



## **1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL**

CELEBREX® 200 mg

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula contiene 200 mg de celecoxib.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsulas

## **4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento sintomático de la osteoartritis (OA) y de la artritis reumatoide (AR).

Alivio de signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil (AIJ) en pacientes mayores de 2 años con el peso corporal superior o igual a 10 kg.

Alivio de los signos y síntomas de la espondilitis anquilosante (EA).

Manejo del dolor agudo.

Tratamiento de la dismenorrea primaria.

### **4.2 Posología y método de administración**

Las cápsulas de celecoxib, a dosis hasta de 200 mg dos veces al día, pueden tomarse con o sin alimento.

Ya que los riesgos cardiovasculares (CV) de celecoxib pueden incrementarse con la dosis y la duración de la exposición, éste debe usarse por el menor tiempo posible y con la menor dosis diaria efectiva.

#### **Adultos**

*Tratamiento Sintomático de la Osteoartritis (OA):* La dosis recomendada de celecoxib es de 200 mg administrados como una dosis única o 100 mg dos veces al día.

*Tratamiento Sintomático de la Artritis Reumatoide (AR):* La dosis recomendada de celecoxib es de 100 o 200 mg dos veces al día.

*Espondilitis Anquilosante (EA):* La dosis recomendada de celecoxib es de 200 mg administrados como una dosis única o 100 mg dos veces al día. Algunos pacientes pueden obtener beneficios con una dosis diaria total de 400 mg.

*Manejo del Dolor Agudo:* La dosis inicial recomendada es de 400 mg, seguida de una dosis adicional de 200 mg, si fuera necesario el primer día. En los días subsecuentes, la dosis recomendada es de 200 mg dos veces al día, de acuerdo con lo que se requiera.

*Tratamiento de la Dismenorrea Primaria:* La dosis de celecoxib inicial recomendada es de 400 mg, seguida por una dosis adicional de 200 mg, si fuera necesario el primer día. En los días subsecuentes, la dosis recomendada es de 200 mg dos veces al día, de acuerdo con lo que se requiera.

*Metabolizadores Pobres del CYP2C9:* En los pacientes de quienes se sabe o se sospecha que son metabolizadores pobres del CYP2C9, de acuerdo con los antecedentes/experiencia previa con otros sustratos del CYP2C9, se debe administrar celecoxib con precaución. Es importante considerar el iniciar el tratamiento con la mitad de la menor dosis recomendada (ver Secciones 0 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción y 5.2 Propiedades farmacocinéticas, Metabolismo).

### ***Personas de edad avanzada***

Generalmente no es necesario hacer un ajuste en la dosis. Sin embargo, en los pacientes de edad avanzada con un peso menor a 50 kg, se recomienda iniciar el tratamiento con la menor dosis recomendada.

### **Niños**

#### *Artritis Idiopática Juvenil (AIJ)*

<b>Pacientes Pediátricos (Mayores de 2 años)</b>	<b>Dosis</b>
≥10 kg a ≤25 kg	50 mg dos veces al día
>25 kg	100 mg dos veces al día

Celecoxib ha sido estudiado en pacientes con AIJ entre 2 a 17 años de edad. La seguridad y eficacia de celecoxib en niños no ha sido estudiado más de 6 meses de duración o en pacientes con peso corporal inferior a 10 kg (22 lbs), o en pacientes con activos rasgos sistémicos (ver Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas, Estudios Clínicos).

### **Método de Administración**

#### **Vía de administración:** Oral

Para los pacientes que tienen dificultad para tomar cápsulas, se puede agregar el contenido de una cápsula de celecoxib a una compota de manzana, papilla de arroz, yogurt o puré de

plátano. Para ello, el contenido de la cápsula entera debe ser cuidadosamente vaciado a baja temperatura ambiente, en una cucharadita de puré de manzana, papilla de arroz, yogurt o puré de plátano y deben ser ingeridos inmediatamente con agua. El contenido de la cápsula rociada sobre el puré de manzana, yogurt o papilla de arroz se mantienen estables hasta 6 horas en condiciones de refrigeración (2-8 °C/35-45 °F). El contenido de la cápsula rociada sobre el puré de plátano no debe ser almacenado bajo condiciones de refrigeración y deben ser ingeridos de inmediato.

*Insuficiencia Hepática:* No es necesario hacer un ajuste a la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A). Iniciar celecoxib con la mitad de la dosis recomendada en pacientes con artritis o dolor y con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). No se han evaluado los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C) (ver Sección 0 Advertencias y precauciones especiales para el uso, Efectos Hepáticos).

*Insuficiencia Renal:* No se requiere hacer un ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal severa (ver Sección 0 Advertencias y precauciones especiales para el uso, Efectos Renales).

*Coadministración con Fluconazol:* Celecoxib debe iniciarse con la mitad de la dosis recomendada en pacientes que estén recibiendo fluconazol, un inhibidor del CYP2C9. Se recomienda tener precaución al coadministrar celecoxib con otros inhibidores del CYP2C9 (ver Sección 0 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

### **4.3 Contraindicaciones**

Celecoxib está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a celecoxib o a cualquier otro ingrediente del producto.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a las sulfonamidas.
- Pacientes que han presentado asma, urticaria o reacciones tipo alérgicas después de tomar ácido acetilsalicílico (ASA [aspirina]) u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo otros inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).
- Tratamiento del dolor peri-quirúrgico en el escenario de un injerto de derivación coronaria (ver Sección 0 Advertencias y precauciones especiales para el uso).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso**

#### **Efectos Cardiovasculares**

*Eventos Trombóticos Cardiovasculares:* Celecoxib puede provocar un mayor riesgo de eventos trombóticos CV, infarto del miocardio (IM) y evento vascular cerebral, que pueden ser fatales. Todos los AINEs pueden tener un riesgo similar. El riesgo puede incrementarse con la dosis y la duración de uso y los factores de riesgo cardiovascular basales. El aumento

relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con una historia médica de enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV pueden estar en mayor riesgo en términos de incidencia absoluta, debido a su mayor tasa de referencia. Para minimizar el riesgo potencial de un evento CV adverso en pacientes que reciben celecoxib, se debe usar la menor dosis efectiva durante el menor tiempo. Los médicos y los pacientes deben permanecer alertas en cuanto al desarrollo de dichos eventos, inclusive en ausencia de síntomas CV previos. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de toxicidad CV seria y las acciones a realizar en caso de que se presentaran (ver Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas).

Dos estudios clínicos, extensos, controlados de otro AINE selectivo de la COX-2 para el tratamiento del dolor en los primeros 10 a 14 días posteriores a un injerto de derivación coronaria, encontraron una mayor incidencia de infarto del miocardio y de evento vascular cerebral (ver Sección 0 Contraindicaciones).

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

*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 eventos CV. 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 (ver Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas, Estudios Clínicos, Subestudio ABPM).

*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 (ICC) preexistente o con hipertensión deben vigilarse de cerca. Celecoxib debe usarse con precaución en pacientes con una función cardíaca comprometida, edema preexistente u otras condiciones que predispongan y/o empeoren por retención de fluidos, incluyendo aquellos que toman diuréticos o que de otra manera están en riesgo de hipovolemia.

### **Efectos Gastrointestinales (GI)**

Se han reportado perforaciones, úlceras o sangrados del tracto GI superior e inferior en pacientes que toman celecoxib. Los pacientes que están en mayor riesgo de desarrollar este tipo de complicaciones GI con los AINEs son las personas de edad avanzada, los pacientes con enfermedad CV, los pacientes que utilizan concomitantemente glucocorticoides, medicamentos antiplaquetarios (como la aspirina), u otros AINEs, pacientes que beben alcohol concomitantemente o los pacientes con enfermedad activa o antecedentes de enfermedad GI, como ulceración, sangrado GI o condiciones inflamatorias. La mayoría de los reportes espontáneos de eventos GI fatales han sido en personas de edad avanzada o en pacientes debilitados.

## **Efectos Renales**

Los AINEs, incluyendo celecoxib, pueden causar toxicidad renal. Los estudios clínicos con celecoxib han demostrado efectos renales similares a los observados con AINEs comparadores. Los pacientes en mayor riesgo de desarrollar toxicidad renal son aquellos con una función renal alterada, insuficiencia cardiaca, disfunción hepática y las personas de edad avanzada. Estos pacientes deben vigilarse cuidadosamente mientras reciben tratamiento con celecoxib.

Se debe tener precaución al iniciar tratamiento en pacientes deshidratados. Se recomienda rehidratar a los pacientes primero y después iniciar el tratamiento con celecoxib.

### *Enfermedad Renal Avanzada*

La función renal debe vigilarse de cerca en pacientes con enfermedad renal avanzada que reciben celecoxib (ver Sección 0 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 Sección 0 Contraindicaciones).

## **Reacciones Cutáneas Serias**

Muy rara vez se han reportado reacciones cutáneas serias, algunas de ellas fatales, incluyendo reacción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS, por sus siglas en inglés), dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica asociadas al 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.

## **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 recomendada (ver Sección 0 Posología y método de administración).

Rara vez 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.

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.

### **Uso con Anticoagulantes Orales**

El uso concomitante de AINEs con anticoagulantes orales incrementa el riesgo de sangrado y deben ser administrados con precaución. Los anticoagulantes orales incluyen tipo warfarina/cumarina y anticoagulantes orales nuevos (por ejemplo, apixabán, dabigatrán y rivaroxabán. En pacientes bajo tratamiento concurrente con warfarina o agentes similares, se han reportado eventos serios de sangrado, algunos de ellos fatales. Debido a que se han reportado incrementos en el tiempo de protrombina (INR), se debe vigilar la actividad anticoagulante/INR en pacientes que toman anticoagulantes como tipo warfarina/cumarina después de iniciar el tratamiento con celecoxib o de cambiar la dosis (ver Sección 4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

### **Aparición Sistémica de AIJ**

Los AINEs, incluido celecoxib deben utilizarse únicamente con precaución en pacientes con aparición sistémica de la AIJ debido al riesgo de una coagulación intravascular diseminada. Los pacientes que reciben celecoxib que tienen aparición sistémica de la AIJ deben monitorearse para detectar resultados anormales en pruebas de coagulación.

### **General**

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

Se debe evitar el uso concomitante de celecoxib y de un AINE que no sea aspirina.

### **Inhibición del CYP2D6**

Celecoxib ha mostrado ser un inhibidor moderadamente potente del CYP2D6. Para fármacos que son metabolizados por el CYP2D6 puede ser necesaria una reducción de la dosis durante el inicio del tratamiento con celecoxib o un incremento de la dosis hacia el término del tratamiento con celecoxib (ver Sección 4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

## **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. En los pacientes de quienes se sabe o se sospecha que son metabolizadores pobres del CYP2C9, de acuerdo con 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 una depuración metabólica reducida. Es importante considerar el iniciar el tratamiento con la mitad de la menor dosis

recomendada (ver Secciones 4.2 Posología y método de administración y 5.2 Propiedades farmacocinéticas, Metabolismo).

La administración concomitante de celecoxib con inhibidores de CYP2C9 puede conducir a un aumento de las concentraciones plasmáticas de celecoxib. Por lo tanto, una reducción de la dosis de celecoxib puede ser necesaria cuando celecoxib se coadministra con inhibidores del CYP2C9.

La administración concomitante de celecoxib con inductores del CYP2C9 como rifampicina, carbamazepina y barbitúricos puede conducir a una disminución en las concentraciones plasmáticas de celecoxib. Por lo tanto, un aumento de la dosis de celecoxib puede ser necesario cuando celecoxib es coadministrado con inductores del CYP2C9.

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

### **Específicas del Medicamento**

*Interacción de celecoxib con warfarina o agentes similares:* (Ver Sección 0 Advertencias y precauciones especiales para el uso, Uso con Anticoagulantes Orales).

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

*Aspirina:* Celecoxib no interfiere con el efecto antiplaquetario de la aspirina a dosis baja (ver Sección 0 Advertencias y precauciones especiales para el uso, Efectos GI). Debido a su falta de efectos plaquetarios, celecoxib no es un sustituto de la aspirina en el tratamiento profiláctico de la enfermedad CV.

*Antihipertensivos que incluyen los Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), Antagonistas de la angiotensina II (también conocidos como bloqueadores de los receptores de angiotensina [ARA II]), diuréticos y betabloqueantes:* La inhibición de las prostaglandinas puede disminuir el efecto de los antihipertensivos, incluidos los IECAs y/o los ARA II, diuréticos y betabloqueantes. Debe considerarse esta interacción en pacientes que toman celecoxib de manera concomitante con IECA y/o ARA II, diuréticos y betabloqueantes.

En pacientes de edad avanzada, con disminución del volumen (incluidos sobre los diuréticos), o con función renal comprometida, la administración de AINEs, como inhibidores selectivos de la COX-2, antagonistas de angiotensina II o diuréticos con inhibidores de la ECA, puede provocar un deterioro de la función renal, incluyendo posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos suelen ser reversibles. Por lo tanto, la administración concomitante de estos medicamentos debe realizarse con precaución. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y la necesidad clínica para monitorizar la función renal debe ser evaluada al inicio del tratamiento concomitante y periódicamente después.

*Los resultados del estudio lisinopril:* En un estudio clínico de 28 días en pacientes con hipertensión de Etapa I y II controlada con lisinopril, la administración de 200 mg de celecoxib dos veces al día no resultó en aumentos clínicamente significativos, en comparación con el tratamiento con placebo, en la presión arterial sistólica o diastólica media diaria determinada mediante 24 horas de control de la presión arterial ambulatoria. Entre los pacientes coadministrados con celecoxib 200 mg dos veces al día, 48% se consideraron que no respondieron a lisinopril en la visita clínica final (definido como presión arterial diastólica > 90 mm Hg u aumento de presión arterial diastólica > 10% tomada con pompa de manga, en comparación con el valor basal), en comparación con 27% de los pacientes coadministrado con placebo; esta diferencia fue estadísticamente significativa.

*Ciclosporina:* Debido a su efecto en las prostaglandinas renales, los AINEs pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad con ciclosporina.

*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 CYP2C9. La administración de celecoxib debe iniciarse con la mitad de la dosis recomendada en pacientes que están recibiendo el inhibidor del CYP2C9, fluconazol (ver Sección 0 Posología y método de administración). Ketoconazol, un inhibidor del CYP3A4, no demostró una inhibición clínicamente relevante en el metabolismo de celecoxib.

*Dextrometorfano y metoprolol:* La administración concomitante de 200 mg de celecoxib dos veces al día resultó en aumento de 2,6 veces y 1,5 veces en la concentración plasmática de dextrometorfano y metoprolol (sustratos del CYP2D6), respectivamente. Estos incrementos se deben a la inhibición de celecoxib del metabolismo del sustrato CYP2D6 vía CYP2D6. Por lo tanto, es posible que la dosis de fármacos como sustrato CYP2D6 se deba reducir cuando se inicia o se deba aumentar cuando se termina el tratamiento con celecoxib (ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso, Uso con Anticoagulantes Orales).

*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:* En un estudio clínico entre celecoxib y metotrexato no se observaron interacciones farmacocinéticamente y clínicamente importantes.

*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).

*Otros medicamentos:* No se han observado interacciones clínicamente importantes con celecoxib y antiácidos (aluminio y magnesio), omeprazol, glibenclamida (gliburida), fenitoína o tolbutamida.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### **Fertilidad**

Basado en el mecanismo de acción, el uso de los AINEs, incluido el celecoxib, puede retrasar o prevenir la ruptura de los folículos ováricos, que se ha asociado con la infertilidad reversible en algunas mujeres. En las mujeres que tienen dificultades para concebir o que están en tratamiento de la infertilidad, se debe considerar el retiro de los AINEs, incluyendo el celecoxib.

### **Embarazo**

No existen estudios en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver Sección 5.3 Datos de seguridad preclínica). Se desconoce la relevancia de estos datos para los 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 primer trimestre del embarazo.

Celecoxib puede usarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas pueda afectar negativamente el embarazo. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un riesgo incrementado de aborto espontáneo después del uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. En animales, la administración de inhibidores de síntesis de prostaglandinas ha demostrado que el resultado aumentó antes y después la pérdida de implantación.

Si se usan durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, los AINEs pueden causar disfunción renal fetal que pueden resultar en la reducción del volumen de líquido amniótico u oligohidramnios en casos severos. Tales efectos pueden ocurrir poco después del inicio del tratamiento y son usualmente reversibles una vez que se suspende. Las mujeres embarazadas tratadas con celecoxib deben ser monitoreadas de cerca en cuanto al volumen del líquido amniótico.

### **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 lactantes, hay una transferencia muy baja de celecoxib a la leche materna. 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.

#### 4.7 Efectos en la capacidad de manejar y usar maquinaria

No se ha estudiado el efecto de celecoxib en la capacidad para manejar o usar maquinaria pero, de acuerdo con sus propiedades farmacodinámicas y al perfil de seguridad global, es poco probable que tenga un efecto.

#### 4.8. Efectos indeseables

##### Experiencia en Estudios Clínicos

Se reportaron las reacciones adversas al medicamento, mencionadas en la Tabla 1, identificado con una tasa de incidencia mayor al 0,01% en el grupo de celecoxib y mayor a la reportada en el grupo de placebo, durante 12 estudios clínicos controlados con placebo y/o medicamento activo con una duración de tratamiento de hasta 12 semanas a dosis diarias desde 100 mg hasta 800 mg en adultos.

Las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento en la tabla 1 se basan en un agrupamiento de los 89 estudios clínicos aleatorizados controlados más recientes, que representan la exposición en más de 38.102 pacientes tomando celecoxib. Las frecuencias 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 ( $< 0,01\%$ ). Las reacciones adversas en la Tabla 1 se mencionan por clase de sistemas/órganos y calificadas por la frecuencia en orden descendente.

**Tabla 1. Reacciones Adversas al Medicamento (RAMs) en 12 ensayos clínicos controlados con placebo y/o activos y frecuencia de RAM de 89 Estudios Clínicos de Dolor e Inflamación Aleatorizados y Controlados con Dosis Diarias de 25 mg a 800 mg, en Poblaciones Adultas**

Clase de sistema/órgano Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Común	Bronquitis, sinusitis, infección de vías respiratorias superiores, infección de vías urinarias
Poco común	Faringitis, rinitis
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Poco común	Anemia
Raro	Trombocitopenia
<b>Trastornos del sistema inmune</b>	
Poco común	Hipersensibilidad
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Común	Insomnio
Poco común	Ansiedad
Raro	Estado de confusión

**Tabla 1. Reacciones Adversas al Medicamento (RAMs) en 12 ensayos clínicos controlados con placebo y/o activos y frecuencia de RAM de 89 Estudios Clínicos de Dolor e Inflamación Aleatorizados y Controlados con Dosis Diarias de 25 mg a 800 mg, en Poblaciones Adultas**

<b>Clase de sistema/órgano</b> Frecuencia	<b>Reacción adversa al medicamento</b>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Común	Mareo
Poco común	Hipertonía, somnolencia
<b>Trastornos oculares</b>	
Poco común	Visión borrosa
<b>Trastornos del oído y laberinto</b>	
Poco común	Tinnitus
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Poco común	Palpitación
Raro	Insuficiencia cardiaca congestiva, arritmia, taquicardia
<b>Trastornos vasculares</b>	
Común	Hipertensión (incluida hipertensión agravada)
Raro	Enrojecimiento
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>	
Común	Tos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Común	Vómito, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia
Poco común	Úlcera gástrica, trastorno dental
Raro	Úlcera duodenal, úlcera esofágica
Muy raro	Perforación intestinal, pancreatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Poco común	Elevación de las enzimas hepáticas (incluye aumento de alanina aminotransferasa y aumento de aspartato aminotransferasa)
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>	
Común	Prurito (incluye prurito generalizado), exantema
Poco común	Urticaria, equimosis
Raro	Angioedema, alopecia
Muy raro	Erupción bullosa (dermatitis bullosa)
<b>Trastornos generales y condiciones en el Sitio de administración</b>	
Común	Edema periférico
Poco común	Edema facial, enfermedad del tipo de la influenza

**Tabla 1. Reacciones Adversas al Medicamento (RAMs) en 12 ensayos clínicos controlados con placebo y/o activos y frecuencia de RAM de 89 Estudios Clínicos de Dolor e Inflamación Aleatorizados y Controlados con Dosis Diarias de 25 mg a 800 mg, en Poblaciones Adultas**

Clase de sistema/órgano Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
<b>Lesión, envenenamiento y condiciones de procedimientos</b> Poco común	Lesión

Las siguientes reacciones adversas al medicamento identificadas en la Tabla 2 fueron reportadas con tasas de incidencia mayores que con placebo en los estudios de prevención de pólipos a largo plazo con una duración hasta de 3 años con dosis de 400 mg hasta 800 mg (ver Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas, Seguridad Cardiovascular – Estudios a Largo Plazo que Involucran Pacientes con Pólipos Adenomatosos Esporádicos).

Las frecuencias de las RAMs en la Tabla 2 se determinaron con base en estos estudios de prevención de pólipos a largo plazo y se definieron como: muy común ( $\geq 10\%$ ), común ( $\geq 1\%$  y  $< 10\%$ ), poco común ( $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$ ). Las RAMs en la Tabla 2 se enumeran por órganos y sistemas y calificados por la frecuencia en orden descendente.

**Tabla 2. Reacciones Adversas de Estudios de Prevención de Pólipos de Duración de hasta 3 Años y Dosis Diarias de 400 mg a 800 mg**

Clase de sistema/órgano Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
<b>Infecciones e infestaciones</b> Común Poco común	Infección del oído, infección por hongos** Infección por <i>Helicobacter</i> , herpes zóster, erisipelas, infección de la herida, gingivitis, laberintitis, infección bacteriana
<b>Neoplasmas benignos, malignos, y no específicos</b> Poco común	Lipoma
<b>Trastornos psiquiátricos</b> Poco común	Trastorno del sueño
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> Poco común	Infarto cerebral
<b>Trastornos oculares</b> Poco común	Hemorragia conjuntival, flotadores vítreos
<b>Trastornos auditivos y del laberinto</b> Poco común	Hipoacusia
<b>Trastornos cardíacos</b> Común	Infarto del miocardio, angina pectoris

**Tabla 2. Reacciones Adversas de Estudios de Prevención de Pólipos de Duración de hasta 3 Años y Dosis Diarias de 400 mg a 800 mg**

<b>Clase de sistema/órgano</b> Frecuencia	<b>Reacción adversa al medicamento</b>
Poco común	Angina inestable, incompetencia de la válvula aórtica, aterosclerosis de arteria coronaria, bradicardia sinusal, hipertrofia ventricular
<b>Trastornos vasculares</b>	
Muy común	Hipertensión*
Poco común	Trombosis venosa profunda, hematoma
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>	
Común	Disnea
Poco común	Disfonía
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy común	Diarrea*
Común	Vómito*, disfagia, síndrome de intestino irritable, enfermedad por reflujo gastroesofágico, náuseas, divertículo
Poco común	Hemorragia hemorroidal, movimientos frecuentes del intestino, úlceras en la boca, estomatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Común	Elevación de las enzimas hepáticas (incluye aumento de la alanina aminotransferasa y de la aspartato aminotransferasa)*
<b>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</b>	
Poco común	Dermatitis alérgica
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	
Común	Espasmos musculares
Poco común	Quiste sinovial
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Común	Nefrolitiasis
Poco común	Nocturia
<b>Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas</b>	
Común	Hemorragia vaginal, prostatitis, hiperplasia prostática benigna
Poco común	Quiste ovárico, síntomas menopáusicos, sensibilidad en las mamas, dismenorrea
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>	

**Tabla 2. Reacciones Adversas de Estudios de Prevención de Pólipos de Duración de hasta 3 Años y Dosis Diarias de 400 mg a 800 mg**

<b>Clase de sistema/órgano</b> Frecuencia	<b>Reacción adversa al medicamento</b>
Poco común	Edema
<b>Investigaciones</b>	
Común	Aumento de la creatinina en la sangre, aumento del antígeno prostático específico, aumento de peso
Poco común	Aumento del potasio en la sangre, aumento del sodio en la sangre, disminución de la testosterona en la sangre, disminución del hematocrito, aumento de la hemoglobina
<b>Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos</b>	
Poco común	Fractura del pie, fractura de miembro inferior, fractura, epicondilitis, ruptura de tendón

\*La hipertensión, el vómito, la diarrea y la elevación de las enzimas hepáticas se incluyen en la Tabla 2, dado que se informaron con mayor frecuencia en estos estudios, que tuvieron una duración de 3 años, en comparación con la Tabla 1, que incluye reacciones adversas de estudios de 12 semanas de duración.

\*\*Las infecciones por hongos fueron principalmente no sistémicas.

### *Población Pediátrica*

Generalmente, las reacciones adversas observadas en el estudio pediátrico pivotal fueron similares a las observadas en estudios de artritis en adulto (ver Tabla 1 y Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas, AIJ). Además, las siguientes reacciones adversas no se muestran en la Tabla 1 y fueron atribuidos por el investigador en el estudio pivotal pediatra como posiblemente relacionadas con el tratamiento con celecoxib: dolor de cabeza (11,3%, muy común), la exacerbación de la hematuria (reportado como exacerbación de la hematuria, 0,6%, poco frecuentes) y el asma [1 paciente que con asma controlado al inicio del estudio] (0,6%, poco frecuentes). En comparación con el naproxeno, celecoxib a dosis de 3 mg/kg y 6 mg/kg dos veces al día no tuvo ningún efecto perjudicial observable sobre el crecimiento y el desarrollo durante el curso del estudio doble ciego de 12 semanas.

### **Experiencia Posterior a la Comercialización**

Las reacciones adversas identificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización se proporcionan a continuación. Aunque se identificaron como reacciones a partir de informes posteriores a la comercialización, se consultaron los datos del estudio para estimar la frecuencia. Al igual que lo dicho más arriba, las frecuencias se basan en un agrupamiento de estudios que representa exposición en 38.102 pacientes. Las frecuencias se 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 ( $< 0,01\%$ ), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

*Trastornos del sistema inmune:* Muy raro: reacción anafiláctica

*Trastornos psiquiátricos:* Raro: alucinaciones

*Trastornos del sistema nervioso:* Muy raro: hemorragia cerebral, meningitis aséptica, ageusia, anosmia

*Trastornos oculares:* Poco común: conjuntivitis

*Trastornos vasculares:* Muy raro: vasculitis

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

*Trastornos gastrointestinales:* Raro: hemorragia gastrointestinal

*Trastornos hepatobiliares:* Raro: hepatitis; Muy raro: insuficiencia hepática, hepatitis fulminante, necrosis hepática (ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso, Efectos Hepáticos), colestasis, hepatitis colestática, ictericia

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Raro: reacción de fotosensibilidad; Muy raro: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, reacción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP, por sus siglas en inglés), dermatitis exfoliativa

*Trastornos renales y urinarios:* Raro: insuficiencia renal aguda (ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso, Efectos Renales), hiponatremia; Muy raro: nefritis tubulointersticial, síndrome nefrótico, glomerulonefritis de cambios mínimos

*Trastornos del sistema reproductor y de la mama:* Raro: trastorno menstrual; Desconocido: infertilidad femenina (disminución de la fertilidad femenina) (ver Sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia)<sup>†</sup>

*Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:* Poco común: dolor en el pecho

<sup>†</sup> Mujeres que pretenden embarazarse se excluyen de todos los estudios, por lo tanto, la consulta de la base de datos del estudio para la frecuencia de este evento no era razonable.

## 4.9 Sobredosis

La experiencia clínica en sobredosis es limitada. Se han administrado dosis únicas hasta de 1.200 mg y dosis múltiples hasta de 1.200 mg dos veces al día a sujetos sanos sin que se presentaran efectos adversos clínicamente significativos. 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 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. Esto 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 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**

*Osteoarthritis (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 4.200 pacientes en estudios clínicos controlados con placebo y medicamento activo con una duración hasta de 12 semanas. En pacientes con OA, el tratamiento con celecoxib 100 mg dos veces al día o 200 mg una vez al día dio como resultado una mejoría en el índice de osteoarthritis 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 o de 200 mg dos veces al día proporcionaron una reducción significativa del dolor en el lapso de 24 a 48 horas de haber iniciado la administración. A dosis de 100 mg dos veces al día o de 200 mg dos veces al día, se demostró que la eficacia de celecoxib es 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 o 200 mg una vez al día.

*Artritis Reumatoide (AR):* Se ha demostrado que celecoxib reduce de manera significativa la hiperestesia/dolor articular y la inflamación articular en comparación con placebo. Celecoxib se evaluó en el tratamiento de los signos y síntomas de la AR en alrededor de 2.100 pacientes en estudios clínicos controlados con placebo y medicamento activo con una duración hasta de 24 semanas. Se demostró que celecoxib fue superior a placebo en estos estudios, usando el Índice de Respuesta del American College of Rheumatology 20 (ACR20), un compuesto de

medidas clínicas, de laboratorio y funcionales en la AR. Las dosis de celecoxib de 100 mg dos veces al día y de 200 mg dos veces al día fueron similares en cuanto a eficacia y ambas fueron comparables a naproxeno 500 mg dos veces al día.

Aunque celecoxib 100 mg dos veces al día y 200 mg dos veces al día proporcionó una eficacia global similar, algunos pacientes obtuvieron beneficios adicionales de la dosis de 200 mg dos veces al día. Las dosis de 400 mg dos veces al día no proporcionaron un beneficio adicional más allá de lo observado con 100 mg a 200 mg dos veces al día.

*Artritis Idiopática Juvenil (AIJ):* En un estudio de no inferioridad de 12 semanas, de asignación aleatoria, doble ciego, con control activo, de grupos paralelos, multicéntrico, 242 pacientes de entre 2 y 17 años de edad con AIJ de curso oligoarticular, oligoarticular extendido, o poliarticular (factor reumatoide positivo o negativo) y en pacientes con aparición sistémica de AIJ (con característica sistémicas actualmente inactivas), recibieron uno de los siguientes tratamientos: celecoxib 3 mg/kg dos veces al día (hasta un máximo de 150 mg/día); celecoxib 6 mg/kg dos veces al día (hasta un máximo de 300 mg/día); naproxeno 7,5 mg/kg dos veces al día (hasta un máximo de 500 mg/día). Las tasas de respuesta se basaron en el criterio pediátrico ACR 30, que es un compuesto de mediciones clínicas, de laboratorio y funcionales de la AIJ. Las tasas de respuesta del ACR Pediátrico 30 a la semana 12 fueron de 69%, 80% y 67% en los grupos de tratamiento con celecoxib 3 mg/kg, celecoxib 6 mg/kg, y naproxeno 7,5 mg/kg, respectivamente, demostrando no inferioridad de ambas dosis vs. naproxeno. Se observó una persistencia del efecto del tratamiento durante un estudio de extensión abierto de 12 semanas después del estudio doble ciego de 12 semanas, en el cual 202 pacientes recibieron celecoxib 6 mg/kg hasta un máximo de 300 mg dos veces al día.

La eficacia y seguridad de celecoxib para AIJ no se ha estudiado más allá de 6 meses. No se ha evaluado la toxicidad CV a largo plazo en niños expuestos a celecoxib y se desconoce si el riesgo a largo plazo puede ser similar al observado en adultos expuestos a celecoxib o a otros AINEs COX-2 selectivos y no selectivos (ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso, Efectos Cardiovasculares).

*Analgesia, incluyendo Dismenorrea Primaria:* En modelos analgésicos agudos de dolor postquirúrgico oral, dolor ortopédico y dismenorrea primaria, celecoxib alivió el dolor que los pacientes clasificaron como moderado a severo. Dosis únicas de celecoxib proporcionaron alivio del dolor en el lapso de 60 minutos (ver Sección 4.2 Posología y método de administración).

*Espondilitis Anquilosante (EA):* Se evaluó celecoxib en pacientes con EA en dos estudios clínicos controlados con placebo 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 coprimarias 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 una comparación del cambio promedio con respecto a la 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 de cuando menos 10 mm en una escala de 0 a 100 mm, en al menos tres de los siguientes dominios: global del paciente, dolor, Índice Funcional de la Espondilitis Anquilosante de Bath, e inflamación. El análisis de la respuesta tampoco demostró algún cambio en las tasas de respondedores más allá de 6 semanas.

### Información Adicional sobre Estudios Clínicos

#### *Estudios Endoscópicos*

Se realizaron evaluaciones endoscópicas programadas del tracto GI superior en más de 4.500 pacientes con artritis que se incluyeron en 5 estudios controlados, aleatorios de 12 a 24 semanas usando comparadores activos, 2 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 3 resume la incidencia de úlceras endoscópicas en dos estudios de 12 semanas que incluyeron pacientes en quienes las endoscopías basales no revelaron úlceras.

**Tabla 3. Incidencia de Úlceras Gastroduodenales de Estudios Endoscópicos en Pacientes con OA y AR**

	Estudios de 3 meses	
	Estudio 1 (n = 1.108)	Estudio 2 (n= 1.049)
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≤0,05 vs. todos los demás tratamientos

La Tabla 4 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.

**Tabla 4. Incidencia de Úlceras Gastroduodenales de Estudios de 3 Meses con Endoscopia Seriada en pacientes con OA y AR**

	<b>Semana 4</b>	<b>Semana 8</b>	<b>Semana 12</b>	<b>Final</b>
<b>Estudio 3 (n=523)</b>				
<b>CELECOXIB</b>	4,0%	2,2%	1,5%	7,5%
<b>200 mg dos veces al día</b>	(10/252)*	(5/227)*	(3/196)*	(20/266)*
<hr/>				
<b>Naproxeno</b>	19,0%	14,2%	9,9%	34,6%
<b>500 mg dos veces al día</b>	(47/247)	(26/182)	(14/141)	(89/257)
<hr/>				
<b>Estudio 4 (n=1.062)</b>				
<b>CELECOXIB</b>	3,9%	2,4%	1,8%	7,0%
<b>200 mg dos veces al día</b>	(13/337) †	(7/296) †	(5/274) †	(25/356) †
<hr/>				
<b>Diclofenaco</b>	5,1%	3,3%	2,9%	9,7%
<b>75 mg dos veces al día</b>	(18/350)	(10/306)	(8/278)	(36/372)
<hr/>				
<b>Ibuprofeno</b>	13,0%	6,2%	9,6%	23,3%
<b>800 mg tres veces al día</b>	(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.

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 del tracto GI superior clínicamente significativo en pacientes a quienes se les administra celecoxib en estudios controlados y abiertos, aunque no muy

frecuentemente (ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso, Efectos GI).

#### *Metaanálisis de Seguridad Gastrointestinal de Estudios de Osteoartritis y de Artritis Reumatoide*

Un análisis de 31 estudios clínicos, controlados, aleatorios, en OA y AR, en los que se incluyeron 39.605 pacientes con OA (N=25.903), AR (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 la incidencia en pacientes tratados con 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 a 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).

#### *Estudio de Seguridad a Largo Plazo en Artritis con Celecoxib (CLASS) incluyendo Uso con Aspirina*

En 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 ( $\leq 325$  mg/día) de aspirina (ASA) para profilaxis CV (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 Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso, Efectos GI). Los resultados de celecoxib se muestran en la Tabla 5.

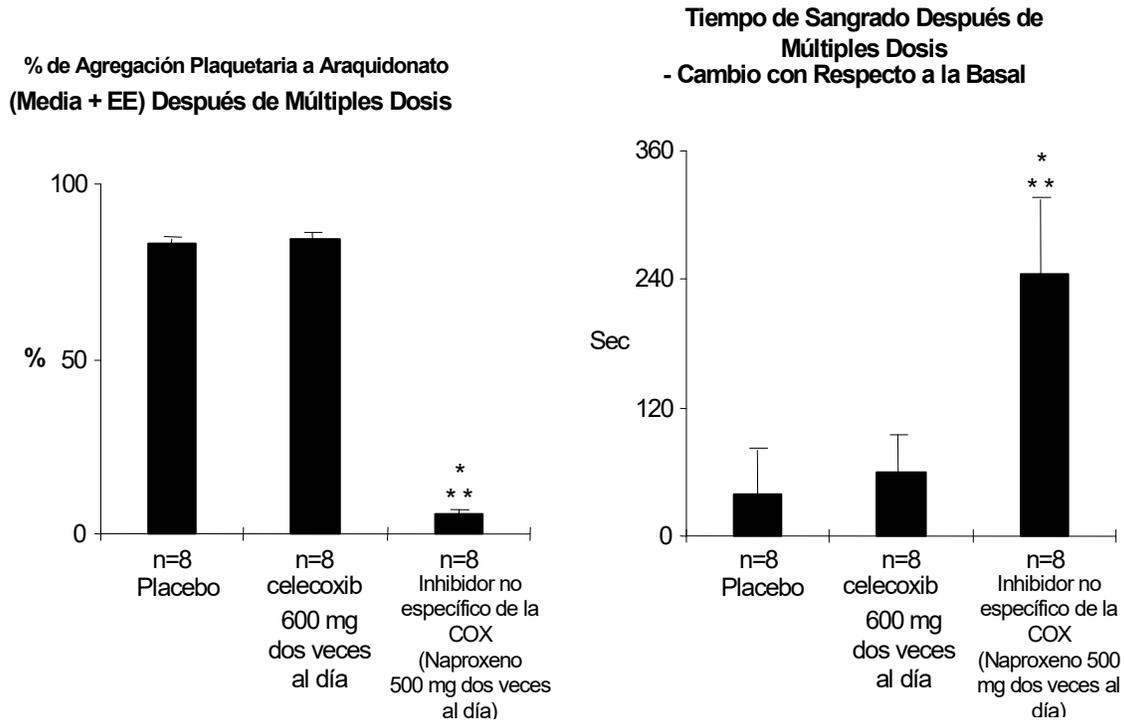
**Tabla 5. Efectos de la Coadministración de Aspirina a Dosis Bajas en las Tasas de Úlcera Complicada con Celecoxib 400 mg Dos Veces al Día (Tasas de Kaplan-Meier a los 9 meses [%])**

	No usuarios de aspirina n=3.105	Usuarios de aspirina 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) redujeron de manera significativa la agregación plaquetaria y prolongaron el tiempo de sangrado (ver Figura 1).

**Figura 1. Efecto de una Dosis Alta de Celecoxib (600 mg dos veces al día) en la Agregación Plaquetaria y el Tiempo de Hemorragia en Pacientes 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 Reumatoidea (CONDOR)*

En esta prospectiva, un estudio de 24 semanas en pacientes mayores de 60 años o con historia de úlceras gastroduodenales (usuarios de bajas dosis de aspirina fueron excluidos), el porcentaje de pacientes con eventos GI clínicamente significativos (Composición del Criterio principal de valoración) 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. Esta diferencia fue manejada por el decrecimiento clínicamente significativo en hemoglobina ( $\geq 2$  g/dL) y/o hematocrito ( $\geq 10\%$ ) de origen GI definido o presumido. Los resultados para los componentes individuales para estos criterios de valoración se muestran a continuación:

<b>Composición criterios de valoración GI Predefinidos</b>	<b>Celecoxib 200 mg Dos Veces al Día (N = 2.238)</b>	<b>Diclofenaco SR 75 mg Dos Veces al Día + Omeprazol 20 mg Una Vez al Día (N = 2.246)</b>
<b>Componentes</b>	<b>N (%) de Pacientes</b>	
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)
Decrecimiento clínicamente significativo de Hemoglobina ( $\geq 2$ g/dL) y/o hematocrito ( $\geq 10\%$ ) de origen GI definido	5 (0,2)	24 (1,1)
Decrecimiento clínicamente significativo de Hemoglobina ( $\geq 2$ g/dL) y/o hematocrito ( $\geq 10\%$ ) de origen GI oculto presumido	10 (0,4)	53 (2,3)
<b>Total *</b>	<b>20 (0,9)</b>	<b>81 (3,6)</b>

Para los siguientes componentes de la composición de criterios de valoración 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 independiente y ciego con asignaciones de tratamiento al azar.

\*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 los criterios de valoración.

*Seguridad Cardiovascular - Estudios a Largo Plazo que Involucran Pacientes con Pólipos Adenomatosos Esporádicos*

Se llevaron a cabo dos estudios que involucran pacientes con pólipos adenomatosos esporádicos con celecoxib, es decir, el estudio APC (Prevención del Adenoma con Celecoxib) y el estudio PreSAP (Prevención de los Pólipos Adenomatosos Esporádicos). En el estudio APC hubo un aumento relacionado con la dosis en el criterio de valoración compuesto de muerte CV, infarto del miocardio o accidente cerebrovascular (adjudicado), con celecoxib en comparación con placebo durante 3 años de tratamiento. El estudio PreSAP no demostró un aumento estadísticamente significativo en el riesgo para el mismo criterio de valoración compuesto.

En el estudio APC, los índices de riesgo, en comparación con placebo, para un punto final compuesto de muerte CV, infarto del miocardio o evento vascular cerebral (adjudicados) fueron 3,4 (IC 95% 1,4 – 8,5) con celecoxib 400 mg dos veces al día, y 2,8 (IC 95% 1,1 – 7,2) con celecoxib 200 mg dos veces al día. Las tasas acumulativas para este punto final compuesto durante 3 años fueron 3,0% (20/671) y 2,5% (17/685) para 400 mg dos veces al día y 200 mg dos veces al día en los grupos de tratamiento de celecoxib, respectivamente, en comparación con 0,9% (6/679) para el grupo placebo. Los incrementos para ambos grupos de celecoxib versus placebo fueron principalmente por infarto del miocardio.

En el estudio PreSAP, el índice de riesgo, en comparación con placebo, para este mismo punto final compuesto fue de 1,2 (IC 95% 0,6 – 2,4) con celecoxib 400 mg una vez al día. La tasa acumulativa para este punto final compuesto durante 3 años fue 2,3% (21/933) en comparación con 1,9% (12/628) para el grupo placebo.

#### *Seguridad cardiovascular - Estudio a Largo Plazo de Prevención Antiinflamatoria en la Enfermedad de Alzheimer (ADAPT, por sus siglas en inglés)*

Los datos del estudio ADAPT no mostraron un riesgo CV significativamente mayor con celecoxib 200 mg dos veces al día en comparación con placebo. El riesgo relativo, en comparación con placebo, para un punto final compuesto similar (muerte CV, IM, evento vascular cerebral) fue del 1,14 (IC 95% 0,61 – 2,15) con celecoxib 200 mg dos veces al día.

#### *Seguridad Cardiovascular – Metaanálisis de Estudios de Uso Crónico*

Se realizó un metaanálisis de datos de seguridad (eventos adversos serios adjudicados, reportados por el investigador) de 39 estudios clínicos con celecoxib terminados con una duración hasta de 65 semanas, representando a 41.077 pacientes [23.030 (56,1%) pacientes expuestos a dosis diarias totales (DDT) de celecoxib de 200 a 800 mg, 13.990 (34,1%) pacientes expuestos a AINEs no selectivos y 4.057 (9,9%) pacientes expuestos a placebo].

En este análisis, la tasa de eventos adjudicados para el punto final compuesto de CV, muerte no fatal de infarto del miocardio y evento no fatal cerebrovascular fue similar entre el tratamiento con celecoxib (N = 19.773; 0,96 eventos/100 pacientes-año) y con AINEs no selectivos (N = 13.990; 1,12 eventos/100 paciente-años) tratamiento (RR = 0,90, IC 95% 0,60 – 1,33). Este patrón de efecto se mantuvo con o sin el uso de ASA ( $\leq 325$  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 eventos vasculares cerebrales no fatales tendió a ser menor (RR = 0,51, IC 95% 0,23 – 1,10), y la tasa de muerte CV 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 evento vascular cerebral no fatal fue de 1,42/100 pacientes-año para el tratamiento con celecoxib (N = 7.462) y de 1,20/100 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 ( $\leq 325$  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 CV (RR = 1,26, IC

95% 0,33 – 4,77), y la de evento 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 CV en el estudio CLASS (anteriormente se describió el estudio). Las tasas acumulativas de Kaplan-Meier para los eventos adversos tromboembólicos CV 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 eventos CV o si todos incrementaron el riesgo a un grado similar.

### *Evaluación Prospectiva Aleatorizada de la Seguridad Integrada de Celecoxib frente a Ibuprofeno o Naproxeno (PRECISIÓN)*

#### Diseño

El estudio PRECISIÓN fue un estudio doble ciego de seguridad cardiovascular en pacientes que padecen OA o AR con un alto riesgo de enfermedad cardiovascular que comparó Celecoxib (200 mg a 400 mg diarios) con Naproxeno (750 mg a 1.000 mg diarios) e Ibuprofeno (1.800 mg a 2.400 mg diarios). El criterio primario de valoración, Colaboración de los Autores de Ensayos Antiplaquetarios (APTC), fue un compuesto adjudicado de forma independiente de muerte cardiovascular (incluida la muerte debido a hemorragia), infarto de miocardio no mortal o apoplejía no mortal. El estudio se planificó con una potencia de un 80% para evaluar la ausencia de inferioridad. A todos los pacientes se les prescribió esomeprazol abierto (20 mg a 40 mg) para protección gástrica. A los pacientes que estaban tomando una dosis baja de Aspirina se les permitió continuar con el tratamiento.

Otros criterios secundarios y terciarios de valoración adjudicados de forma independiente incluyeron resultados cardiovasculares, gastrointestinales y renales. Además, hubo un subestudio de 4 meses que se enfocó en los efectos de los tres medicamentos sobre la presión arterial según se midió a través del monitoreo ambulatorio (ABPM, por sus siglas en inglés).

#### Resultados

**Tabla 6. Población y Dosis de Tratamiento**

<b>Conjunto de Análisis</b>	<b>Celecoxib 100 mg-200 mg bid</b>	<b>Ibuprofeno 600 mg-800 mg tid</b>	<b>Naproxeno 375 mg-500 mg bid</b>	<b>Total</b>
-----------------------------	--	---	--	--------------

**Tabla 6. Población y Dosis de Tratamiento**

Aleatorizado (IDT)	8.072	8.040	7.969	24.081
En Tratamiento (mIDT)	8.030	7.990	7.933	23.953
Dosis Promedio <sup>1</sup> (mg/día)	209 ± 37	2.045 ± 246	852 ± 103	NA

<sup>1</sup> Dosis promedio dispensada

IDT - Con intención de tratar; todos los sujetos aleatorizados

mIDT - Con intención de tratar modificada; Todos los sujetos aleatorizados con al menos una dosis del medicamento del estudio y una visita posterior al período inicial

bid - Dos veces al día

tid - Tres veces al día

NA - No aplicable

### Criterio Primario de Valoración

Celecoxib, ya sea comparado con naproxeno o ibuprofeno, cumplió con los cuatro requisitos de ausencia de inferioridad previamente especificados ( $p < 0,001$  para la ausencia de inferioridad en ambas comparaciones). La ausencia de inferioridad se establece cuando el cociente de riesgos (HR) es  $\leq 1,12$  tanto en el análisis de IDT como en el análisis de mIDT, y el IC del 95% superior es  $\leq 1,33$  para el análisis de IDT y  $\leq 1,40$  para el análisis de mIDT.

Los análisis primarios de IDT y mIDT se describen a continuación en la Tabla 7.

**Tabla 7. Análisis Primario del Criterio de Valoración Compuesto de APTC Adjudicado**

<b>Análisis de Intención de Tratar (IDT, hasta el mes 30)</b>			
	<b>Celecoxib 100 mg- 200 mg bid</b>	<b>Ibuprofeno 600 mg- 800 mg tid</b>	<b>Naproxeno 375 mg- 500 mg bid</b>
N	8.072	8.040	7.969
Sujetos con Eventos	188 (2,3%)	218 (2,7%)	201 (2,5%)
Comparación en Pares	<b>Celecoxib frente a Naproxeno</b>	<b>Celecoxib frente a Ibuprofeno</b>	<b>Ibuprofeno frente a Naproxeno</b>
HR (IC del 95%)	0,93 (0,76; 1,13)	0,86 (0,70; 1,04)	1,08 (0,89; 1,31)
<b>Análisis de Intención de Tratar modificada (mIDT, en tratamiento hasta el mes 43)</b>			
	<b>Celecoxib 100 mg- 200 mg bid</b>	<b>Ibuprofeno 600 mg- 800 mg tid</b>	<b>Naproxeno 375 mg- 500 mg bid</b>
N	8.030	7.990	7.933
Sujetos con Eventos	134 (1,7%)	155 (1,9%)	144 (1,8%)
Comparación en Pares	<b>Celecoxib frente a Naproxeno</b>	<b>Celecoxib frente a Ibuprofeno</b>	<b>Ibuprofeno frente a Naproxeno</b>
HR (IC del 95%)	0,90 (0,72; 1,14)	0,81 (0,64; 1,02)	1,12 (0,889; 1,40)

### Criterios Secundarios y Terciarios de Valoración Clave

El análisis de los Eventos Adversos Cardiovasculares Importantes (MACE)\* para mIDT se describe a continuación en la Tabla 8.

**Tabla 8. Eventos Adversos CV Importantes Adjudicados en Tratamiento**

	<b>Celecoxib 100 mg- 200 mg bid</b>	<b>Ibuprofeno 600 mg- 800 mg tid</b>	<b>Naproxeno 375 mg-500 mg bid</b>
N	8.030	7.990	7.933
<b>Cantidad de Sujetos con Eventos (%)</b>			
<b>MACE</b>	247 (3,1%)	284 (3,6%)	253 (3,2%)
Muerte CV	35 (0,4%)	51 (0,6%)	49 (0,6%)
IM no mortal	58 (0,7%)	76 (1,0%)	53 (0,7%)
Apoplejía no mortal	43 (0,5%)	32 (0,4%)	45 (0,6%)
Hospitalización por angina inestable	46 (0,6%)	49 (0,6%)	44 (0,6%)
Revascularización	132 (1,6%)	158 (2,0%)	122 (1,5%)
Hospitalización por AIT	12 (0,1%)	21 (0,3%)	16 (0,2%)
<b>Comparación por Pares HR (IC del 95%)</b>	<b>Celecoxib frente a Naproxeno</b>	<b>Celecoxib frente a Ibuprofeno</b>	<b>Ibuprofeno frente a Naproxeno</b>
MACE	0,95 (0,80; 1,13)	0,82 (0,69; 0,97)	1,17 (0,98; 1,38)
Muerte CV	0,69 (0,45; 1,07)	0,64 (0,42; 0,99)	1,08 (0,73; 1,60)
IM no mortal	1,06 (0,73; 1,54)	0,72 (0,51; 1,01)	1,48 (1,04; 2,11)
Apoplejía no mortal	0,93 (0,61; 1,42)	1,26 (0,79; 1,98)	0,74 (0,47; 1,16)
Hospitalización por angina inestable	1,02 (0,67; 1,54)	0,89 (0,59; 1,33)	1,16 (0,77; 1,74)
Revascularización	1,06 (0,83; 1,35)	0,78 (0,62; 0,99)	1,35 (1,07; 1,72)
Hospitalización por AIT	0,73 (0,35; 1,55)	0,54 (0,26; 1,09)	1,38 (0,72; 2,64)

\*MACE= Criterio de valoración compuesto de APTC más revascularización coronaria u hospitalización por angina inestable o ataque isquémico transitorio

En la población con IDT para el criterio de valoración de MACE no hubo diferencias significativas en las comparaciones por pares entre los regímenes de tratamiento.

El análisis de Eventos Gastrointestinales para mIDT se describe a continuación en la Tabla 9.

**Tabla 9. Criterios de Valoración Gastrointestinales Adjudicados en Tratamiento**

	<b>Celecoxib 100 mg- 200 mg bid</b>	<b>Ibuprofeno 600 mg- 800 mg tid</b>	<b>Naproxeno 375 mg- 500 mg bid</b>
N	8.030	7.990	7.933
<b>Cantidad de Sujetos con Eventos, n (%)</b>			
CSGIE	27 (0,3%)	59 (0,7%)	52 (0,7%)
ADH de Origen GI	27 (0,3%)	58 (0,7%)	66 (0,8%)

<b>Comparación por Pares, HR (IC del 95%)</b>	<b>Celecoxib frente a Naproxeno</b>	<b>Celecoxib frente a Ibuprofeno</b>	<b>Ibuprofeno frente a Naproxeno</b>
CSGIE	0,51 (0,32; 0,81)	0,43 (0,27; 0,68)	1,16 (0,80; 1,69)
ADH de Origen GI	0,39 (0,25; 0,62)	0,43 (0,27; 0,68)	0,91 (0,64; 1,29)

\*CSGIE (Eventos Gastrointestinales Significativos a Nivel Clínico) = compuestos de lo siguiente; hemorragia gastroduodenal; obstrucción de la salida gástrica; perforación gastroduodenal del intestino delgado o intestino grueso; hemorragia del intestino grueso; hemorragia del intestino delgado; hemorragia GI aguda de origen desconocido, incluida la presunta hemorragia del intestino delgado; úlcera duodenal o gástrica sintomática

\*\*ADH (Anemia por Deficiencia de Hierro) = anemia por deficiencia de hierro significativa a nivel clínico de origen GI o disminución en Hct (Hematocrito) y/o Hgb (Hemoglobina) (definida como Hct >10 puntos y/o Hgb >2 g/dL desde el período inicial)

En la población con IDT para el criterio de valoración CSGIE no hubo diferencias significativas, en las comparaciones por pares entre los regímenes de tratamiento (no se muestran los datos). Con relación al criterio de valoración de anemia por deficiencia de hierro de origen GI, se observaron diferencias significativas (celecoxib frente a naproxeno; celecoxib frente a ibuprofeno) y diferencias no significativas (ibuprofeno frente a naproxeno) de forma coherente con los datos presentados anteriormente.

El análisis de eventos renales significativos a nivel clínico\*, hospitalización por ICC e hipertensión para mIDT se describe a continuación en la Tabla 10.

**Tabla 10. Eventos Renales Adjudicados en Tratamiento, Hospitalización por ICC e Hipertensión**

	<b>Celecoxib 100 mg-200 mg bid</b>	<b>Ibuprofeno 600 mg-800 mg tid</b>	<b>Naproxeno 375 mg-500 mg bid</b>
<b>N</b>	8.030	7.990	7.933
<b>Cantidad de Sujetos con Eventos, n (%)</b>			
Eventos Renales	42 (0,5%)	73 (0,9%)	62 (0,8%)
Hospitalización por ICC	28 (0,3%)	38 (0,5%)	35 (0,4%)
Hospitalización por hipertensión	25 (0,3%)	37 (0,5%)	32 (0,4%)
Cualquiera de las anteriores	89 (1,1%)	139 (1,7%)	120 (1,5%)
<b>Comparación por Pares. HR (IC del 95%)</b>	<b>Celecoxib frente a Naproxeno</b>	<b>Celecoxib frente a Ibuprofeno</b>	<b>Ibuprofeno frente a Naproxeno</b>
Eventos Renales	0,66 (0,44; 0,97)	0,54 (0,37; 0,79)	1,21 (0,86; 1,70)
Hospitalización por ICC	0,77 (0,47; 1,27)	0,70 (0,43; 1,13)	1,12 (0,71; 1,77)
Hospitalización por hipertensión	0,76 (0,45; 1,28)	0,64 (0,39; 1,07)	1,18 (0,74; 1,90)

**Tabla 10. Eventos Renales Adjudicados en Tratamiento, Hospitalización por ICC e Hipertensión**

	<b>Celecoxib 100 mg- 200 mg bid</b>	<b>Ibuprofeno 600 mg- 800 mg tid</b>	<b>Naproxeno 375 mg- 500 mg bid</b>
Cualquiera de las Anteriores	0,72 (0,55; 0,95)	0,60 (0,46; 0,79)	1,19 (0,93; 1,52)

\*N.B: Los eventos renales incluyeron un compuesto de aumentos predefinidos en los niveles de creatinina (creatinina sérica verificada de  $\geq 2,0$  mg/dL [ $177 \mu\text{mol/L}$ ] y un aumento de  $\geq 0,7$  mg/mL [ $62 \mu\text{mol/L}$ ] u hospitalización por insuficiencia renal aguda (definida como la duplicación de la creatinina sérica o la confirmación de hipercalemia con  $\geq 50\%$  de elevación en la creatinina sérica), o el inicio de hemodiálisis o diálisis peritoneal.

En la población con IDT para el criterio de valoración de eventos renales significativos a nivel clínico, solamente la comparación por pares entre celecoxib e ibuprofeno fue significativa, HR 0,61 (0,44; 0,85), no se observaron diferencias significativas entre los regímenes de tratamiento en la incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva, y se observó una incidencia significativamente más baja de hospitalización por hipertensión entre celecoxib e ibuprofeno, HR 0,59 (0,36; 0,99).

#### Mortalidad por cualquier causa

En las poblaciones con mIDT, celecoxib, naproxeno e ibuprofeno se asociaron con 53 (0,7%), 79 (1,0%) y 73 (0,9%) muertes, respectivamente. Se observaron diferencias significativas en las comparaciones por pares ya sea entre celecoxib y naproxeno HR 0,65 (0,46; 0,92) o entre celecoxib e ibuprofeno HR 0,68 (0,48; 0,97). En la población con IDT, celecoxib, naproxeno e ibuprofeno se asociaron con 132 (1,6%), 163 (2,0%) y 142 (1,8%) muertes, respectivamente. No se observaron diferencias significativas en las comparaciones por pares entre los tratamientos.

#### Subestudio ABPM

En el subestudio PRECISIÓN-ABPM, entre el total de 444 pacientes analizables, en el cuarto mes, los pacientes tratados con celecoxib presentaron el cambio más pequeño en la presión arterial sistólica (PAS) ambulatoria de 24 horas en comparación con ibuprofeno y naproxeno: celecoxib produjo una leve reducción de 0,3 mm Hg mientras que ibuprofeno y naproxeno aumentaron la PAS media de 24 horas en 3,7 mm Hg y 1,6 mm Hg, respectivamente. Estos cambios dieron como resultado una diferencia significativa a nivel estadístico y clínico de -3,9 mm Hg ( $p=0,0009$ ) entre celecoxib e ibuprofeno; una diferencia no significativa de -1,8 mm Hg ( $p=0,119$ ) entre celecoxib y naproxeno; y una diferencia no significativa de -2,1 mm Hg ( $p=0,0787$ ) entre naproxeno e ibuprofeno.

## **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 con la administración en suspensión (forma de administración oral óptimamente disponible). En ayuno, tanto los niveles plasmáticos máximos ( $C_{m\acute{a}x}$ ) 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  $C_{m\acute{a}x}$  y el ABC.

### **Distribución**

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

### **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 o COX-2, en el plasma humano: 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, genotipificados ya sea como CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3, o CYP2C9\*3/\*3, la media de la  $C_{m\acute{a}x}$  y ABC<sub>0-24</sub> de celecoxib el día 7 fue aproximadamente 4 veces y 7 veces más, respectivamente, en sujetos genotipificados como CYP2C9\*3/\*3 en comparación con otros genotipos. En otros tres estudios de dosis única, que incluyeron un total de 5 sujetos genotipificados como CYP2C9\*3/\*3, el ABC<sub>0-24</sub> de dosis únicas aumentó alrededor de 3 veces en comparación con los metabolizadores normales. Se estima que la frecuencia del genotipo homocigótico \*3/\*3 es de 0,3 – 1,0% entre los diferentes grupos étnicos.

A los pacientes en quienes se sabe o se sospecha que son metabolizadores pobres del CYP2C9, según 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 (ver Secciones 4.2 Posología y método de administración y 4.5 Interacción con otros productos medicinales 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 a 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 el día 5. La variabilidad intersujetos en los principales parámetros farmacocinéticos (ABC,  $C_{m\acute{a}x}$ , 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.

### **Efectos de los Alimentos**

Su administración con alimentos (comida rica en grasas) retrasa la absorción de celecoxib que resulta en un  $T_{\text{máx}}$  de aproximadamente 4 horas y aumenta la biodisponibilidad en aproximadamente un 20% (ver 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 cápsulas en papilla de manzana. No se observaron alteraciones significativas en la  $C_{\text{máx}}$ ,  $T_{\text{máx}}$  y  $T_{1/2}$  después de la administración del contenido de la cápsula en papilla de manzana.

### **Poblaciones Especiales**

#### *Personas de edad avanzada*

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 de edad avanzada tienden a tener mayores concentraciones plasmáticas del medicamento que los hombres de edad avanzada. Generalmente no es necesario hacer un ajuste en la dosis. No obstante, para pacientes de edad avanzada con un peso corporal menor que el promedio (<50 kg), se debe iniciar el tratamiento con la dosis menor recomendada.

## Niños

La farmacocinética en estado estacionario de celecoxib suspensión oral administrado para una investigación, fue evaluado en 152 pacientes con AIJ entre 2 a 17 años de edad y un peso  $\geq 10$  kg con AIJ oligoarticular, oligoarticular extendida, o poliarticular reumatoide factor positivo o negativo y en pacientes con AIJ de inicio sistémico (con características sistémicas actualmente inactivas). Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que el aclaramiento oral (sin ajustar por peso corporal) de celecoxib aumenta menos que el proporcional para el incremento de peso, con los pacientes de 10 kg y 25 kg se predijo que el 40% y 24% tiene un aclaramiento inferior, respectivamente, en comparación con un paciente adulto de 70 kg con AR.

La administración dos veces al día de cápsulas de 50 mg a pacientes con AIJ de peso  $\geq 10$  y  $\leq 25$  kg y la administración dos veces al día de cápsulas de 100 mg a pacientes con AIJ de peso  $> 25$  kg deben alcanzar concentraciones plasmáticas similares a las observadas en los ensayos clínicos que demostraron la no-inferioridad de celecoxib con naproxeno 7,5 mg/kg dos veces al día (ver Sección 4.2 Posología y método de administración). Celecoxib no ha sido estudiado en pacientes con AIJ menores de 2 años, en pacientes con peso corporal inferior a 10 kg (22 libras), o más allá de 24 semanas.

## 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:* 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 alrededor del doble de las de los controles pareados (ver 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  $> 65$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) y en pacientes con insuficiencia renal estable crónica (VFG 35-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), la farmacocinética de celecoxib era 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 eliminación 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:* 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<sub>2</sub> y de la 6-keto-PGF<sub>1</sub>  $\alpha$  (un metabolito de la prostaciclina), pero no afecta los niveles séricos de tromboxano B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) ni la excreción urinaria del 11-dehidro-TXB<sub>2</sub>, un metabolito del tromboxano (ambos productos de la COX-1). Estudios específicos han demostrado que celecoxib no provoca disminuciones en la VFG en las personas de edad avanzada 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). Esto 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 cardiaca y el edema periférico ha sido leve y auto-limitante.

### **5.3 Datos de seguridad preclínica**

Los datos no clínicos de seguridad no revelaron riesgos especiales para los humanos de acuerdo con estudios convencionales de dosis repetida de toxicidad, mutagenicidad o carcinogenicidad.

Celecoxib en dosis orales de  $\geq 150$  mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la exposición humana en dosis de 200 mg dos veces al día, según el ABC<sub>0-24</sub>) provocó un aumento en la incidencia de defectos sépticos ventriculares, un evento raro, y alteraciones fetales como fusión de costillas, fusión de esternones y deformación de esternones cuando se trató a conejos durante la organogénesis. Se observó un aumento dependiente de la dosis en hernias diafragmáticas cuando se administró celecoxib a ratas en dosis orales de  $\geq 30$  mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la exposición humana según el ABC<sub>0-24</sub> en dosis de 200 mg dos veces al día) durante la organogénesis. Se esperan estos efectos después de la inhibición de la síntesis de prostaglandina. En ratas, la exposición al celecoxib durante el desarrollo embrionario temprano provocó pérdidas antes y después del implante y redujo la supervivencia embrionofetal.

### **Toxicología Animal**

Se observó un incremento en la incidencia de hallazgos de base de espermatocite 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.

## **6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Lactosa monohidratada, lauril sulfato de sodio, povidona K 29/32, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

## **6.2 Incompatibilidades**

No se conoce ninguna.

## **6.3 Vida útil**

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

## **6.4 Precauciones especiales de almacenamiento**

Consérvese a una temperatura no mayor a 30 °C.

**“Todo Medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños”**

## **6.5 Naturaleza y contenido del contenedor**

### Presentaciones comerciales:

Caja x 1 blíster de 2 cápsulas + inserto.

Caja x 1 blíster de 10 cápsulas + inserto.

Caja x 2 blíster de 10 cápsulas c/u + inserto.

Caja x 3 blíster de 10 cápsulas c/u + inserto.

Caja x 4 blíster de 10 cápsulas c/u + inserto.

Caja x 5 blíster de 10 cápsulas c/u + inserto.

Muestra médica: Caja x 1 blíster x 2 cápsulas + inserto.

## **6.6 Precauciones especiales para desecho y otro manejo del producto**

Ninguna.

**Fabricado por:** Pfizer Pharmaceuticals LLC, Vega Baja, Puerto Rico.

**Importado y Distribuido por:** Pfizer Cía Ltda., Quito – Ecuador

LLD\_Ecu\_CDSv21.0\_20Jul2021\_v1