios clínicos con celecoxib ~~han demostrado efectos renales~~ similares a los observados con AINEs comparadores<56,73>. Los pacientes en mayor riesgo de desarrollar toxicidad renal son

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELEBRA CÁPSULAS 200 mg

aquellos con una función renal alterada, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática y las personas de edad avanzada. Estos pacientes deben vigilarse cuidadosamente mientras reciben tratamiento con celecoxib<54>.

Se deben tener precauciones al iniciar un tratamiento en pacientes con deshidratación. Se recomienda, en primer lugar, rehidratar el paciente y luego comenzar con el tratamiento con celecoxib.

Enfermedad renal avanzada

La función renal debe vigilarse estrechamente en pacientes con enfermedad renal avanzada que reciben celecoxib<9>. (Ver la Sección 4.2: Posología y método de administración)

Reacciones anafilactoides

Al igual que con los AINEs en general, se han reportado reacciones anafilactoides en pacientes expuestos a celecoxib (Ver la Sección 4.3 Contraindicaciones)

Reacciones cutáneas serias

Muy rara vez se han reportado reacciones cutáneas serias, algunas de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de celecoxib. Los pacientes parecen estar en mayor riesgo de desarrollar estos eventos tempranamente durante el tratamiento: en la mayoría de los casos, el evento inicia en el primer mes de tratamiento. Celecoxib debe suspenderse a la primera aparición de exantema cutáneo, lesiones mucosales o de cualquier otro signo de hipersensibilidad<47>

Efectos hepáticos

No se han evaluado los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C). No se recomienda el uso de celecoxib en pacientes con insuficiencia hepática severa. Celecoxib debe usarse con precaución al tratar pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) y se debe iniciar con la ~~mitad de la dosis menor~~ **menor** recomendada<10>. (Ver la Sección 4.2: Posología y método de administración)

Se han reportado casos de reacciones hepáticas severas, incluyendo hepatitis fulminante (algunos con resultados fatales), necrosis hepática e, insuficiencia hepática (algunos con resultado fatal o con la necesidad de un trasplante de hígado) con celecoxib<75>. Entre los casos en los que se notificó cuándo se inició la reacción adversa, la mayoría de las reacciones hepáticas graves se desarrollaron en el primer mes tras el inicio del tratamiento con celecoxib.

Los pacientes con síntomas y/o signos de disfunción hepática o en quienes se reporten pruebas anormales de la función hepática, deben vigilarse estrechamente en cuanto a alguna evidencia del desarrollo de una reacción hepática más severa al estar bajo tratamiento con celecoxib<10>.

Uso con anticoagulantes ~~warfarina o agentes similares orales~~

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELEBRA CÁPSULAS 200 mg

La administración concomitante de AINE con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de sangrado y debe realizarse con precaución. Los anticoagulantes orales incluyen anticoagulantes orales tipo warfarina/coumarina y los anticoagulantes nuevos (p.ej., apixabán, dabigatrán y rivaroxabán).⁽¹⁰⁴⁾ En pacientes bajo tratamiento concurrente con warfarina o agentes similares, se han reportado eventos serios de sangrado, algunos de ellos fatales⁽²⁰⁾. Debido a que se han reportado incrementos en el tiempo de protrombina (INR), se debe vigilar la actividad ~~anticoagulante~~ anticoagulación/INR en pacientes que toman anticoagulantes tipo warfarina/coumarina después de iniciar el tratamiento con celecoxib o de cambiar la dosis⁽⁸⁾. (Vea la Sección 4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción). ⁽¹⁰⁴⁾

General

Al reducir la inflamación, celecoxib puede reducir la utilidad de los signos diagnósticos, como fiebre, para detectar infecciones⁽¹¹⁾.

Se debe evitar el uso concomitante de celecoxib y de un AINE que no sea aspirina^(53,54).

Inhibición de CYP 2D6

Celecoxib ha demostrado ser un inhibidor moderadamente potente de CYP2D6.⁽¹⁰³⁾ Para los medicamentos metabolizados por CYP2D6, puede ser necesario realizar una reducción de la dosis durante el inicio del tratamiento con celecoxib o un aumento de la dosis al finalizar el tratamiento con celecoxib (Vea la Sección 4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción).⁽¹⁰⁴⁾

4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

General

El metabolismo de celecoxib es mediado predominantemente a través del citocromo P450 (CYP) 2C9 en el hígado^(22,23). En los pacientes de quienes se sabe o se sospecha que son metabolizadores lentos del CYP2C9, de acuerdo a los antecedentes/experiencia previa con otros sustratos del CYP2C9, se debe administrar celecoxib con precaución ya que pueden tener niveles plasmáticos anormalmente altos debido a un clearance metabólico reducido. Es importante considerar el iniciar el tratamiento con la mitad de la menor dosis recomendada⁽⁵⁴⁾. (Ver las Secciones 4.2: Posología y método de administración y 5.2: Metabolismo)

La administración concomitante de celecoxib con inhibidores de CYP2C9 puede ~~llevar a aumentos~~ producir incrementos de las concentraciones plasmáticas de celecoxib. Por lo tanto, puede ser necesaria una reducción de la dosis de celecoxib cuando se coadministra con inhibidores de CYP2C9. ^(25, 100, 104)

La administración concomitante de celecoxib con inductores de CYP2C9 como la rifampicina, la carbamazepina y los bartibúricos puede llevar a disminuciones en las concentraciones plasmáticas de celecoxib. Por lo tanto, puede ser necesario un ~~aumento~~ incremento de la dosis de celecoxib cuando se coadministra con inductores de CYP2C9. ^(100, 101, 104)

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELEBRA CÁPSULAS 200 mg

Un estudio de farmacocinética clínica y estudios *in vitro* indican que celecoxib, aunque no es un sustrato, es un inhibidor del CYP2D6(24,103). Por lo tanto, existe el potencial de una interacción medicamentosa *in vivo* con medicamentos que son metabolizados por el CYP2D6.

Medicamento específico

Interacción de celecoxib con warfarina o agentes similares: (Ver la Sección 4.4; *Uso con warfarina o agentes similares anticoagulantes orales*).

Litio: En sujetos sanos, los niveles plasmáticos de litio aumentaron aproximadamente 17% en pacientes que recibieron litio junto con celecoxib(31). Los pacientes bajo tratamiento con litio deben ser estrechamente vigilados cuando se inicie o se suspenda el tratamiento con celecoxib.

Aspirina: Celecoxib no interfiere con el efecto antiplaquetario de la aspirina a dosis baja(36). (Ver la Sección 4.4; *Efectos gastrointestinales (GI)*). Debido a su falta de efectos plaquetarios, celecoxib no es un sustituto de la aspirina en el tratamiento profiláctico de la enfermedad cardiovascular.

~~*Antagonistas de la angiotensina II e inhibidores de la ECA:* La inhibición de las prostaglandinas puede disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) (27) y/o de los antagonistas de la angiotensina II(54,57). Debe considerarse esta interacción en los pacientes que toman celecoxib de manera concomitante con antagonistas de la angiotensina II y/o inhibidores de la ECA. Sin embargo, un estudio clínico con lisinopril no demostró una interacción farmacodinámica significativa con respecto a la presión arterial(26).~~ *Antihipertensivos, incluidos los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los antagonistas de la angiotensina II (también conocidos como bloqueadores del receptor de la angiotensina, BRA), los diuréticos y los betabloqueadores:* La inhibición de las prostaglandinas puede disminuir el efecto de los antihipertensivos, incluidos (los IECA), (27) y/o los BRA, (54,57), los diuréticos y los betabloqueadores.(104) Esta interacción debe tomarse en consideración en pacientes que toman celecoxib en forma concomitante con IECA o BRA, diuréticos y betabloqueadores.

La administración simultánea de AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de COX-2, junto con inhibidores de ECA, antagonistas de la angiotensina II o diuréticos en pacientes de edad avanzada, con función renal reducida (incluso aquellos que se encuentran bajo tratamiento con diuréticos) o con función renal comprometida, puede provocarles deterioro de la función renal, incluso posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos suelen ser reversibles(80,104). Por lo tanto, la administración concomitante de estos medicamentos debe realizarse con precaución. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe evaluarse la necesidad clínica de monitorear la función renal al comienzo del tratamiento concomitante y periódicamente con posterioridad.

Resultados del estudio de lisinopril: En un estudio clínico de 28 días en pacientes con hipertensión en etapas I y II controlada con lisinopril, la administración de celecoxib 200 mg dos veces al día no produjo ~~aumentos~~ **incrementos** de importancia clínica al compararlo con el tratamiento con placebo en la presión arterial sistólica ni en la diastólica diaria según lo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA CÁPSULAS 200 mg

determinado con un monitoreo de la presión arterial ambulatoria de 24 horas. Entre los pacientes a los cuales se les coadministró celecoxib 200 mg dos veces al día, en la última visita clínica, se consideró que el 48% no respondió al lisinopril (definida como presión arterial diastólica >90 mmHg o aumento de la presión arterial diastólica >10% en comparación con el valor basal), en comparación con el 27% de los pacientes a los que se coadministró placebo; esta diferencia tuvo importancia estadística. <26, 104>

Ciclosporina: Debido a su efecto en las prostaglandinas renales, los AINE pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad con ciclosporina. <104>

Fluconazol y ketoconazol: La administración concomitante de fluconazol, a dosis de 200 mg una vez al día, provocó un incremento del doble en la concentración plasmática de celecoxib. Este incremento se debe a la inhibición, por parte de fluconazol, del metabolismo de celecoxib a través del CYP450 2C9. La administración de celecoxib debe iniciarse con la ~~menor~~ menor dosis recomendada en pacientes que están recibiendo el inhibidor del CYP2C9, fluconazol <25,104> (Ver la Sección 4.2: Posología y método de administración). Ketoconazol, un inhibidor del CYP3A4, no demostró una inhibición clínicamente relevante en el metabolismo de celecoxib.

Dextrometorfán y metoprolol: La administración concomitante de celecoxib 200 mg dos veces al día provocó incrementos de 2,6 veces y 1,5 veces en las concentraciones plasmáticas de dextrometorfán y metoprolol (sustratos de CYP2D6), respectivamente <102, 103>. Estos incrementos se deben a la inhibición que el celecoxib produce en el metabolismo del sustrato de CYP2D6 a través de CYP2D6. Por lo tanto, puede ser necesario reducir la dosis de medicamentos como el sustrato de CYP2D6 cuando se inicia el tratamiento con celecoxib o aumentarla cuando se finaliza el tratamiento con celecoxib. (Vea la Sección 4.4, Uso con anticoagulantes orales) <103, 104>

Diuréticos: Estudios clínicos han demostrado que los AINEs, en algunos pacientes, pueden reducir el efecto natriurético de la furosemida y de las tiazidas mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandina renal.

Metotrexato: No se han observado interacciones farmacocinéticas y ni de importancia clínica en un estudio clínico entre celecoxib y metotrexato. <35>

Anticonceptivos orales: En un estudio de interacción, celecoxib no tuvo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de una combinación prototipo de anticonceptivos orales (1 mg de noretindrona/0.035 mg de etinilestradiol) <28>.

Otros medicamentos: No se han observado interacciones clínicamente importantes con celecoxib y antiácidos (aluminio y magnesio) <30>, omeprazol <29>, ~~metotrexato~~ <35>, glibenclamida (gliburida) <32>, fenitoína <33> o tolbutamida <34>.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CELEBRA CÁPSULAS 200 mg****4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia****Fertilidad**

Con base en el mecanismo de acción, el consumo de AINEs, incluido el celecoxib⁽⁸⁴⁾, podría retrasar o impedir la ruptura de los folículos ováricos, lo cual se ha asociado con infertilidad reversible en algunas mujeres. En las mujeres que tienen dificultades para concebir o que están en tratamiento por infertilidad, se debe considerar la interrupción de los AINEs, incluido el celecoxib⁽⁸¹⁾.

Embarazo

No existen estudios en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (Ver la Sección 5.3: Datos de seguridad preclínica). Se desconoce la relevancia de estos datos en humanos.

Celecoxib, al igual que otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede provocar inercia uterina y el cierre prematuro del conducto arterioso y debe evitarse durante el último trimestre del embarazo.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría tener un efecto negativo sobre el embarazo. Los datos obtenidos en estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo luego del uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en la primera etapa del embarazo. En animales, se ha demostrado que la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas puede tener como resultado mayores pérdidas previas y posteriores a la implantación⁽⁸²⁾.

Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con celecoxib, debe interrumpirse dicho tratamiento.

Lactancia

Estudios en ratas demuestran que celecoxib se excreta en la leche materna a concentraciones similares a las observadas en plasma. Se ha demostrado que, con la administración de celecoxib a mujeres lactando, hay una transferencia muy baja de celecoxib a la leche materna^(40,54,58,59,60). Debido al potencial de reacciones adversas en los lactantes por el celecoxib, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o el medicamento, considerando el beneficio esperado del medicamento para la madre⁽¹⁴⁾.

4.7. Efectos en la capacidad de manejar y usar maquinaria

Los pacientes que experimenten mareo, vértigo o somnolencia mientras estén tomando celecoxib deben abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

4.8. ~~Efectos indeseables~~ Reacciones adversasExperiencia en estudios clínicos

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELEBRA CÁPSULAS 200 mg

1) Se ~~reportaron~~ identificaron las siguientes reacciones adversas al medicamento (RAM), mencionadas en la Tabla 1, con ~~una~~ tasas de incidencia mayor al 0,01% en el grupo de celecoxib y mayores a la reportadas para el grupo de placebo durante 12 estudios clínicos controlados con placebo ~~controlado~~ y/o medicamento activo con una duración de tratamiento hasta de 12 semanas a dosis diarias desde 100 mg hasta 800 mg en adultos^(15,16). Las ~~reacciones adversas se mencionan por clase de sistemas/órganos y están clasificadas por frecuencia.~~

Las frecuencias de las RAM de la Tabla 1 se ~~actualizan~~ han actualizado según la agrupación ~~datos~~ los más recientes datos combinados de 89 ensayos clínicos controlados aleatorizados, ~~controlados~~, lo que representa la exposición clínica ~~en~~ de 38.102 pacientes que tomaron celecoxib. Las frecuencias de las RAM se definen como son: muy común ($\geq 10\%$), común ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), poco común ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), raro ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), muy raro ($< 0,01\%$).⁽⁹⁸⁾. Las RAM de la Tabla 1 se mencionan por clase de sistema/órgano y están clasificadas por frecuencia en orden descendente.

Tabla 1. Reacciones adversas al medicamento (RAM) en 12 ~~ensayos~~ estudios clínicos controlados ~~por~~ con placebo y/o ~~por~~ con principio activo y la frecuencia de las RAM en 89 de los 12 estudios clínicos ~~controlados con placebo y/o medicamento activo~~ ensayos estudios clínicos aleatorizados, controlados, de dolor e inflamación, con ~~con una duración hasta de 12 semanas y dosis diarias de 100-800 mg en poblaciones adultas~~

Clase de sistema/órgano Frecuencia	Reacción medicamentosa adversa
Infecciones e infestaciones	
Común <17>	Bronquitis, faringitis , rinitis, sinusitis, infección de vías respiratorias superiores, infección de vías urinarias
Poco común	Faringitis, rinitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco común	Anemia, trombocitopenia,
Raro	<u>Leucopenia</u> , Trombocitopenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmune	
Común <u>Común</u>	<u>Alergia agravada</u> Alergia agravada
Poco común <17>	Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos	
Común <17>	Insomnio
Poco común	Ansiedad, depresión , cansancio <u>depresión</u> , <u>cansancio</u>
Raro	Estado de c Confusión
Trastornos del sistema nervioso	
Común <17>	Mareo, hipertonía , <u>hipertonía</u>
Poco común	Hipertonía, sSomnolencia, parestesia , infarto cerebral <u>parestesia</u>
Raro <u>Raro</u>	Ataxia, trastornos del gusto, <u>Ataxia</u> , <u>trastornos del gusto</u>
Trastornos oculares	
Poco común	Visión borrosa
Trastornos del oído y laberinto	
Poco común	Tinnitus, hipoacusia
Trastornos cardíacos	
Poco común	Arritmia, pPalpitación, taquicardia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELEBRA CÁPSULAS 200 mg

Tabla 1. Reacciones adversas al medicamento (RAM) en 12 ~~ensayos~~ estudios clínicos controlados ~~por~~ con placebo y/o ~~por~~ con principio activo y la frecuencia de las RAM en 89 ~~de los 12 estudios~~ ~~clínicos controlados con placebo y/o medicamento activo~~ ~~ensayos estudios~~ clínicos aleatorizados, controlados, de dolor e inflamación, con ~~con una duración hasta de 12~~ ~~semanas y dosis diarias de 10025 mg -800 mg en poblaciones adultas~~

Clase de sistema/órgano Frecuencia	Reacción medicamentosa adversa
Raro	Insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia, taquicardia
Trastornos vasculares	
Común	Hipertensión (incluida la hipertensión agravada)
Poco común	Enrojecimiento, hipertensión
Raro	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Común (17)	Tos, rinitis, faringitis, disnea, <u>faringitis, rinitis</u>
Trastornos gastrointestinales	
Común (17)	Vómito, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, trastorno dental
Poco común	Vómito, Úlcera gástrica, trastornos dentales, estreñimiento, eructos, gastritis, estomatitis, inflamación gastrointestinal, <u>constipación</u> <u>estomatitis, gastritis</u>
Raro	Úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera esofágica, <u>gástrica, intestinal y de colon</u> , perforación intestinal, pancreatitis
Muy raro	Perforación intestinal, pancreatitis, <u>melena</u>
Trastornos hepato biliares	
RaroPoco común	Elevación de las enzimas hepáticas (incluye aumento de la alanina aminotransferasa y aumento de la aspartato aminotransferasa)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	
Común	Prurito (incluye prurito generalizado), erupción, exantema
Poco común	<u>Alopecia, equimosis, u</u> Urticaria, equimosis
Raro	Angioedema, erupción bulosa , alopecia
Muy raro	Dermatitis bulosa
Trastornos generales y condiciones en el Sitio de administración	
Común	Síntomas tipo resfriado, e Edema periférico
Poco común	Edema facial(83), enfermedad tipo influenza
Lesión, envenenamiento y condiciones de procedimientos	
Poco Común (17)	Lesiones <u>accidental</u>

Experiencia posterior a la comercialización

Entre ~~Las~~ reacciones adversas que se ~~reportaron~~ identificaron en la experiencia posterior a la comercialización se indican a continuación. Si bien se identificaron como reacciones de informes posteriores a la comercialización, se consultaron los datos de los ensayos para estimar la frecuencia. Como se mencionó anteriormente, las frecuencias se basan en un agrupamiento de ensayos que representa la exposición en 38.102 pacientes. Las frecuencias se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELEBRA CÁPSULAS 200 mg

definen como: muy común ($\geq 10\%$), común ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), poco común ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), raro ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), muy raro ($< 0,01\%$), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). ~~incluyen las siguientes~~ <18,19,20,21,98>

Trastornos del sistema inmune: Muy raro: anafilaxia (reacción anafiláctica). ~~anafilaxia.~~

Trastornos psiquiátricos: Raro: ~~alucinaciones~~ alucinaciones

Trastornos del sistema nervioso: Muy raro: hemorragia cerebral <75>, meningitis aséptica <42>, ageusia <43>, anosmia <43>, ~~meningitis aséptica <42>.~~

Trastornos oculares: Poco común: cConjuntivitis <75>.

Trastornos vasculares: Muy raro: vasculitis, ~~hemorragia cerebral <75>.~~

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Raro: embolia pulmonar <77>, neumonitis <104,105>

Trastornos gastrointestinales: Raro: hemorragia gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares: Raro: hepatitis, Muy raro: insuficiencia hepática <41>, hepatitis fulminante, necrosis hepática <75> (Ver la Sección 4.4; *Efectos hepáticos*), colestasis, hepatitis colestásica, ictericia <93, 94, 95, 96, 97>.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Raro: reacción de fotosensibilidad; Muy raro: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica <47>, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) <80>, pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP) <90, 91, 92>, dermatitis exfoliativa

Trastornos renales y urinarios: Raro: insuficiencia renal aguda (Ver la Sección 4.4; *Efectos renales*), hiponatremia <75>; Muy raro: nefritis tubulointersticial <44>, síndrome nefrótico, ~~lesión mínima de glomerulonefritis~~ con lesión mínima <85, 86, 87, 88, 89>, ~~hiponatremia <75>.~~

~~*Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:* reacción de fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica <47>, erupción con eosinofilia y síntomas sistémicos causados por medicamentos (DRESS o síndrome de hipersensibilidad) <80>, pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP) <90, 91, 92>.~~

Trastornos del sistema reproductor y de la mama: Raro: trastorno menstrual <43>, Desconocido[†]: infertilidad femenina (disminución de la fertilidad en la mujer) (Ver la Sección 4.6; Fertilidad, embarazo y lactancia) <84>.

~~*Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:* embolia pulmonar <77>.~~

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Poco común: dolor del pecho <77,78>.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CELEBRA CÁPSULAS 200 mg**

† Las mujeres que tienen la intención de quedar embarazadas quedan excluidas de todos los ensayos. Por lo tanto, no era razonable realizar la consulta de la base de datos del ensayo para determinar la frecuencia de este evento.

4.9. Sobredosis

La experiencia clínica en sobredosis es limitada. Se han administrado dosis únicas hasta de 1200 mg y dosis múltiples hasta de 1200 mg dos veces a sujetos sanos sin que se presentaran efectos adversos clínicamente significativos⁽³⁷⁾. En el caso de sospecha de una sobredosis, se deben proporcionar cuidados médicos de soporte apropiados. Es poco probable que la diálisis sea un método efectivo para eliminar el medicamento debido a la elevada fijación a proteínas del medicamento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: M01AH Coxibs

El mecanismo de acción de celecoxib es mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandina, principalmente la inhibición de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). A concentraciones terapéuticas en humanos, celecoxib no inhibe a la ciclooxigenasa 1 (COX-1). La COX-2 es inducida en respuesta a estímulos inflamatorios. Ésto provoca la síntesis y la acumulación de prostanoides inflamatorios, en particular la prostaglandina E2, causando inflamación, edema y dolor. Celecoxib actúa como un agente antiinflamatorio, analgésico y antipirético en modelos animales al bloquear la producción de prostanoides inflamatorios mediante la inhibición de la COX-2. En modelos animales de tumor en el colon, celecoxib redujo la incidencia y la multiplicidad de los tumores.

Estudios *in vivo* y *ex vivo* demuestran que celecoxib tiene una muy baja afinidad por la enzima ~~ciclooxigenasa 1 (CPX-1)~~ COX-1 que se expresa constitutivamente. Por lo tanto, a dosis terapéuticas, celecoxib no tiene un efecto en los prostanoides sintetizados a través de la activación de la COX-1, por lo tanto, no interfiere con los procesos fisiológicos normales relacionados con la COX-1 en los tejidos, en particular el estómago, el intestino y las plaquetas.

Estudios clínicos

Osteoartritis (OA): Celecoxib ha demostrado que reduce de manera significativa el dolor articular en comparación con placebo. Se evaluó celecoxib en el tratamiento de los signos y síntomas de la OA de rodilla y cadera en aproximadamente 4200 pacientes en estudios clínicos placebo controlados y medicamento activo con una duración hasta de 12 semanas. En pacientes con OA, el tratamiento con celecoxib 100 mg dos veces al día ó 200 mg una vez al día dio como resultado una mejoría en el índice de osteoartritis WOMAC (Universidades de McMaster y del Oeste de Ontario), un compuesto de medidas funcionales, dolor y rigidez en la OA. En tres estudios de 12 semanas de dolor en presencia de exacerbación de la OA, las dosis de celecoxib de 100 mg dos veces al día y de 200 mg dos veces al día proporcionaron una reducción significativa del dolor en el lapso de 24-48 horas de haber iniciado la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CELEBRA CÁPSULAS 200 mg**

administración. A dosis de 100 mg dos veces al día y de 200 mg dos veces al día, se demostró que la eficacia de celecoxib fue similar a la de naproxeno 500 mg dos veces al día. Las dosis de 200 mg dos veces al día no proporcionaron un beneficio adicional más allá del observado con la dosis de 100 mg dos veces al día. Se ha demostrado que una dosis total diaria de 200 mg es igualmente efectiva si se administra como 100 mg dos veces al día ó 200 mg una vez al día.

Artritis reumatoide (AR): Celecoxib ha demostrado reducción significativa en dolor de articulaciones /dolor e inflamación de articulaciones en comparación con placebo. Celecoxib fue evaluado para el tratamiento de los signos y síntomas de RA en aproximadamente 2100 pacientes en estudios clínicos placebo y activo controlados de hasta 24 semanas de duración. Celecoxib ha mostrado ser superior al placebo en estos estudios, utilizando el Índice de Respuesta del American College of Rheumatology (Colegio Americano de Reumatología) 20 (ACR20), un compuesto de mediciones clínicas, de laboratorio y funcionales en RA. Las dosis de celecoxib de 100 mg dos veces al día y de 200 mg dos veces al día fueron similares en eficacia y ambas fueron comparables con naproxeno 500 mg dos veces al día.

Aunque celecoxib 100 mg dos veces al día y 200 mg dos veces al día proporcionó eficacia general similar, algunos pacientes obtuvieron un beneficio adicional de la dosis de 200 mg dos veces al día. Dosis de 400 mg dos veces al día no proporcionaron beneficios adicionales sobre aquellos observados con 100 mg a 200 mg dos veces al día.

Analgesia, incluyendo dismenorrea primaria: En modelos analgésicos agudos de dolor posquirúrgico oral, dolor posquirúrgico ortopédico y dismenorrea primaria, celecoxib alivió el dolor que los pacientes clasificaron como moderado a severo. Dosis únicas de celecoxib proporcionaron alivio del dolor dentro de 60 minutos. (Vea la Sección 4.2. Posología y método de administración)

Espondilitis anquilosante (EA): Se evaluó celecoxib en pacientes con EA en dos estudios clínicos placebo controlado y medicamento activo (naproxeno o ketoprofeno) de 6 y 12 semanas de duración. Celecoxib, a dosis de 100 mg dos veces al día, 200 mg una vez al día y 400 mg una vez al día, demostró ser estadísticamente superior a placebo en estos estudios para las tres medidas de eficacia co-primarias que evaluaron la intensidad global del dolor (Escala Visual Análoga), la actividad global de la enfermedad (Escala Visual Análoga) y el deterioro funcional (Índice Funcional en la Espondilitis Anquilosante de Bath). En el estudio de 12 semanas, no se observó una diferencia en el nivel de mejoría entre las dosis de 200 mg y de 400 mg de celecoxib en comparación del cambio promedio con respecto a la línea basal, pero un mayor porcentaje de pacientes respondió a celecoxib 400 mg, 53%, que a celecoxib 200 mg, 44%, empleando los criterios de respuesta de la Evaluación de la Espondilitis Anquilosante (ASAS 20). La ASAS 20 define respuesta como una mejoría, con respecto a la basal, de al menos 20% y una mejoría absoluta por al menos 10 mm en una escala de 0 a 100 mm, en al menos tres de los siguientes dominios: paciente global, dolor, Índice Funcional de la Espondilitis Anquilosante de Bath, e inflamación. El análisis de la respuesta tampoco demostró ningún cambio en las tasas de respuestas más allá de 6 semanas (51,52).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CELEBRA CÁPSULAS 200 mg***Información adicional sobre estudios clínicos**Estudios endoscópicos*

Se realizaron evaluaciones endoscópicas programadas del tracto GI superior en más de 4500 pacientes con artritis que se incluyeron en cinco estudios controlados, aleatorios de 12-24 semanas usando comparadores activos, dos de los cuales también incluyeron controles con placebo. No hubo una relación consistente entre la incidencia de úlceras gastroduodenales y la dosis de celecoxib en el rango estudiado.

La Tabla 2 resume la incidencia de úlceras endoscópicas en dos estudios de 12 semanas que incluyeron pacientes en quienes las endoscopías basales no revelaron úlceras.

Tabla 2**Incidencia de úlceras gastroduodenales de estudios endoscópicos en pacientes con OA y AR**

	Estudios de 3 meses	
	Estudio 1 (n = 1108)	Estudio 2 (n= 1049)
Placebo	2,3% (5/217)	2,0% (4/200)
Celecoxib 50 mg dos veces al día	3,4% (8/233)	---
Celecoxib 100 mg dos veces al día	3,1% (7/227)	4,0% (9/223)
Celecoxib 200 mg dos veces al día	5,9% (13/221)	2,7% (6/219)
Celecoxib 400 mg dos veces al día	---	4,1% (8/197)
Naproxeno 500 mg dos veces al día	16,2% (34/210)*	17,6% (37/210)*

* $p \leq 0.05$ vs todos los demás tratamientos

La Tabla 3 resume los datos de dos estudios de 12 semanas en los que se incluyeron pacientes en quienes las endoscopías basales no revelaron la presencia de úlceras. Los pacientes se sometieron a una endoscopia cada 4 semanas para proporcionar información sobre el riesgo de desarrollar úlceras con el tiempo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA CÁPSULAS 200 mg

Tabla 3

Incidencia de úlceras gastroduodenales de estudios de 3 meses con endoscopia seriada en pacientes con OA y AR

	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Final
Estudio 3 (n=523)				
CELECOXIB	4,0%	2,2%	1,5%	7,5%
200 mg dos veces al día	(10/252)*	(5/227)*	(3/196)*	(20/266)*
Naproxeno	19,0%	14,2%	9,9%	34,6%
500 mg dos veces al día	(47/247)	(26/182)	(14/141)	(89/257)
Estudio 4 (n=1062)				
CELECOXIB	3,9%	2,4%	1,8%	7,0%
200 mg dos veces al día	(13/337) †	(7/296) †	(5/274) †	(25/356) †
Diclofenaco	5,1%	3,3%	2,9%	9,7%
75 mg dos veces al día	(18/350)	(10/306)	(8/278)	(36/372)
Ibuprofeno	13,0%	6,2%	9,6%	23,3%
800 mg tres veces al día	(42/323)	(15/241)	(21/219)	(78/334)

*p ≤ 0.05 celecoxib vs naproxeno con base en análisis a intervalos y acumulativos

† p ≤ 0.05 celecoxib vs ibuprofeno con base en análisis a intervalos y acumulativos

Se realizó un estudio aleatorio y doble ciego de 6 meses en 430 pacientes con AR en el que se realizó un examen endoscópico a los 6 meses.

La incidencia de úlceras endoscópicas en pacientes que recibieron celecoxib 200 mg dos veces al día fue del 4% vs. 15% en pacientes a quienes se les administró diclofenaco SR 75 mg dos veces al día (p<0,001).

En 4 de los 5 estudios endoscópicos, cerca del 11% de los pacientes (440/4.000) estaban tomando aspirina (≤325 mg/día). En los grupos de celecoxib, la tasa de úlcera endoscópica pareció ser mayor en los usuarios de aspirina que en los no usuarios. No obstante, la tasa mayor de úlceras en estos usuarios de aspirina fue menor que las tasas de úlceras endoscópicas observadas en los grupos con un comparador activo, con o sin aspirina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CELEBRA CÁPSULAS 200 mg**

No se ha establecido la correlación entre los hallazgos de los estudios endoscópicos y la incidencia relativa de los eventos del tracto GI superior serios clínicamente significativos. Se ha observado sangrado serio del tracto GI superior clínicamente significativo en pacientes a quienes se les administra celecoxib en estudios controlados y abiertos, aunque no muy frecuentemente (Ver la Sección 4.4 *Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso, Efectos gastrointestinales (GI)*).

Metaanálisis de seguridad gastrointestinal de estudios de osteoartritis y de artritis reumatoide.

Un análisis de 31 estudios clínicos, controlados, aleatorios, en osteoartritis y artritis reumatoide, en los que se incluyeron 39.605 pacientes con osteoartritis (N=25.903), artritis reumatoide (N=3.232) o pacientes con cualquiera de estas condiciones (N=10.470), comparó la incidencia de eventos adversos GI en pacientes tratados con celecoxib versus placebo o AINEs (incluyendo naproxeno, diclofenaco e ibuprofeno). La incidencia de úlceras clínicas y de sangrado por úlcera con dosis diarias totales de celecoxib 200-400 mg fue del 0,2% en comparación con una incidencia del 0,6% con AINEs (RR=0,35; IC 95% 0,22-0,56) «48».

Uso con aspirina

El Estudio de Seguridad a Largo Plazo en Artritis con Celecoxib (CLASS, por sus siglas en inglés) fue un estudio prospectivo, de resultados de seguridad a largo plazo posterior a la comercialización en alrededor de 5.800 pacientes con OA y 2.200 pacientes con AR. Los pacientes recibieron celecoxib 400 mg dos veces al día (4 veces y 2 veces las dosis recomendadas para OA y AR, respectivamente), ibuprofeno 800 mg tres veces al día o diclofenaco 75 mg dos veces al día (dosis terapéuticas comunes). La media de exposición a celecoxib (n = 3.987) y a diclofenaco (n = 1.996) fue de 9 meses, mientras que para ibuprofeno (n = 1.985) fue de 6 meses. Se proporcionan las tasas acumuladas de Kaplan-Meier a los 9 meses para todos los análisis. El punto final primario de este estudio de resultados fue la incidencia de *úlceras complicadas* (sangrado, perforación u obstrucción gastrointestinal). Se permitió a los pacientes que tomaran concomitantemente dosis bajas (≤ 325 mg/día) de aspirina (ASA) para profilaxis cardiovascular (subgrupos de ASA: celecoxib, n = 882; diclofenaco, n = 445; ibuprofeno, n = 412). Las diferencias en la incidencia de *úlceras complicadas* entre celecoxib y el grupo combinado de ibuprofeno y diclofenaco no fueron estadísticamente significativas. En los pacientes a quienes se les administró celecoxib y dosis bajas concomitantes de ASA se reportaron tasas 4 veces más de *úlceras complicadas* en comparación con aquellos que no tomaron ASA (Ver la Sección 4.4 *Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso; Efectos gastrointestinales (GI)*). Los resultados de celecoxib se muestran en la Tabla 4.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELEBRA CÁPSULAS 200 mg

Tabla 4

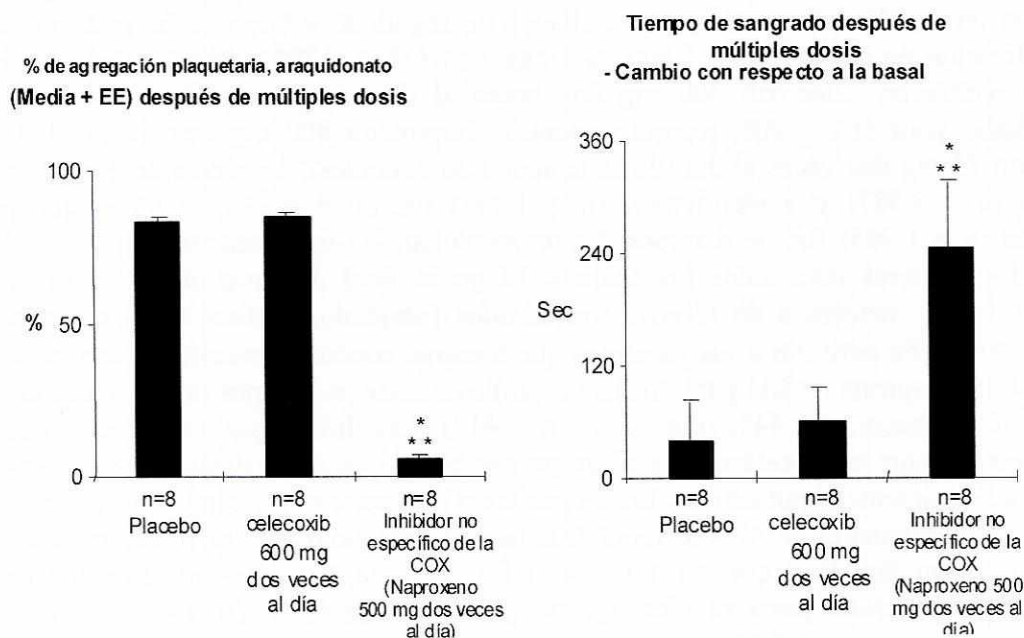
Efectos de la coadministración de aspirina a dosis bajas en las tasas de úlcera complicada con CELECOXIB 400 mg dos veces al día (Tasas de Kaplan-Meier a los 9 meses [%])

	No usuarios de aspirina	Usuarios de aspirina
	n=3.105	n=882
Úlceras complicadas	0,32	1,12

Función plaquetaria

En voluntarios sanos, celecoxib a dosis terapéuticas y a dosis múltiples de 600 mg dos veces al día (tres veces la dosis más alta recomendada), no tuvo efecto alguno en la agregación plaquetaria ni en el tiempo de sangrado en comparación con placebo. Los controles activos (inhibidores no específicos de la COX) todos redujeron de manera significativa la agregación plaquetaria y prolongaron el tiempo de sangrado. (Ver la figura 1)

Figura 1. Efecto de una dosis alta de celecoxib (600 mg dos veces al día) sobre la agregación plaquetaria y en el tiempo de sangrado, en individuos sanos.



*Significativamente diferente de placebo; $p < 0,05$

** Significativamente diferente de celecoxib; $p < 0,05$

Estudio de Celecoxib versus Omeprazol y Diclofenaco en pacientes con riesgo de Osteoartritis y Artritis Reumatoide (CONDOR, por sus siglas en inglés).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CELEBRA CÁPSULAS 200 mg**

En un estudio prospectivo de 24 semanas en pacientes mayores de 60 años o con historia de úlceras gastroduodenales (los usuarios de bajas dosis de ácido acetilsalicílico fueron excluidos), el porcentaje de pacientes con eventos GI clínicamente significativos (el punto final primario) fue menor en pacientes tratados con celecoxib 200 mg dos veces al día, comparado con pacientes tratados con diclofenaco SR 75 mg dos veces al día + omeprazol 20 mg una vez al día. Ésta diferencia fue manejada por la disminución clínicamente significativa en hemoglobina (≥ 2 g/dL) y/o hematocrito ($\geq 10\%$) de origen GI definido o supuesto. Los resultados para los componentes individuales para estos criterios de valoración se muestran a continuación: <79>

Composición criterios de punto final GI Predefinidos	Celecoxib 200 mg BID dos veces al día (N = 2238)	Diclofenaco SR 75 mg BID dos veces al día + Omeprazol 20 mg QD una vez al día (N = 2246)
Componentes	n (%) de Pacientes	
Hemorragia gastroduodenal	3 (0.1)	3 (0.1)
Hemorragia en Intestino grueso	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Hemorragia GI aguda de origen desconocido	1 (<0.1)	0 (0.0)
Disminución clínicamente significativa de Hemoglobina (≥ 2 g/dL) y/o hematocrito ($\geq 10\%$) de origen GI definido	5 (0.2)	24 (1.1)
Disminución clínicamente significativa de Hemoglobina (≥ 2 g/dL) y/o hematocrito ($\geq 10\%$) de origen GI oculto supuesto	10 (0.4)	53 (2.3)
Total *	20 (0.9)	81 (3.6)

Para los siguientes componentes de la composición de criterios de punto final GI predefinidos, no se encontraron ninguno de los siguientes eventos en los grupos tratados: obstrucción de la salida gástrica; perforaciones gastroduodenales de intestino delgado o de intestino grueso; hemorragias en intestino delgado. Todos los eventos comprendidos como criterios de valoración fueron juzgados por un panel de expertos cegado a las asignaciones de tratamiento aleatorizado.

* En un tiempo de análisis de eventos mediante técnicas de tablas de vida, $P < 0.0001$ para la comparación entre el grupo de tratamiento con celecoxib y el grupo de tratamiento con diclofenaco más omeprazol para este punto final.

Estudio a largo plazo de Prevención Antiinflamatoria en la Enfermedad de Alzheimer (ADAPT, por sus siglas en inglés) – seguridad cardiovascular

Los datos de otro estudio a largo plazo, del estudio ADAPT, no mostraron un riesgo cardiovascular significativamente mayor con celecoxib 400 mg una vez al día y 200 mg dos veces al día en comparación con placebo. El riesgo relativo, en comparación con placebo, para un punto final compuesto similar (muerte CV, IM, accidente vascular cerebral) fue del 1,14 (IC 95% 0,61 – 2,12) con celecoxib 200 mg dos veces al día <76>

Seguridad cardiovascular Metaanálisis de estudios de uso crónico <74>

No se ha llevado a cabo ningún estudio clínico, controlado a largo plazo, diseñado específicamente para evaluar la seguridad CV de la administración crónica de celecoxib. No

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CELEBRA CÁPSULAS 200 mg**

obstante, se realizó un metaanálisis <74> de datos de seguridad (eventos adversos serios adjudicados, reportados por el investigador) de 39 estudios clínicos con celecoxib ~~terminados~~ **completados** con una duración de hasta 65 semanas de duración, **que representan** ~~representando~~ a 41.077 pacientes (23.030 (56,1 %) pacientes expuestos a dosis diarias totales (DDT) de celecoxib de 200-800 mg, 13.990 (34,1-%) pacientes expuestos a AINEs y 4.057 (9,9%) pacientes expuestos a placebo.

En este análisis, la tasa de eventos adjudicados para el punto final compuesto de muerte CV, infarto del miocardio no fatal y accidente vascular cerebral no fatal fue similar entre el tratamiento con celecoxib (N = 19.773; 0,96 eventos/100 pacientes-año) y con ~~un~~ AINEs no selectivo (N = 13.990; 1,12 eventos/100 pacientes-año) (RR = 0,90, IC 95% 0,60 – 1,33). Este patrón de efecto se mantuvo con o sin el uso de ASA (≤ 325 mg). La tasa de eventos adjudicados de infarto del miocardio no fatal tendió a ser mayor (RR = 1,76, IC 95% 0,93 – 3,35); no obstante, la tasa de accidente vasculares cerebrales no fatales tendió a ser menor (RR = 0,51, IC 95% 0,23 – 1,10), y la tasa de muerte cardiovascular fue comparable (RR = 0,57, IC 95% 0,28 – 1,14) para celecoxib en comparación con AINEs no selectivos combinados.

En este análisis, la tasa de eventos adjudicados para el punto final compuesto de muerte CV, infarto del miocardio no fatal y accidente vascular cerebral no fatal fue de 1.42/100 pacientes-año para el tratamiento con celecoxib (N = 7.462) y de 0,20 pacientes-año para placebo (N = 4.057) (RR = 1,11, IC 95% 0,47 – 2,67). Este patrón de efecto se mantuvo con o sin el uso de ASA (≤ 325 mg). La incidencia de infarto del miocardio no fatal tendió a ser mayor (RR = 1,56, IC 95% 0,21 – 11,90), al igual que la incidencia de muerte cardiovascular (RR = 1,26, IC 95% 0,33 – 4,77), y la de accidente vascular cerebral no fatal fue similar (RR = 0,80, IC 95% 0,19 – 3,31) con celecoxib en comparación con placebo.

Seguridad cardiovascular

Se evaluaron los resultados de seguridad cardiovascular en el estudio CLASS (anteriormente se describió el estudio). Las tasas acumulativas de Kaplan-Meier para los eventos adversos tromboembólicos cardiovasculares serios reportados por el investigador (incluyendo IM, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, angina inestable, ataques isquémicos transitorios y accidentes cerebrovasculares isquémicos) no demostraron diferencias entre los grupos de tratamiento de celecoxib, diclofenaco o ibuprofeno. Las tasas acumulativas en todos los pacientes a los nueve meses para celecoxib, diclofenaco e ibuprofeno fueron del 1,2%, 1,4%, y 1,1%, respectivamente. Las tasas acumulativas en los no usuarios de ASA a los nueve meses en cada uno de los tres grupos de tratamiento fueron menores al 1%. Las tasas acumulativas de infarto del miocardio en no usuarios de ASA a los nueve meses en cada uno de los tres grupos de tratamiento fueron menores al 0,2%. No hubo un grupo de placebo en el estudio CLASS, lo que limita la capacidad para determinar si los tres medicamentos evaluados no tuvieron un mayor riesgo de accidente CV o si todos incrementaron el riesgo a un grado similar <50>

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELEBRA CÁPSULAS 200 mg

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Se ha evaluado la farmacocinética de celecoxib en alrededor de 1.500 personas. Cuando se administra en ayuno, celecoxib se absorbe bien, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas después de aproximadamente 2-3 horas. La biodisponibilidad oral de las cápsulas es casi del 99% en relación a la administración en suspensión (forma de administración oral óptimamente disponible). En ayuno, tanto los niveles plasmáticos máximos ($C_{\text{máx}}$) como el área bajo la curva (ABC) son aproximadamente proporcionales a la dosis hasta 200 mg dos veces al día; a dosis mayores, se observan incrementos menos que proporcionales en la $C_{\text{máx}}$ y el ABC.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas, que es independiente de la concentración, es alrededor del 97% a concentraciones plasmáticas terapéuticas y celecoxib no se une preferencialmente a los eritrocitos en la sangre.

Efectos del alimento

La administración con alimento (alimento alto en grasa) retrasa la absorción de celecoxib, dando como resultado un $T_{\text{máx}}$ de cerca de 4 horas y un incremento en la biodisponibilidad de alrededor del 20% (Ver la Sección 4.2 Posología y método de administración).

En voluntarios adultos sanos, la exposición sistémica global (ABC) de celecoxib fue equivalente cuando celecoxib se administró como una cápsula intacta o mezclando el contenido de la cápsula en papilla de manzana. No se observaron alteraciones significativas en la $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$ o $T_{1/2}$ después de la administración del contenido de la cápsula en papilla de manzana <75>

Metabolismo

El metabolismo de celecoxib es mediado principalmente a través del citocromo P450 2C9. Se han identificado tres metabolitos, inactivos como inhibidores de la COX-1 ó COX-2, en el plasma humano, ~~es decir~~, un alcohol primario, el correspondiente ácido carboxílico y su conjugado glucurónico.

La actividad del citocromo P450 2C9 se reduce en personas con polimorfismos genéticos que provocan una actividad enzimática reducida, como aquellos homocigóticos para polimorfismos asociados con el CYP2C9*3.

En un estudio farmacocinético de celecoxib 200 mg administrado una vez al día a voluntarios sanos cuyos genotipos fueron identificados como CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 ó CYP2C9*3/*3, las medianas de la $C_{\text{máx}}$ y del AUC 0-24 de celecoxib en el día 7 fueron aproximadamente cuatro veces superiores y siete veces superiores, respectivamente, en los sujetos con genotipo CYP2C9*3/*3 en comparación con los de otros genotipos<68>. En tres estudios separados de dosis única, que involucraban un total de cinco sujetos con genotipo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CELEBRA CÁPSULAS 200 mg**

CYP2C9*3/*3, la AUC 0-24 de la dosis única aumentó aproximadamente tres veces, en comparación con los metabolizadores normales. <69,70,71> Se estima que la frecuencia del genotipo homocigótico *3/*3 es 0,3-1,0% entre los distintos grupos étnicos<72>.

A los pacientes en quienes se sabe o se sospecha que son metabolizadores pobres del CYP2C9, de acuerdo a sus antecedentes/experiencia previa con otros sustratos del CYP2C9, se les debe administrar celecoxib con precaución. Considere iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis menor recomendada [54]. (Ver las Secciones 4.2: Posología y método de administración y 4.5: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Excreción

La eliminación de celecoxib es, en su mayoría, a través de metabolismo hepático, excretándose menos del 1% de la dosis inalterada en la orina. Después de la administración múltiple, la vida media de eliminación es de 8-12 horas y la tasa de depuración es de alrededor de 500 mL/min. Con la administración múltiple, las concentraciones plasmáticas en estado estable se alcanzan después del día 5. La variabilidad intersujetos en los principales parámetros farmacocinéticos (ABC, $C_{\text{máx}}$, vida media de eliminación) es de alrededor del 30%. El volumen de distribución promedio en estado estable es de cerca de 500 L/70 kg en adultos jóvenes sanos, lo que indica una amplia distribución de celecoxib en los tejidos. Estudios preclínicos indican que el medicamento atraviesa la barrera hematoencefálica.

*Poblaciones especiales**Adultos mayores*

En la población de >65 años de edad, existe un incremento de uno y medio a dos veces en la $C_{\text{máx}}$ y ABC promedio de celecoxib. Este es un cambio relacionado predominantemente con el peso más que con la edad, siendo más altos los niveles de celecoxib en personas de menor peso y, por lo tanto, éstos son mayores en la población de edad avanzada que generalmente tiene un peso promedio menor que la población más joven. Por ende, las mujeres adultas mayores tienen mayor tendencia a tener concentraciones plasmáticas más altas del medicamento, que los hombres adultos mayores. Generalmente no es necesario hacer un ajuste en la dosis. No obstante, para pacientes adultos mayores con un peso corporal menor que el promedio (<50 kg), se debe iniciar el tratamiento con la menor dosis recomendada.

Raza

Un metaanálisis de estudios farmacocinéticos ha sugerido un ABC aproximadamente del 40% más de celecoxib en la población Negra versus Caucásicos. La causa y la significancia clínica de este hallazgo se desconocen.

Insuficiencia hepática:

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Las concentraciones plasmáticas de celecoxib en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) no son significativamente diferentes de las concentraciones observadas en controles pareados por edad y sexo. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), las concentraciones plasmáticas de celecoxib son aproximadamente el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CELEBRA CÁPSULAS 200 mg**

doble de aquellas de los controles comparables. ~~Para administración a pacientes con insuficiencia hepática, y~~ **Para administración a pacientes con insuficiencia hepática** Vea la Sección 4.2 Posología y método de administración.

Insuficiencia renal:

En voluntarios de edad avanzada con reducciones relacionadas con la edad en la velocidad de filtración glomerular (VFG) (VFG promedio $>65 \text{ mL/min/1.73m}^2$) y en pacientes con insuficiencia renal estable crónica (VFG $35\text{-}60 \text{ mL/min/1.73m}^2$), la farmacocinética de celecoxib fue comparable a la observada en pacientes con una función renal normal. No se encontró una relación significativa entre la creatinina sérica (o depuración de creatinina) y la depuración de celecoxib. No es de esperarse que la insuficiencia renal severa afecte la depuración de celecoxib, ya que la vía principal de eliminación es a través del metabolismo hepático a metabolitos inactivos.

Efectos renales: ~~Hasta el momento, n~~ **Hasta el momento** No se entiende por completo el papel relativo de la COX-1 y de la COX-2 en la fisiología renal. Celecoxib reduce la excreción urinaria de la PGE_2 y de la $6\text{-keto-PGF}_{1\alpha}$ (un metabolito de la prostaciclina), pero no afecta los niveles séricos de tromboxano B_2 (TXB_2) ni la excreción urinaria del 11-dehidro- TXB_2 , un metabolito del tromboxano (ambos productos de la COX-1). Estudios específicos han demostrado que celecoxib no provoca disminuciones en la VFG en los adultos mayores ni en aquellos con insuficiencia renal crónica. Estos estudios también han demostrado reducciones transitorias en la excreción fraccional del sodio. En estudios en pacientes con artritis, se ha observado una incidencia comparable de edema periférico a la observada con inhibidores no específicos de la COX (que también poseen una actividad inhibitoria de la COX-2). Ésto fue muy evidente en pacientes que estaban recibiendo concomitantemente tratamiento con diuréticos. No obstante, no se ha observado una mayor incidencia de hipertensión ni de insuficiencia cardíaca y el edema periférico ha sido leve y auto-limitante.

5.3. Datos de seguridad preclínica

Los datos de seguridad preclínica no revelan riesgos especiales para los humanos, basados en estudios convencionales de dosis repetida de toxicidad, mutagenicidad o carcinogenicidad. Estudios convencionales de toxicidad embrio-fetal demostraron la presencia, dependiente de la dosis, de hernia diafragmática en fetos de ratas y malformaciones cardiovasculares en fetos de conejos. En ambas especies, estos efectos se observaron con niveles de exposición sistémica 5-6 veces los observados con la dosis clínica más alta recomendada (400 mg al día) (12,13).

En ratas, la exposición a celecoxib durante el desarrollo embrionario temprano, dio como resultado pérdidas pre y post-implantación y redujo la supervivencia embrio/fetal. Se espera que estos efectos, que se observaron con dosis orales alrededor de 6 veces la exposición sistémica en humanos, ocurran después de la inhibición de la síntesis de prostaglandina (12,13).

Toxicología animal

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CELEBRA CÁPSULAS 200 mg**

Se observó un incremento en la incidencia de hallazgos de base de espermatocitos 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 [75].

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS**6.1. Lista de excipientes**

Las cápsulas de 200 mg contienen: ~~Lactosa monohidrato, Lauril sulfato de sodio, Polividona K30, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo, Gelatina, c.s. Alcohol deshidratado, Alcohol isopropílico, Butanol, Croscarmelosa de sodio, Dióxido de titanio, Estearato de magnesio, Gelatina, Goma laca, Lactosa monohidrato, Lauril sulfato de sodio, Óxido de hierro Amarillo, Povidona K29/32, Propilenglicol, Solución de amoníaco concentrada, c.s.~~ De acuerdo a última fórmula autorizada en el Registro Sanitario

6.2. Incompatibilidades

No se conoce ninguna

6.3. Periodo de eficacia

Celebra cápsulas 200 mg: 3624 meses.

6.4. Precauciones especiales de almacenamiento

Celebra cápsulas 200 mg: Almacenar a no más de 30 °C

El contenido de la cápsula mezclado con papilla de manzana, cereal de arroz o yogurt es estable hasta por 6 horas en refrigeración (2-8° C/ 35-45° F). [75] El contenido de la cápsula mezclado con papilla de plátano no debe refrigerarse.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Celebra cápsulas 200 mg: ~~Estuche de cartulina que contiene blister de PVC/ Aclar blanco opaco-Aluminio~~ De acuerdo a lo autorizado en el Registro Sanitario

6.6. Instrucciones para Uso y Manejo

Ninguno

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS Versión 15.0

Pfizer Chile S.A.

Departamento Médico

Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 6, Las condes, Santiago.

N° de teléfono: 2- 22412035

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELEBRA CÁPSULAS 200 mg

REFERENCES REFERENCIAS

1. Integrated Summary of Effectiveness, Document No. N49-98-07-818, 3 June 1998, pages 130-131, 346.
2. Integrated Summary of Effectiveness, Document No. N49-98-07-818, 3 June 1998, pages 233-234, 346.
3. Integrated Summary of Effectiveness, Document No. N49-98-07-818, 3 June 1998, pages 345-346.
4. Final Report for a Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled, Crossover, Multiple-Dose Assessment of the Analgesic Activity of Celecoxib in the Treatment of Patients with Primary Dysmenorrhea, Document No. N49-00-06-129, 27 November 2000, page 66.
5. Integrated Clinical and Statistical Report for a Phase II Multiple-Dose Safety and Efficacy Clinical Study of a Selective Inhibitor of Cyclooxygenase-2 (SC-58635) in Patients with Familial Adenomatous Polyposis, Document No. IQ4-99-06-001, 19 May 1999, pages 80-81.
6. Celecoxib Integrated Summary of Safety Information, Document No. N49-98-07-819, 5 June 1998, page 38.
7. Celecoxib Integrated Summary of Safety Information, Document No. N49-98-07-819, 5 June 1998, p174-176.
8. Integrated Clinical and Statistical Report for an Open Label Assessment of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin in the Presence of Steady-State Levels of SC-58635 in Healthy Adult Subjects, Document No. N49-97-06-040, 29 September 1997, page 24.
9. Celecoxib Integrated Summary of Safety Information, Document No. N49-98-07-819, 5 June 1998, page 266.
10. Celecoxib Integrated Summary of Safety Information, Document No. N49-98-07-819, 5 June 1998, page 323.
11. SC-58635: Pharmacological Inhibition of Inflammation, Fever, and Prostaglandin Production in Rodents, Document No. BRD94D1726, 28 November 1994, page 12.
12. A Segment II Developmental Toxicity Study of SC-58635 in Rabbits, Document No. PSA95S-30-SA4342, 25 October 1995, page 14.
13. An Oral Study of Embryo-Fetal Development in the Rat Administered SC-58635 (SA4599), Document No. P20S4599, 3 December 1997, page 26.
14. Milk Secretion of [14C]SC-58635 in the Rat, Document No. M3097236, 2 September 1997, page 9.
15. Celecoxib Integrated Summary of Safety Information, Document No. N49-98-07-819, 5 June 1998, pages 65, 822-843.
16. Periodic Safety Update Report for Celecoxib (Report period: 31 December 1998 to 30 June 1999, 6-month Safety Review, Volume 1).
17. Pharmacia Core Labeling History Document—Celecoxib capsules, changes approved April 2002.
18. Periodic Safety Update Report for Celecoxib (Report period: 01 July 1999 to 30 December 1999, 6-month Safety Review, Volume 2).
19. Periodic Safety Update Report for Celecoxib (Report period: 31 December 1999 to 30 June 2000, 6-month Safety Review, Volume 3).
20. Periodic Safety Update Report for Celecoxib (Report period: 01 July 2000 to 30 December 2000, 6-month Safety Review, Volume 4).
21. Periodic Safety Update Report for Celecoxib (Report period: 31 December 2000 to 30 June 2001, 6-month Safety Review, Volume 5).
22. Integrated Clinical and Statistical Report for the Effect of Fluconazole and Ketoconazole on the Single Dose Pharmacokinetic Profile of SC-58635 in Healthy Subjects, Document No. N49-98-06-072, 30 April 1998, pages 260-261.
23. In Vitro Metabolism of [14C]Celecoxib ([14C]SC-58635) by Human Liver Microsomes and Cytochrome P450, Document No. M3095130, 26 February 1998, pages 14-15.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA CÁPSULAS 200 mg

24. In Vitro Inhibition of Cytochrome P450 Marker Activities in Human Liver Microsomes by Celecoxib (SC-58635): Determination of Potential for Drug-Drug Interaction, Document No. M3097243, 13 February 1998, page 18.
25. Integrated Clinical and Statistical Report for the Effect of Fluconazole and Ketoconazole on the Single Dose Pharmacokinetic Profile of SC-58635 in Healthy Subjects, Document No. N49-98-06-072, 30 April 1998, pages 258-260.
26. Final Report for an Evaluation of the Effects of Twice Daily Celecoxib Versus Placebo on Blood Pressure in Hypertensive Patients whose Blood Pressure is Controlled with the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Lisinopril, Document No. N49-01-06-048, 31 January, 2001, page 57.
27. Celecoxib Integrated Summary of Safety Information, Document No. N49-98-07-819, 5 June 1998, page 255.
28. Final Report for a Single-Blind, Randomized, Two Period Crossover Study to Assess the Effect of Celecoxib on the Pharmacokinetics of a Combination Oral Contraceptive in Healthy Female Subjects, Document No. N49-01-06-171, 14 February 2001, page 47.
29. Final Report for an Open-Label, Randomized, Multiple Dose Crossover Study for a Steady-State Drug-Drug Interaction Assessment Between Celecoxib and Omeprazole, Document No. N49-01-06-135, 30 August 2001, pages 49-51.
30. Integrated Clinical and Statistical Report for an Open Label, Randomized, Single-Dose, Four-Way Crossover Study to Assess the Effect of Food and an Antacid on the Pharmacokinetic Profile of SC-58635 in Healthy Subjects, Document No. N49-97-06-019, 3 November 1997, page 61.
31. Revised Integrated Clinical and Statistical Report for an Open Label, Randomized, Multiple Dose, Three-Way Crossover Study to Assess the Effect of SC-58635 on the Steady-State Pharmacokinetic Profile of Lithium Carbonate in Healthy Adult Subjects, Document No. N49-97-16-038, 3 November 1997, pages 30-31.
32. Integrated Clinical and Statistical Report for the Effect of SC-58635 on the Steady-State Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Glyburide in Subjects with Type II Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus, Document No. N49-97-06-039, 29 September 1997, page 99.
33. Integrated Clinical and Statistical Report for the Effect of SC-58635 on the Single Dose Pharmacokinetic Profile of Diphenylhydantoin (Phenytoin) in Healthy Subjects, Document No. N49-97-06-050, 8 December 1997, page 70.
34. Integrated Clinical and Statistical Report for the Effect of SC-58635 on the Single Dose Pharmacokinetic Profile of Tolbutamide in Healthy Subjects, Document No. N49-97-06-051, 11 December 1997, page 92.
35. Revised Integrated Clinical and Statistical Report for the Effect of SC-58635 on the Methotrexate Pharmacokinetic Profile in Subjects with Rheumatoid Arthritis, Document No. N49-97-26-017, 3 November 1997, page 22.
36. Celecoxib Integrated Summary of Safety Information, Document No. N49-98-07-819, 5 June 1998, pages 218-219.
37. Celecoxib Integrated Summary of Safety Information, Document No. N49-98-07-819, 5 June 1998, pages 370-371.
38. Final Report for a Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled, Crossover, Multiple-Dose Assessment of the Analgesic Activity of Celecoxib in the Treatment of Patients with Primary Dysmenorrhea, Document No. N49-00-06-129, 27 November 2000, page 75.
39. Final Report for a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled, Crossover, Multiple-Dose Assessment of the Analgesic Activity of Celecoxib in the Treatment of Patients with Primary Dysmenorrhea, Document No. N49-00-06-130, 27 November 2000, page 73.
40. Knoppert DC, Stempak D, Baruchel S, Koren G. Celecoxib in Human Milk: A Case Report. Pharmacotherapy, 2003; 23: 97-100.
41. Periodic Safety Update Report for Celecoxib, 27 February 2003 (Report period: 01 July 2002 to 31 December 2002, 6-month Safety Review), pages 59-63.
42. Celecoxib And Aseptic Meningitis. Safety Analysis Report. Risk Management Strategy.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELEBRA CÁPSULAS 200 mg

18 August 2004.

43. Raillard, Pierre MD. Medical Expert Statement: Celecoxib Celebrex®, Solexa®, Celora®, Aclarix® Update to Celecoxib Core Data Sheet Section 4.8 (Undesirable Effects – *Post-marketing Experience*) 17 November 2004.
44. Worldwide Labeling Safety Report: Nephritis Interstitial and Celecoxib, 12 November 2004.
45. Raillard, Pierre MD. Celecoxib Clinical Expert Report: Cardiovascular Safety Update, Pfizer Inc. 29 June 2005.
46. Raillard, Pierre MD. Medical Expert Statement: BEXTRA, KUDEQ, VALDYN, VALDYNE, VALDURE (valdecoxib) DYNASTAT, XAPIT, RAYZON (parecoxib sodium) Update To Sections 4.3, 4.4 and 4.8 of the Core Data Sheet (Labeling of Cardiovascular Thromboembolic Events in CABG Patients), Pfizer Inc. 06 January 2005.
47. Raillard, Pierre MD. Celecoxib Clinical Expert Report: Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCAR), Pfizer Inc. 29 June 2005.
48. Moore A, Derry S, Makinson G and McQuay H: Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports. *Arthritis Research & Therapy* 2005, 7(3):R644-R665
49. Deleted during CDS Revision, dated 18 October 2006 and replaced with an updated reference #74.
50. Final Report for a Multicenter, Double-Blind, Parallel Group Study Comparing the Incidence of Clinically Significant Upper Gastrointestinal Events Between Celecoxib 400 MG BID and Ibuprofen 800 MG TID or Diclofenac 75 MG BID; Document Number- N49-00-06-035_102, 25 May 2000.

Reference 51-52: CDS Revision Date August 31, 2005

51. Final Report for a Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Comparison, Randomized Study to Evaluate the Short-Term efficacy and Safety of Celecoxib 100 mg BID and Ketoprofen 100 mg BID in Patients With Ankylosing Spondylitis, Document Number F49-98-02-137, 08 July 2004.
52. Assessment of the Efficacy of Treatment by Celecoxib 200 mg QD and 400 mg QD on the Symptoms of Ankylosing Spondylitis Compared to Naproxen and Placebo; Document Number N49-01-02-193, 18 June 2004

Reference 53-74: CDS Revision Date October 17, 2006

53. EMEA Key Elements for the Summaries of Product Characteristics of Non-Selective NSAIDs, Dated 17 October 2005
54. Pfizer Inc. Clinical Expert Report to Support CDS Revisions, Dated 18 October 2006
55. FDA Proposed NSAID Package Insert Labeling Template 1 (FDA correspondence 06 April 2005 Revised xx05)
56. Final Report for a Multicenter, Double-Blind, Parallel Group Study Comparing the Incidence of Clinically Significant Upper Gastrointestinal Events Between Celecoxib 400 mg BID and Ibuprofen 800 mg TID or Diclofenac 75 mg BID The Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study (CLASS). Protocol Numbers: N49-98-02-035 and N49-98-02-102. Document date: 25 May 2000.
57. Frishman WH. Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy on Blood Pressure and Peripheral Edema. *Am J Cardiology* 2002; 89(6A) (Suppl):18D-25D.
58. Hale TW, McDonald R, Boger J. Transfer of Celecoxib into Human Milk. *J Hum Lact* 20(4) 2004 397-403.
59. Gardiner SJ, Doogue MP, Zhang M et al. Quantification of Infant Exposure to Celecoxib Through Breast Milk. *Br. J Clin Pharmacology* 61:1; 2005, 101-104.
60. Zhang M, Moore GA, Gardiner SJ et al. Determination of Celecoxib in Human Plasma and Breast Milk by High-Performance Liquid Chromatographic Assay. *J Chromato B* 830 (2006) 245-248.
61. CELECOXIB Protocols IQ4-99-02-005 EQ4-00-02-018 Table 1.2.1.1. Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by MedDRA SOC Name and Preferred Term - As-Treated Population. Date of Data Extraction: 27DEC2005 Date of Table Generation:

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA CÁPSULAS 200 mg

05APR2006.

62. Pfizer Inc. Summary of Integrated Safety Data from Celecoxib Sporadic Adenomatous Polyp Studies IQ4-99-02-005 and EQ4-00-02-018, Dated 10 August 2006.

63. Pfizer Inc. Final Study Report Prevention of Sporadic Colorectal Adenomas with Celecoxib (APC) Protocol IQ4-99-02-005

64. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG et al. Celecoxib for the Prevention of Sporadic Colorectal Adenomas. N Engl J Med 2006;355:873-84.

65. Pfizer Inc. Final Study Report Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (Pre-SAP) Protocol EQ4-00-02-018

66. Arber N, Eagle CJ, Spicak J et al. Celecoxib for the Prevention of Colorectal Adenomatous Polyps. N Engl J Med 2006;355:885-95.

67. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA et al. Effect of Celecoxib on Cardiovascular Events and Blood Pressure in Two Trials for the Prevention of Colorectal Adenomas. Circulation. 2006;114:1028-1035.

68. Lundblad MS et al. Accumulation of Celecoxib With a 7-fold higher drug Exposure in Individuals Homozygous for CYP2C9*3. Clinical Pharmacology and Therapeutics March 2006 287-88.

69. Kirchheiner J et al. Influence of CYP2C9 genetic polymorphisms on pharmacokinetics of celecoxib and its metabolites. Pharmacogenetics 2003, 13:473-480

70. Tang C et al. In-Vitro Metabolism of Celecoxib, a Cyclooxygenase-2 Inhibitor, by Allelic Variant Forms of Human Liver Microsomal Cytochrome P450 2C9: Correlation with CYP2C9 Genotype and In-Vivo Pharmacokinetics. Pharmacogenetics 2001, 11:223-235

71. Brenner SS et al. Influence of Age and Cytochrome P450 2C9 Genotype on the Steady-State Disposition of Diclofenac and Celecoxib. Clin Pharmacokinet 2003; 42 (3): 283-292

72. Solus JF et al. Genetic Variation in Eleven Phase I Drug Metabolism Genes in an Ethnically Diverse Population. Pharmacogenomics (2004) 5(7), 895-931.

73. Whelton A, Lefkowitz JL, West CR et al. Cardiorenal Effects of Celecoxib as Compared With the Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Diclofenac and Ibuprofen. Kidney International advance online publication, 30 August 2006; doi:10.1038/sj.ki.5001766.

74. White WB, West CR, Borer JS, et al. Risk of Cardiovascular Events in Patients Receiving Celecoxib: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Am J Cardiol (Jan 1, 2007);99:91-98.

References 75-76: CDS Revision Date October 28, 2008

75. Clinical Overview to Support Revisions to the Celecoxib Core Data Sheet September 2008.

76. ADAPT Research Group: Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). PLoS Clin Trials 2006;1(7):e33.

Reference 77-78: CDS Revision Date November 19, 2009

77. Clinical Overview to Support Revisions to the Celecoxib Core Data Sheet, November 2009.

78. Pfizer Inc. A Review of Celecoxib Cases Reporting Chest Pain Events, 28 September 2009.

Reference 79: CDS Revision Date December 2010

79. Clinical Overview to Support Revisions to the Celecoxib Core Data Sheet, December 2010.

Reference 80: CDS Revision Date December 2011

80. Clinical Overview to Support Revisions to the Celecoxib Core Data Sheet, December 2011.

81. Clinical Overview to Support Celecoxib Core Data Sheet Revisions for Decreased Fertility, June 2011.

82. Clinical Overview to Support Celecoxib Core Data Sheet Revisions for Spontaneous Abortion, June 2011.

Reference 83-97: CDS Revision Date November 29, 2012

83. Clinical Overview to Support Celecoxib Core Data Sheet Revisions to Section 4.8, Undesirable Effects, November 2012.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELEBRA CÁPSULAS 200 mg

84. Edelman AB et al. Impact of the prostaglandin synthase-2 inhibitor celecoxib on ovulation and luteal events in women. *Contraception* 2012; epub ahead of print.
85. Alper AB et al. Nephrotic syndrome and interstitial nephritis associated with celecoxib. *American Journal of Kidney Diseases* 2002; 40(5):1086-1090.
86. Almansori M et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor-associated minimal-change disease. *Clinical Nephrology* 2005; 63(5):381-384.
87. Chen YH and Tarng DC. Profound urinary protein loss and acute renal failure caused by cyclooxygenase-2 inhibitor. *Chinese Journal of Physiology* 2011;54(5):264-268.
88. Feinfeld DA, et al. Nephrotic syndrome associated with use of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs: case report and review of the literature. *Nephron* 1984;37(3):174-9.
89. Warren, GV, Korbet, SM, Schwartz, MM, Lewis, EJ. Minimal change glomerulopathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Kidney Dis* 1989;13:127.
90. Goeschke B and Braathen LR. Acute generalized exanthematic pustulosis: a case and an overview of side effects affecting the skin caused by celecoxib and other COX-2 inhibitors reported so far. *Dermatology* 2004; 209(1):53-6.
91. Yang CC et al. Acute generalized exanthematous pustulosis caused by celecoxib. *Journal of the Formosan Medical Association* 2004;103(7):555-7.
92. Shin HT et al. A case of celecoxib induced acute generalized exanthematous pustulosis. *Annals of Dermatology* 2011;23(Suppl 3):S380-2.
93. Alegria P et al. Celecoxib-induced cholestatic hepatotoxicity in a patient with cirrhosis. *Annals of Int Med* 2002;137(1):75.
94. Grieco A et al. Acute cholestatic hepatitis associated with celecoxib. *Ann Pharmacother* 2002;36:1997-9.
95. Chamourard P et al. Prolonged cholestasis associated with short-term use of celecoxib. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:1286-1288.
96. El Hajj et al. Celecoxib-induced cholestatic liver failure requiring orthotopic liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2009;15(31):3937-3939.
97. Galan MV et al. Celecoxib-induced cholestatic hepatitis. *Annals of Internal Medicine* 2001;134(3):254.

Reference 98-99: CDS Revision Date September 11, 2013

98. 2.5 Clinical Overview Frequency Assessment for the Core Data Sheet, September 2013.
99. 2.5 Clinical Overview to Support Core Data Sheet Revisions to Section 5.1, Pharmacodynamic properties, September 2013.

Reference 100-105: CDS Revision Date July 09, 2014

100. Guidance for Industry: Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations (Draft Guidance, February 2012).
101. Jayasagar G. et al. Influence of rifampicin pretreatment on the pharmacokinetics of celecoxib in healthy male volunteers. *Drug Metabolism & Drug Interactions*. 19(4):287-95, 2003.
102. Werner U. et al. Celecoxib inhibits metabolism of cytochrome P450 2d6 substrate metoprolol in humans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 74(2):130-7, Aug 2003.
103. Final report for an open label, randomized, multiple dose crossover study for a steady state drug-drug interaction assessment between celecoxib and dextromethorphan. Report No: N49-99-06-117; protocol No: N49-98-02-117; 15July 1999.
104. 2.5 Clinical Overview to Support Updates to the Celecoxib Core Data Sheet Modification of Section 4.2 Posology and method of administration, Addition to the Modification of Section 4.4 Special warnings and precautions for use, Addition to and modification of Section 4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interactions, addition to section 4.8 Undesirable effects (Pneumonitis as an ADR), July 2014.
105. 2.5 Clinical Overview to Support the Addition of Adverse Drug Reaction (ADR) Frequency and Category of Pneumonitis to the Core Data Sheet, July 2014.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**