

Nº Ref.:MT1013039/18

GZR/DVM/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 18756/18

Santiago, 7 de septiembre de 2018

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Bernardita Garín Hoyng, Responsable Técnico y D. Sandra Cabezas Hurtado, Representante Legal de Novartis Chile S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT1013039, de fecha de 4 de julio de 2018, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico ARTREXIB CÁPSULAS 200 mg (CELECOXIB), Registro Sanitario Nº F-19975/18;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 4 de julio de 2018, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-19975/18 del producto farmacéutico ARTREXIB CAPSULAS 200 mg (CELECOXIB).

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2018070433069742, emitido por Tesorería General de la República con fecha 4 de julio de 2018; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º 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 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta 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 **ARTREXIB CÁPSULAS 200 mg (CELECOXIB)**, registro sanitario Nº F-19975/18, concedido a Novartis 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 AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE



Q.F. PATRICIA CARMONA SEPÚLVEDA
JEFA SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
UCD



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ARTREXIB CÁPSULAS 200 mg****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ARTREXIB CAPSULAS 200 MG****1. NOMBRE DEL PRODUCTO**

Artrexib 200 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 200 mg de celecoxib.

Para el listado completo de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas

4. INFORMACIÓN CLÍNICA**4.1 Indicaciones terapéuticas**

- Alivio de los signos y síntomas de osteoartritis y artritis reumatoidea en el adulto.
- Alivio de los signos y síntomas de la espondilitis anquilosante
- Manejo del dolor o dolor luego de una cirugía dental
- Dismenorrea primaria

4.2 Posología y método de administración

Dado que los riesgos cardiovasculares de celecoxib podrían aumentar con la dosis y tiempo de exposición, se debe utilizar la duración de tratamiento mínima y la dosis diaria efectiva más baja posible. Las necesidades del paciente de alivio sintomático y respuesta a la terapia deben ser reevaluadas periódicamente en pacientes con osteoartritis (ver secciones 4.3, 4.4, 4.8 y 5.1).

Osteoartritis

La dosis diaria recomendada habitual es de 200 mg tomados 1 vez al día o en 2 dosis divididas. En ausencia de un aumento del beneficio terapéutico después de 2 semanas, se deberían considerar otras opciones terapéuticas.

Artritis reumatoide

La dosis diaria recomendada inicial es de 200 mg o 100 mg 2 dosis al día. En ausencia de un aumento del beneficio terapéutico después de 2 semanas, se deberían considerar otras opciones terapéuticas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTREXIB CÁPSULAS 200 mg

Espondilitis anquilosante

La dosis diaria recomendada es de 200 mg tomados 1 vez al día o en 2 dosis divididas. En algunos pacientes que muestran poco alivio en los síntomas, una dosis de 400 mg una vez al día o en dos dosis divididas puede incrementar la eficacia. En ausencia de un aumento del beneficio terapéutico después de 2 semanas, se deberían considerar otras opciones terapéuticas.

La dosis máxima recomendada es de 400 mg para todas las indicaciones.

Poblaciones especialesAdulto mayor (>65 años)

Como en adultos más jóvenes, la dosis de inicio es de 200 mg al día. Esta dosis puede ser incrementada posteriormente a 200 mg dos veces al día.

Se debe tener precaución especialmente en adultos mayores con un peso corporal inferior a 50 kg (ver secciones 4.4 y 5.2).

Disfunción hepática

El tratamiento se debe iniciar a la mitad de la dosis recomendada en pacientes con deterioro hepático moderado establecido con un nivel de albúmina sérica de 25 -35 g/l. La experiencia en dichos pacientes se limita a pacientes cirróticos (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Daño Renal

La experiencia con celecoxib en pacientes con deterioro renal leve o moderado es limitada, por lo tanto, dichos pacientes debieran ser tratados con precaución (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Niños

Celecoxib no está indicado para su uso en niños.

Malos metabolizadores CYP2C9

Pacientes que son conocidos o con sospecha de ser malos metabolizadores CYP2C9 en base al genotipo o historia/experiencia previa con otros sustratos CYP2C9 se les debería administrar celecoxib con precaución ya que el riesgo de efectos adversos dependientes de la dosis está aumentado.(ver sección 5.2).

Forma de Administración

Vía de administración oral.

Celecoxib se puede tomar con o sin alimentos.

Para pacientes que tienen dificultad para tragar cápsulas, los contenidos de una cápsula de celecoxib se pueden agregar a puré de manzana, yogur o puré de plátano. Para hacerlo, todo el contenido de la cápsula debe vaciarse cuidadosamente en una cucharadita rasa de puré de manzana frío o a temperatura ambiente, yogur o puré de plátano y debe ser ingerido inmediatamente con un vaso de agua.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ingrediente activo o cualquier excipiente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTREXIB CÁPSULAS 200 mg

- Hipersensibilidad conocida a sulfonamidas.
- Úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal (GI).
- Pacientes que han experimentado asma, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria u otras reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetilsalicílico (aspirina) u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores COX-2 (ciclooxigenasa 2).
- En embarazo y en mujeres fértiles, salvo que utilicen un método efectivo de anticoncepción (ver sección 4.6). Celecoxib ha mostrado causar malformaciones en las 2 especies animales estudiadas (ver secciones 4.6 y 5.3). Se desconoce el potencial de riesgo humano en embarazo, pero no puede ser excluido.
- Lactancia (ver secciones 4.6 y 5.3).
- Disfunción hepática severa (albúmina sérica <25 g/l o puntaje Child-Pugh ≥ 10).
- Pacientes con depuración de creatinina estimada <30 ml/min.
- Enfermedad intestinal inflamatoria.
- Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-IV).
- Enfermedad cardíaca isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso**Efectos Gastrointestinales (GI)**

Complicaciones gastrointestinales superiores (perforaciones, úlceras o sangrados [PUBs]), algunas de ellas con resultado fatal, han ocurrido en pacientes tratados con celecoxib. Se recomienda precaución al tratar pacientes en su mayoría con riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal con AINEs; adultos mayores, pacientes que usan algún otro AINE o ácido acetilsalicílico, glucocorticoides, pacientes que consumen alcohol o pacientes con una historia anterior de enfermedad gastrointestinal de manera concomitante, como úlceras o sangrado GI.

Existe un aumento adicional en el riesgo de efectos adversos gastrointestinales (ulceración gastrointestinal u otras complicaciones gastrointestinales) al tomar celecoxib en forma simultánea con ácido acetilsalicílico (incluso en bajas dosis).

No se ha demostrado una diferencia significativa de seguridad GI entre inhibidores COX-2 selectivos + ácido acetilsalicílico vs. AINEs + ácido acetilsalicílico en ensayos clínicos de largo plazo (ver sección 5.1).

Uso concomitante de AINEs

El uso concomitante de celecoxib y un AINE distinto a aspirina debe ser evitado.

Efectos cardiovasculares

Se ha encontrado una mayor cantidad de eventos cardiovasculares graves, principalmente infarto al miocardio, en un estudio controlado con placebo de largo plazo en pacientes con pólipos adenomatosos esporádicos tratados con celecoxib a dosis de 200 mg 2 veces al día y 400mg 2 veces al día comparado con placebo (ver sección 5.1).

Dado que los riesgos cardiovasculares de celecoxib podrían aumentar con la dosis y tiempo de exposición, se debe utilizar la duración de tratamiento mínima y la dosis diaria efectiva más baja posible.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ARTREXIB CÁPSULAS 200 mg

Los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2, se han asociado con un mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares y trombóticos cuando se toman a largo plazo. La magnitud exacta del riesgo asociado con una sola dosis no se ha determinado, tampoco se ha determinado la duración exacta de la terapia que se asocia con un aumento del riesgo.

Las necesidades del paciente de alivio sintomático y respuesta a la terapia deben ser reevaluadas periódicamente, especialmente en pacientes con osteoartritis (ver secciones 4.3, 4.2, 4.8 y 5.1).

Pacientes con factores de riesgo significativos de eventos cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo) sólo deben ser tratados con celecoxib después de una evaluación cuidadosa (ver sección 5.1).

Los inhibidores COX-2 selectivos no son un sustituto del ácido acetilsalicílico o para profilaxis de enfermedades tromboembólicas cardiovasculares, debido a su falta de efectos antiplaquetarios. En consecuencia, las terapias antiplaquetarias no debieran ser discontinuadas (ver sección 5.1).

Retención de fluidos y edema

Al igual que con otros ingredientes activos conocidos por inhibir la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquido y edema en pacientes que toman celecoxib. Por lo tanto, celecoxib se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en pacientes con edema preexistente por algún otro motivo, ya que la inhibición de prostaglandinas podría llevar al deterioro de la función renal y la retención de líquidos. También se requiere precaución en pacientes que toman diuréticos o están de alguna otra forma en riesgo de hipovolemia.

Hipertensión

Al igual que con todos los AINEs, celecoxib puede llevar a la aparición de hipertensión nueva o agravamiento de la hipertensión preexistente, cualquiera de las cuales podría contribuir a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares. Por lo tanto, la presión arterial debe ser monitoreada con frecuencia durante el inicio de la terapia con celecoxib y durante todo el transcurso de la terapia.

Efectos hepáticos y renales

El compromiso de la función renal o hepática y especialmente la disfunción cardíaca son más probables en ancianos y por lo tanto se debe mantener una supervisión médica adecuada.

Los AINEs, incluyendo celecoxib, pueden causar toxicidad renal.

Ensayos clínicos con celecoxib han mostrado efectos renales similares a los observados con AINEs comparadores.

Los pacientes con el máximo riesgo de toxicidad renal son aquellos con su función renal deteriorada, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, los que toman diuréticos, inhibidores ECA, antagonistas del receptor de angiotensina II y los ancianos. Dichos pacientes debieran recibir un monitoreo cuidadoso mientras reciben el tratamiento con celecoxib.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

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

Algunos casos de reacciones hepáticas severas, incluyendo hepatitis fulminante (algunas con resultados fatal), necrosis hepática e insuficiencia hepática (algunas con resultado fatal o que requieren trasplante de hígado) han sido informados con celecoxib. Entre los casos que informaron tiempo para su aparición, la mayoría de los eventos hepáticos adversos graves se desarrollaron dentro del primer mes después de iniciar el tratamiento con celecoxib (ver 4.8).

Si durante el tratamiento los pacientes experimentan un deterioro en alguna de las funciones de los sistemas de órganos ya mencionados, se deben tomar las medidas adecuadas y considerar la discontinuación de la terapia.

Inhibición de CYP2D6

Celecoxib inhibe CYP2D6. Aunque no es un fuerte inhibidor de esta enzima, se podría necesitar una reducción de la dosis para medicamentos con titulación de dosis individual que son metabolizados por CYP2D6 (ver sección 4.5).

Pobres metabolizadores de CYP2C9

Los pacientes conocidos por ser malos metabolizadores CYP2C9 debieran ser tratados con precaución (ver sección 5.2).

Reacciones de hipersensibilidad cutánea y sistémica

Se han informado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica en forma muy rara asociadas al uso de celecoxib (ver sección 4.8). Los pacientes parecen presentar el máximo riesgo de estas reacciones al inicio de la terapia: la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. Se han informado reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxis, angioedema y sarpullido por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) o síndrome de hipersensibilidad) en pacientes que reciben celecoxib (ver sección 4.8). Pacientes con historial de alergia a sulfonamidas o alguna alergia medicamentosa podrían presentar un mayor riesgo de reacciones cutáneas graves o reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.3). Celecoxib debe ser discontinuado a la primera aparición de rash cutáneo, lesiones mucosales o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Generalidades

Celecoxib podría enmascarar fiebre y otros signos de inflamación.

Uso con anticoagulantes orales

En pacientes en terapia concurrente con warfarina se han reportado diferentes eventos de sangrado, algunos de ellos fatales.

Se ha reportado de mayor tiempo de protrombina (INR) con terapia concurrente. Por tanto este debe ser cuidadosamente monitoreado en pacientes que reciben anticoagulantes orales tipo coumarina/warfarina, especialmente cuando se ha iniciado o modificado la terapia con celecoxib (ver sección 4.5). El uso concomitante de anticoagulantes con AINEs puede incrementar el riesgo de sangrado.

Debe ejercerse especial cuidado cuando se combina celecoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales, incluyendo anticoagulantes nuevos (como apixaban, dabigatran y rivaroxaban).

Advertencias especiales sobre los excipientes

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

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

Artrexib en cápsulas 200 mg contiene lactosa. Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacciónInteracciones farmacodinámicasAnticoagulantes

La actividad anticoagulante debe ser monitoreada particularmente durante los primeros días después de iniciar o cambiar la dosis de celecoxib en pacientes que reciben warfarina u otros anticoagulantes, ya que estos pacientes presentan un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas.

En consecuencia, los pacientes que reciben anticoagulantes orales deben tener un monitoreo cuidadoso respecto al INR del tiempo de protrombina, especialmente durante los primeros días cuando se inicia la terapia con celecoxib o se cambia la dosis (ver sección 4.4). Se han informado eventos hemorrágicos asociados a incrementos en el tiempo de protrombina, principalmente en los ancianos, en pacientes que reciben celecoxib en forma simultánea con warfarina, algunos de ellos fatales.

Anti-hipertensivos

Los AINE pueden reducir el efecto de los productos antihipertensivos, incluyendo los inhibidores de la ACE, antagonistas de los receptores de angiotensina II, diuréticos y beta bloqueadores. Con respecto a los AINE, éstos pueden aumentar el riesgo de insuficiencia renal aguda, usualmente de manera reversible, en pacientes con función renal comprometida (como pacientes deshidratados, pacientes que usan diuréticos o pacientes mayores) cuando se combina inhibidores de la ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II y/o diuréticos con los AINE, incluyendo celecoxib (ver sección 4.4).

Por lo tanto, la asociación debe ser administrada con precaución, especialmente en los ancianos. Los pacientes deben ser hidratados como corresponde y se debe considerar el monitoreo de la función renal después de iniciar la terapia concomitante, y en forma periódica de ahí en adelante.

En un estudio clínico de 28 días en pacientes con hipertensión de fase I y II controlada con lisinopril, la administración de celecoxib 200 mg 2 veces al día no llevó a aumentos clínicamente significativos, al compararse con el tratamiento con placebo, en la presión arterial sistólica o diastólica diaria promedio, determinada usando monitoreo ambulatorio de la presión arterial de 24 horas. Entre los pacientes tratados con celecoxib 200 mg 2 veces al día, el 48% se consideró sin respuesta a lisinopril en la visita clínica final (definida por una presión arterial diastólica con cuff >90 mmHg o presión arterial diastólica >10% mayor comparada con la línea basal), comparado con un 27% de pacientes tratados con placebo; esta diferencia fue estadísticamente significativa.

Ciclosporina y tacrolimus

La coadministración de AINEs y ciclosporina o tacrolimus puede aumentar el efecto nefrotóxico de la ciclosporina o tacrolimus, respectivamente. La función renal debe ser monitoreada al combinar celecoxib o alguno de estos medicamentos.

Ácido acetilsalicílico

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

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

Celecoxib se puede usar con ácido acetilsalicílico en dosis baja, pero no es un sustituto del ácido acetilsalicílico para profilaxis cardiovascular. En los estudios presentados, al igual que con otros AINEs, se observó un aumento en el riesgo de ulceración gastrointestinal u otras complicaciones gastrointestinales comparado con el uso de celecoxib solo respecto a la administración concomitante de ácido acetilsalicílico en dosis bajas (ver sección 5.1).

Interacciones farmacocinéticasEfectos de celecoxib sobre otros medicamentosInhibición de CYP2D6

Celecoxib es un inhibidor CYP2D6.

Las concentraciones plasmáticas de productos medicinales que son sustratos de esta enzima pueden incrementarse cuando se usa concomitantemente con celecoxib.

Ejemplos de ingredientes activos que son metabolizados por CYP2D6 son los antidepresivos (tricíclicos y SSRIs), neurolépticos, fármacos antiarrítmicos, etcétera. La dosis de sustratos CYP2D6 con titulación de dosis individual podría ser necesario disminuirla al iniciar o aumentar el tratamiento con celecoxib si este tratamiento finaliza.

La administración concomitante de celecoxib 200 mg dos veces al día resultó en aumentos de 2 a 6 veces y 1,5 en las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano y metoprolol (sustratos de CYP2D6), respectivamente. Estos incrementos se deben a la inhibición de CYP2D6 de celecoxib del metabolismo del sustrato de CYP2D6.

Inhibición de CYP2C19

Estudios in vitro muestran cierto potencial de celecoxib para inhibir el metabolismo catalizado por CYP2C19. La importancia clínica de este resultado in vitro es desconocida. Ejemplos de ingredientes activos que son metabolizados por CYP2C19 son diazepam, citalopram e imipramina.

Metotrexato

En pacientes con artritis reumatoide, celecoxib no tuvo efecto estadísticamente significativo en la farmacocinética (aclaramiento plasmático o renal) del metotrexato (en dosis reumatológicas). Sin embargo se recomienda un adecuado monitoreo de la toxicidad relacionada con el metotrexato cuando se combinan estos dos ingredientes activos.

Litio

En sujetos sanos, la coadministración de celecoxib 200 mg dos veces al día, con 450 mg dos veces al día de litio resultó en el incremento medio en C_{max} de 16% y en el AUC de 18% para el litio. Por tanto, los pacientes que reciben tratamiento con litio deben ser cuidadosamente monitoreados cuando se introduce o discontinúa el celecoxib.

Anticonceptivos orales

En un estudio de interacción, celecoxib no tuvo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de anticonceptivos orales (1 mg de noretisterona /35 microg de etinilestradiol).

Glibenclámda/tolbutamida

Celecoxib no afecta la farmacocinética de la tolbutamida (sustrato CYP2C9) o glibenclámda en un grado clínicamente relevante.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTREXIB CÁPSULAS 200 mg

Efectos de otros medicamentos sobre celecoxibPobres metabolizadores del CYP2C9

En personas que son malos metabolizadores CYP2C9 y demuestran mayor exposición sistémica a celecoxib, el tratamiento concomitante con inhibidores CYP2C9 como el fluconazol podría derivar en aumentos adicionales en la exposición a celecoxib. Dichas combinaciones debieran ser evitadas en malos metabolizadores CYP2C9 conocidos (ver secciones 4.2 y 5.2).

Inhibidores e inductores del CYP2C9

Dado que celecoxib es metabolizado principalmente por CYP2C9, se debería utilizar la mitad de la dosis recomendada en pacientes que reciben fluconazol. El uso concomitante de una dosis única de 200 mg de celecoxib y 200 mg una vez al día de fluconazol, un potente inhibidor CYP2C9, llevó a un incremento medio en el C_{max} de celecoxib de 60% y un AUC de 130%. El uso concomitante de inductores CYP2C9 como la rifampicina, carbamazepina y barbitúricos podría disminuir las concentraciones plasmáticas de celecoxib.

Ketoconazol y antiácidos

No se ha observado que ketoconazol o los antiácidos afecten la farmacocinética de celecoxib.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción en adultos.

4.6 Embarazo y lactanciaEmbarazo

Estudios en animales (ratas y conejos) han demostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones (ver secciones 4.3 y 5.3).

La inhibición de la síntesis de prostaglandina puede afectar adversamente el embarazo. Datos de estudios epidemiológicos sugieren el aumento del riesgo de aborto espontáneo después del uso de inhibidores de la prostaglandina en las etapas tempranas del embarazo.

Se desconoce el potencial de riesgo humano en el embarazo. Celecoxib, como otros ingredientes activos que inhiben la síntesis de prostaglandina puede causar inercia y cierre prematuro del conducto arterioso durante el último trimestre.

Durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, los AINEs, incluido el celecoxib, pueden causar disfunción renal en el feto, lo que puede reducir el volumen de líquido amniótico u oligohidramnios en los casos graves. Tales efectos pueden ocurrir poco después del inicio del tratamiento y generalmente son reversibles.

Celecoxib está contraindicado en el embarazo y en mujeres en edad fértil (ver secciones 4.3 y 4.4). Si la mujer se embaraza durante el tratamiento debe discontinuar el uso con celecoxib.

Uso durante la lactancia

Celecoxib es excretado en la leche de ratas que amamantan, a concentraciones similares

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

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

a las del plasma.

La administración de celecoxib a una cantidad limitada de mujeres que amamantan muestra una transferencia muy baja de celecoxib a la leche materna.

Las mujeres que toman celecoxib no deberían amamantar.

Fertilidad

En base al mecanismo de acción, el uso de AINEs, incluyendo celecoxib puede retrasar o evitar la ruptura de los folículos ováricos, lo que ha sido asociado con infertilidad reversible en algunas mujeres.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Los pacientes que experimentan mareo, vértigo o somnolencia mientras toman celecoxib deberían evitar la conducción u operación de maquinaria.

4.8 Efectos indeseables

Las reacciones adversas se detallan por clase o sistema de órganos y se clasifican por frecuencia en el siguiente listado, reflejando datos de las siguientes fuentes:

- Reacciones adversas informadas en pacientes con osteoartritis y pacientes con artritis reumatoide con porcentajes de incidencia superiores al 0.01% y superiores a los informados para placebo durante 12 ensayos clínicos controlados con placebo y/o ingrediente activo de hasta 12 semanas de duración con dosis diarias de celecoxib desde 100 mg hasta 800 mg.

En estudios adicionales que usaron AINEs comparadores no selectivos, aproximadamente 7400 pacientes con artritis han sido tratados con celecoxib con dosis diarias de hasta 800 mg, incluyendo aproximadamente 2300 pacientes tratados durante 1 año o más. Las reacciones adversas observadas con celecoxib en estos estudios adicionales fueron consistentes con aquellas para pacientes con osteoartritis y artritis reumatoide detalladas a continuación.

- Se han reportado reacciones adversas a incidencias mayores que las del placebo para sujetos tratados con celecoxib 400 mg diariamente en ensayos de prevención de pólipos de largo plazo de duración de hasta 3 años (ensayos Prevención de Adenoma con Celecoxib (APC) y Prevención de Pólipos Adenomatosos Esporádicos Colorrectales (PreSAP); ver sección 5.1: Estudios de seguridad cardiovascular de largo plazo que involucraron a pacientes con pólipos adenomatosos esporádicos).
- Reacciones adversas derivadas de vigilancia posventa informadas en forma espontánea durante un período en el cual se trataron >70 millones de pacientes estimados con celecoxib (diversas dosis, duraciones e indicaciones).

Aun cuando estos fueron identificados como reacciones a partir de ensayos post comercialización, se consultaron datos del ensayo para estimar la frecuencia. Las frecuencias se basan en un meta análisis acumulativo con agrupamiento de ensayos que representaron una exposición en 38102 pacientes.

Reacciones Adversas en Ensayos Clínicos con Celecoxib y Experiencia de Vigilancia

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTREXIB CÁPSULAS 200 mg

(Términos preferentes MedDRA)^{1,2}

Muy comunes	(≥1/10)
Comunes	(≥ 1/100 a < 1/10)
No común	(≥ 1/1000 a <1/100)
Raro	(≥ 1/10.000 a <1/1000)
Muy raro	(≥1/10.000)
Frecuencia desconocida	Experiencia posventa
Desconocido	(No puede ser estimado con los datos disponibles)

Infecciones e Infestaciones

Común: Sinusitis, infección de vías respiratorias superiores, infección de vías urinarias, faringitis.

Trastornos de la sangre y sistema linfático

No común: Anemia
Raro: Leucopenia, trombocitopenia
Desconocido: Pancitopenia⁴

Trastornos del Sistema Inmune

Común: Alergia agravada
Muy raro: Shock anafiláctico⁴, reacción anafiláctica⁴

Metabolismo y trastornos nutricionales

No común: Hipercalemia

Trastornos psiquiátricos

Común: Insomnio
No común: Ansiedad, depresión, fatiga
Raro: Confusión, alucinaciones⁴

Trastornos del sistema nervioso

Común: Mareo, hipertonia, dolor de cabeza⁴
Poco común: Infarto cerebral¹, parestesia, somnolencia
Raro: Ataxia, disgeusia
Muy raro: Hemorragia intracraneal (incluyendo hemorragia craneal fatal)⁴, meningitis aséptica⁴, epilepsia (incluyendo epilepsia agravada)⁴, ageusia⁴, anosmia⁴

Trastornos oculares

No común: Visión borrosa, Conjuntivitis⁴
Desconocido: hemorragia ocular
Muy raro: oclusión de la arteria retinal⁴, oclusión de la vena retinal⁴

Trastornos auditivos y del laberinto

No común: Tinnitus, hipoacusia¹

Trastornos cardíacos

Común: Infarto de miocardio¹
No común: Insuficiencia cardíaca, palpitaciones, taquicardia

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

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

Raro: Arritmia

Trastornos vasculares

Muy común: Hipertensión¹ (incluyendo hipertensión agravada)

Raro: Embolia pulmonar⁴, rubor⁴

Muy raro: Vasculitis⁴

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Común: Rinitis, tos, disnea¹

Poco frecuente: Broncoespasmo⁴

Raro: Neumonitis⁴

Trastornos gastrointestinales

Común: Náusea⁴, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, vómitos¹, disfagia¹

No común: Estreñimiento, gastritis, estomatitis, inflamación gastrointestinal (incluyendo agravamiento de la inflamación gastrointestinal), eructos

Raro: Hemorragia gastrointestinal⁴, úlcera duodenal, úlcera gástrica, úlcera esofágica, úlcera del intestino, úlcera del intestino grueso, perforación intestinal, esofagitis, melena, pancreatitis, colitis⁴

Trastornos hepatobiliares

No común: Función hepática anormal, aumento en enzimas hepáticas (incluyendo aumento en SGOT y SGPT)

Raro: Hepatitis⁴

Muy raro: Insuficiencia hepática⁴ (a veces fatal o que requiere trasplante hepático), hepatitis fulminante⁴ (algunos con resultado fatal), necrosis hepática⁴, colestasis⁴, hepatitis colestásica⁴, ictericia⁴

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Común: Rash, prurito (incluyendo prurito generalizado)

No Común: Urticaria, equimosis⁴

Raro: Angioedema⁴, alopecia, fotosensibilidad

Muy raro: Dermatitis exfoliativa⁴, eritema multiforme⁴, Síndrome de Stevens-Johnson⁴, necrolisis tóxica epidérmica⁴, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)⁴, pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP)⁴, dermatitis bulosa⁴

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo

Común: Artralgia⁴

No Común: Espasmos musculares (calambres en las piernas)

Muy raro: Miositis⁴

Trastornos urinarios y renales

No Común: Aumento en creatinina sanguínea, aumento en urea en sangre

Raro: Insuficiencia renal aguda⁴, hiponatremia⁴

Muy raro: Nefritis túbulointersticial⁴, síndrome nefrótico⁴, lesión mínima de glomerulonefritis⁴

Trastornos de mamas y sistema reproductivo

Raro: Alteración menstrual

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

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

Desconocido: Infertilidad femenina (disminución de fertilidad femenina)³

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Común: enfermedad similar a la influenza, edema periférico/retención de fluidos

No Común: Edema facial, dolor en el pecho⁴

Lesiones, envenenamiento y complicaciones en procedimientos

Común: lesión (lesión accidental)

¹ Reacciones adversas que ocurrieron en ensayos de prevención de pólipos, que representan a pacientes tratados con celecoxib 400 mg diarios en 2 ensayos clínicos de hasta 3 años de duración (los ensayos APC y PreSAP). Las reacciones farmacológicas adversas antes detalladas para los ensayos de prevención de pólipos son solamente aquellas que han sido reconocidas con anterioridad en la experiencia de seguimiento posventa o han ocurrido con mayor frecuencia que en los ensayos de artritis.

² Además, ocurrieron las siguientes reacciones adversas *previamente desconocidas* en ensayos de prevención de pólipos, que representan a pacientes tratados con celecoxib 400 mg diarios en 2 ensayos clínicos de hasta 3 años de duración (los ensayos APC y PreSAP): Comunes: angina de pecho, síndrome de colon irritable, nefrolitiasis, aumento de creatinina en sangre, hiperplasia prostática benigna, aumento de peso. No comunes: infección por helicobacter, herpes zoster, erisipelas, bronconeumonía, laberintitis, infección gingival, lipoma, cuerpos flotantes, hemorragia conjuntiva, trombosis venosa profunda, disfonía, hemorragia hemorroidal, peristalsis frecuente, ulceración bucal, dermatitis alérgica, ganglión, nocturia, hemorragia vaginal, dolor de mamas, fractura de extremidades inferiores, aumento de sodio en sangre.

³ Reacciones farmacológicas adversas informadas espontáneamente para la base de datos de seguimiento de seguridad durante un período en el cual se trataron >70 millones de pacientes estimados con celecoxib (diversas dosis, duraciones e indicaciones). Por lo tanto, las frecuencias de estas reacciones adversas no se pueden establecer de manera confiable. Las reacciones farmacológicas adversas detalladas para la población de posventa consisten solamente en aquellas no incluidas en los ensayos de artritis o de prevención de pólipos.

⁴ Las frecuencias se basan en un meta-análisis acumulativo con agrupamiento de ensayos que representan la exposición en 38102 pacientes.

En datos finales (adjudicados) a partir de los ensayos APC y PreSAP en pacientes tratados con celecoxib 400 mg diarios hasta por 3 años (datos combinados de ambos ensayos; ver sección 5.1 para resultados de ensayos individuales), el porcentaje en exceso respecto al placebo para infarto de miocardio fue de 7.6 eventos por 1000 pacientes (no común) y no hubo porcentaje de exceso para ACV (tipos no diferenciados) respecto al placebo.

4.9 Sobredosis

No existe experiencia clínica en sobredosis. Dosis individuales de hasta 1200 mg y dosis múltiples de hasta 1200 mg 2 veces al día se han administrado a personas sanas durante 9 días sin efectos adversos de importancia clínica. En el caso de sospecha de sobredosis, se debe proporcionar atención médica de soporte adecuada, por ejemplo, eliminación del

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTREXIB CÁPSULAS 200 mg

contenido gástrico, supervisión clínica y si es necesario, la aplicación de tratamiento sintomático. Es improbable que la diálisis sea un método eficiente de eliminación del fármaco debido a la elevada unión a proteínas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo fármaco-terapéutico: Productos analgésicos, antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroidales, coxibs

Código ATC: M01AH01

Mecanismo de Acción

Celecoxib es un inhibidor oral selectivo para ciclooxigenasa 2 (COX-2) dentro del rango clínico de dosificación (200-400 mg diarios). No se observó una inhibición estadísticamente significativa de COX-1 (evaluada como inhibición *ex vivo* de formación de tromboxano B2 [TxB2]) para este rango de dosis en voluntarios sanos.

Efectos Farmacodinámicos

La ciclooxigenasa es responsable de la generación de prostaglandinas. Se han identificado 2 isoformas, COX-1 y COX-2. COX-2 es la isoforma de la enzima que ha mostrado ser inducida por estímulos proinflamatorios y se ha postulado que es la principal responsable de la síntesis de mediadores prostanoideos de dolor, inflamación y fiebre. COX-2 también participa en el proceso de ovulación, implantación y cierre del conducto arterioso, regulación de la función renal y funciones del sistema nervioso central (inducción de fiebre, percepción de dolor y función cognitiva). También podría participar en la sanación de úlceras. La COX-2 ha sido identificada en tejido alrededor de úlceras gástricas en el hombre, pero no se ha establecido su relevancia en la sanación de la úlcera.

La diferencia en la actividad antiplaquetaria entre algunos AINEs inhibidores de COX-1 e inhibidores selectivos de COX-2 podría tener significancia clínica en pacientes con riesgo de reacciones tromboembólicas. Los inhibidores COX-2 selectivos reducen la formación de prostaciclina sistémica (y en consecuencia, posiblemente endotelial) sin afectar al tromboxano plaquetario.

Celecoxib es un pirazol diaril-sustituido, químicamente similar a otras sulfonamidas no arilamina (como tiazidas, furosemida) pero difiere de las sulfonamidas de arilamina (como sulfametoxazol y otros antibióticos de sulfonamida).

Se ha observado un efecto dependiente de la dosis en la formación de TxB2 después de dosis elevadas de celecoxib. Sin embargo, en personas sanas, en estudios con dosis múltiples pequeñas con 600 mg 2 veces al día (3 veces la dosis máxima recomendada), celecoxib no tuvo efecto en la agregación plaquetaria y tiempo de hemorragia respecto al placebo.

Se han realizado varios estudios clínicos que confirman la eficacia y seguridad en osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. Celecoxib fue evaluado para el tratamiento de inflamación y dolor de OA de rodilla y cadera en aproximadamente 4200 pacientes en ensayos controlados con placebo e ingrediente activo de hasta 12 semanas de duración. Además fue

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

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

evaluado para el tratamiento de inflamación y dolor de RA en aproximadamente 2100 pacientes en ensayos controlados con placebo e ingrediente activo de hasta 24 semanas de duración. Celecoxib en dosis diarias de 200 mg - 400 mg brindó alivio del dolor dentro de las 24 horas post dosificación. Celecoxib fue evaluado para el tratamiento sintomático de espondilitis anquilosante en 896 pacientes en ensayos controlados con placebo e ingrediente activo de hasta 12 semanas de duración. En dosis de 100 mg 2 veces al día, 200 mg 1 vez al día, 200 mg 2 veces al día y 400 mg 1 vez al día, celecoxib demostró en estos estudios una mejoría significativa en el dolor, actividad patológica global y función en espondilitis anquilosante.

Se han realizado 5 estudios controlados, aleatorizados con doble ciego que incluyen endoscopia gastrointestinal superior programada aproximadamente en 4500 pacientes sin ulceración inicial (dosis de celecoxib de 50 a 400 mg 2 veces al día). En estudios de endoscopia de 12 semanas, celecoxib (100 - 800 mg diarios) se asoció a un riesgo significativamente menor de úlceras gastroduodenales comparado con naproxeno (1000 mg diarios) e ibuprofeno (2400 mg al día). Los datos fueron inconsistentes al compararse con diclofenaco (150 mg al día). En 2 de los estudios de 12 semanas, el porcentaje de pacientes con ulceración gastroduodenal endoscópica no fue significativamente distinto entre placebo y celecoxib 200 mg 2 veces al día y 400 mg 2 veces al día.

En un estudio prospectivo de resultados de seguridad a largo plazo (6 a 15 meses de duración, estudio CLASS), 5800 pacientes con OA y 2200 pacientes con RA recibieron celecoxib 400 mg 2 veces al día (4 veces y 2 veces las dosis OA y RA recomendadas, respectivamente), ibuprofeno 800 mg 3 veces al día o diclofenaco 75 mg 2 veces al día (ambos a dosis terapéuticas). El 22% de los pacientes enrolados tomaba ácido acetilsalicílico en dosis baja concomitante (325 mg/día), principalmente para profilaxis cardiovascular. Para la variable primaria úlceras complicadas (definidas como hemorragia, perforación u obstrucción gastrointestinal) celecoxib no fue significativamente distinto ya sea a ibuprofeno o diclofenaco a nivel individual. Además, para el grupo AINEs combinados no hubo una diferencia estadísticamente significativa para úlceras complicadas (riesgo relativo 0.77, IC 95% 0.41-1.46, basado en duración completa del estudio). Para la respuesta combinada, úlceras complicadas y sintomáticas, la incidencia fue significativamente menor en el grupo celecoxib comparado con el grupo AINEs, riesgo relativo 0.66, IC 95% 0.45 -0.97, pero no entre celecoxib y diclofenaco. Aquellos pacientes con celecoxib y ácido acetilsalicílico en dosis baja concomitante experimentaron porcentajes 4 veces mayores de úlceras complicadas en comparación a aquellos con celecoxib solo. La incidencia de reducciones clínicamente significativas en hemoglobina (>2 g/dl/dL), confirmado por pruebas repetidas, fue significativamente menor en pacientes con celecoxib comparado con el grupo AINEs, riesgo relativo 0.29, IC 95% 0.17-0.48. La incidencia significativamente menor de este evento con celecoxib se mantuvo con o sin el uso de ácido acetilsalicílico.

En un estudio de seguridad prospectivo y aleatorizado de 24 semanas en pacientes ≥ 60 años de edad o que tenían historial de úlceras gastroduodenales (usuarios de ASA excluidos), los porcentajes de pacientes con reducciones en hemoglobina (≥ 2 g/dl) y/o hematocrito ($\geq 10\%$) de origen GI definido o supuesto fueron menores en pacientes tratados con celecoxib 200 mg 2 veces al día (N=2238) respecto a pacientes tratados con diclofenaco SR 75 mg 2 veces al día más omeprazol 20 mg 1 vez al día (N=2246) (0.2% vs. 1.1% para origen GI definido, $p = 0.004$; 0.4% vs. 2.4% para origen GI supuesto, $p = 0.0001$). Los porcentajes de complicaciones

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

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

GI manifestadas clínicamente como perforación, obstrucción o hemorragia fueron muy bajas, sin diferencias entre los grupos de tratamiento (4-5 por grupo).

Seguridad Cardiovascular – Estudios a Largo Plazo que Incluyen Pacientes con Pólipos Adenomatosos Esporádicos

2 estudios que incluyeron pacientes con pólipos adenomatosos esporádicos fueron realizados con celecoxib, a saber, el ensayo APC (Prevención de Adenomas con Celecoxib) y el ensayo PreSAP (Prevención de Pólipos Adenomatosos Espontáneos). En el ensayo APC, hubo un incremento relacionado con la dosis en la variable compuesta de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente vascular (adjudicado) con celecoxib comparado con placebo durante 3 años de tratamiento. El ensayo PreSAP no demostró un aumento de riesgo estadísticamente significativo para la misma variable compuesta.

En el ensayo APC, los riesgos relativos comparados con placebo para una variable compuesta (adjudicada) de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente vascular fueron 3.4 (IC 95% 1.4 - 8.5) con celecoxib 400 mg 2 veces al día y 2.8 (IC 95% 1.1- 7.2) con celecoxib 200 mg 2 veces al día. Los porcentajes acumulados para esta variable compuesta durante 3 años fueron de 3.0% (20/671 pacientes) y 2.5% (17/685 pacientes) respectivamente, comparado con 0.9% (6/679 pacientes) para el placebo. Los incrementos para ambos grupos de dosis de celecoxib vs. el placebo se debieron principalmente a una mayor incidencia de infarto de miocardio.

En el ensayo PreSAP, el riesgo relativo comparado con placebo para esta misma variable compuesta (adjudicada) fue de 1.2 (IC 95% 0.6 2.4) con celecoxib 400 mg una vez al día comparado con placebo. Los porcentajes acumulados para esta variable compuesta durante 3 años fueron de 2.3% (21/933 pacientes) y 1.9% (12/628 pacientes), respectivamente. La incidencia de infarto de miocardio (adjudicado) fue de 1.0% (9/933 pacientes) con celecoxib 400 mg una vez al día y 0.6% (4/628 pacientes) con placebo.

Los datos de un tercer estudio a largo plazo, ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), no mostraron un riesgo cardiovascular significativamente mayor con celecoxib 200mg 2 veces al día en comparación al placebo. El riesgo relativo comparado con placebo para una variable compuesta similar (muerte CV, IM, accidente vascular) fue de 1.14 (IC 95% 0.61 - 2.12) con celecoxib 200 mg 2 veces al día. La incidencia de infarto de miocardio fue de 1,1% (8/717 pacientes) con celecoxib 200 mg 2 veces al día y 1,2% (13/1070 pacientes) con placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas**Absorción**

Celecoxib es bien absorbido, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas después de aproximadamente 2 -3 horas. La dosificación con alimentos (comidas altas en grasas) retarda la absorción en 1 hora resultando en un Tmax de alrededor de 4 horas y aumenta la biodisponibilidad en aproximadamente un 20%.

En voluntarios adultos sanos, la exposición general sistémica (AUC) de celecoxib fue equivalente cuando se administró celecoxib como cápsula intacta o contenido de cápsulas espolvoreados en puré de manzana. No hubo alteraciones significativas en Cmax, Tmax o T1/2 después de la administración del contenido de la cápsula en puré de manzana.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTREXIB CÁPSULAS 200 mg

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es del 97% a concentraciones plasmáticas terapéuticas y el ingrediente activo no se une en forma preferencial a los eritrocitos.

Biotransformación

El metabolismo de celecoxib es mediado principalmente vía citocromo P450 2C9. Se han identificado 3 metabolitos, inactivos como inhibidores COX-1 o COX-2, en plasma humano, a saber, un alcohol primario, el ácido carboxílico correspondiente y su conjugado glucurónico.

La actividad del citocromo P450 disminuye en personas con polimorfismos genéticos que llevan a una menor actividad enzimática, como los homocigotos para el polimorfismo CYP2C9*3.

En un estudio farmacocinético de celecoxib 200 mg administrado 1 vez al día en voluntarios sanos, con genotipos CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, o CYP2C9*3/*3, las medianas de C_{max} y AUC_{0-24} de celecoxib el día 7 fueron aproximadamente 4 veces y 7 veces, respectivamente, en pacientes con genotipo CYP2C9*3/*3 en comparación con otros genotipos. En 3 estudios independientes con dosis únicas, que incluyeron un total de 5 pacientes con genotipo CYP2C9*3/*3, el AUC_{0-24} de dosis únicas aumentó aproximadamente 3 veces al compararse con metabolizadores normales. Se estima que la frecuencia del genotipo *3/*3 homocigoto es 0.3 - 1.0% entre diferentes grupos étnicos.

Los pacientes que son conocidos o con sospecha de ser malos metabolizadores CYP2C9 en base al historial/experiencia previa con otros sustratos CYP2C9 deberían recibir celecoxib con precaución (ver sección 4.2).

No se encontraron diferencias clínicamente significativas en los parámetros PK de celecoxib entre ancianos afroamericanos y caucásicos.

La concentración plasmática de celecoxib está aproximadamente un 100% aumentada en mujeres ancianas (>65 años).

Comparado con pacientes con función hepática normal, los pacientes con deterioro hepático leve tuvieron un aumento medio del C_{max} de 53% y en el AUC de celecoxib de 26%. Los valores correspondientes en pacientes con daño hepático moderado fueron de 41% y 146% respectivamente. La capacidad metabólica en pacientes con daño leve a moderado tuvo la máxima correlación con sus valores de albúmina. El tratamiento debiera ser iniciado a la mitad de la dosis recomendada en pacientes con daño hepático moderado (con albúmina sérica 25-35 g/L). Los pacientes con daño hepático severo (albúmina sérica <25 g/L) no han sido estudiados y celecoxib está contraindicado en este grupo de pacientes.

Existe poca experiencia con celecoxib en deterioro renal. La farmacocinética de celecoxib no ha sido estudiada en pacientes con daño renal pero es improbable que cambie de manera pronunciada en estos pacientes. Por lo tanto, se recomienda precaución al tratar pacientes con deterioro renal. El daño renal severo está contraindicado.

Eliminación

Celecoxib es eliminado principalmente por metabolismo. Menos del 1% de la dosis es excretada sin cambios en la orina. La variabilidad entre pacientes en la exposición a celecoxib

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTREXIB CÁPSULAS 200 mg

es de unas 10 veces. Celecoxib inhibe la farmacocinética independiente de la dosis y el tiempo en el rango de dosis terapéutico.

La vida media de eliminación es de 8-12 horas. Las concentraciones plasmáticas en el estado estable se alcanzan dentro de 5 días de tratamiento

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Datos de seguridad no clínicos no revelaron peligros especiales para humanos en base a estudios convencionales de toxicidad de dosis repetidas, mutagenicidad o carcinogenicidad, más allá de los abordados en la sección 4.4, 4.6 y 5.1.

Celecoxib a dosis orales ≥ 150 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la exposición humana a 200 mg dos veces al día medida por AUC0-24) causa un incremento en la incidencia de defectos septales ventriculares, un rato evento, además de alteraciones fetales como la fusión de costillas, fusión o deformación de esternones cuando se trató a conejos a través de órgano-génesis. Se observó un incremento dependiente de la dosis en hernias diafragmáticas cuando se administró dosis orales de celecoxib a ratas a ≥ 30 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la exposición humana en base al AUC0-24 a 200 mg dos veces al día) a través de órgano-génesis. Esos efectos eran esperables luego de la inhibición de la síntesis de prostaglandina. En ratas, la exposición a celecoxib durante el desarrollo embrional temprano resultó en pérdidas pre y post implantación y menor supervivencia embrional/fetal.

Celecoxib fue excretado en la leche de ratas. EN un estudio peri-post natal en ratas, se observó toxicidad en los cachorros. En un estudio de toxicidad a 2 años se observó un incremento en la trombosis no adrenal en ratas macho a dosis altas.

6. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA**6.1 Listado de excipientes**

Contenido de cápsula

~~Lactosa monohidrato~~

~~Lauril sulfato de sodio~~

~~Celulosa microcristalina~~

~~Estearato de magnesio~~

~~Goma carragenina~~

~~Dióxido de silicio coloidal anhidro.~~ De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.

Cubierta de cápsula

~~Cuerpo~~

~~Gelatina~~

~~Dióxido de titanio~~ De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.

Tapa de la capsula

~~Gelatina~~

~~Dióxido de titanio~~

~~Óxido de hierro rojo~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTREXIB CÁPSULAS 200 mg

~~Oxido de hierro amarillo~~ De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.

6.2 Incompatibilidades. No aplicable

6.3 Vida en estantería

Ver el empaque

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

No almacenar a más de 25 °C.

CDS v_04
Celecoxib_oral_04_2018

COPIA FIEL AL ORIGINAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL