



CELEBREX® 400 mg
(Celecoxib)
Cápsulas

ADVERTENCIA: RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES Y GASTROINTESTINALES GRAVES

Eventos trombóticos cardiovasculares

- Los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) provocan un mayor riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares serios, que incluyen infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, los que pueden ser mortales. Este riesgo puede aparecer al principio del tratamiento y puede aumentar con la duración de la administración [ver *Advertencias y Precauciones (8.1)*].
- CELEBREX está contraindicado en el contexto de la cirugía de bypass arterial coronario con injerto (CABG, por sus siglas en inglés) [ver *Contraindicaciones (7) y Advertencias y Precauciones (8.1)*].

Sangrado Gastrointestinal, Ulceración y Perforación

- Los AINEs causan un mayor riesgo de eventos adversos gastrointestinales (GI) serios que incluyen sangrado, ulceración y perforación del estómago o intestinos, que pueden ser mortales. Estos eventos pueden ocurrir en cualquier momento durante la administración y sin síntomas de advertencia. Los adultos mayores y los pacientes con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica y/o sangrado GI tienen mayor riesgo de eventos GI serios [ver *Advertencias y Precauciones (8.2)*].

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

CELEBREX 400 mg Cápsulas.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de CELEBREX 400 mg contiene: 400 mg de celecoxib.

Excipiente(s)

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 16.1.

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral.

4. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas.

5. INDICACIONES Y USO

CELEBREX está indicado:

5.1 Osteoartritis (OA)

Para el alivio de los signos y síntomas de OA [ver *Estudios Clínicos (15.1)*].

5.2 Artritis Reumatoide (AR)

Para el alivio de los signos y síntomas de AR [ver *Estudios Clínicos (15.2)*].

5.3 Espondilitis Anquilosante (EA)

Para el alivio de los signos y síntomas de EA [ver *Estudios Clínicos (15.3)*].

5.4 Dolor Agudo

Para el alivio del dolor agudo en adultos [ver *Estudios Clínicos (15.4)*].

5.5 Dismenorrea Primaria

Para el alivio de la dismenorrea primaria [ver *Estudios Clínicos (15.4)*].

6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

6.1 Instrucciones generales para la dosis

Considerar detenidamente los beneficios y riesgos potenciales de CELEBREX y otras opciones de tratamiento antes de decidirse a consumir CELEBREX. Usar la dosis efectiva más baja durante el tiempo más corto posible consistente con los objetivos del tratamiento para el paciente individual [ver *Advertencias y Precauciones (8)*].

Estas dosis pueden administrarse independientemente de la hora de las comidas.

6.2 Osteoartritis

Para la OA, la dosis es 200 mg por día, administrados como dosis única o como 100 mg dos veces al día.

6.3 Artritis Reumatoide

Para la AR, la dosis es 100 mg a 200 mg dos veces al día.

6.4 Espondilitis Anquilosante

Para la EA, la dosis de CELEBREX es 200 mg diarios en dosis única (una vez al día) o dividida (dos veces al día). Si no se observa efecto después de 6 semanas, realizar un ensayo de 400 mg diarios puede ser útil. Si no se observa ningún efecto después de 6 semanas con 400 mg diarios, una respuesta no es algo probable y deben considerarse opciones de tratamiento alternativas.

6.5 Alivio del Dolor Agudo y Tratamiento de Dismenorrea Primaria

Para el alivio del dolor agudo y el tratamiento de la dismenorrea primaria, la dosis es 400 mg inicialmente, seguido por una dosis adicional de 200 mg si se necesitara en el primer día. En los días posteriores, la dosis recomendada es 200 mg dos veces al día según se necesite.

6.6 Poblaciones Especiales

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), reducir la dosis en un 50%. No se recomienda el consumo de CELEBREX en pacientes con insuficiencia hepática severa [ver *Advertencias y Precauciones (8.3)*, *Uso en Poblaciones Específicas (11.6)* y *Farmacología Clínica (13.3)*].

Metabolizadores Deficientes de Sustratos de CYP2C9

En pacientes adultos que se sabe o se sospecha de ser metabolizadores deficientes de CYP2C9 en base al genotipo o antecedentes/experiencias previas con otros sustratos de CYP2C9 (como warfarina, fenitoína), iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis más baja recomendada.

7. CONTRAINDICACIONES

CELEBREX está contraindicado en los siguientes pacientes:

- Hipersensibilidad conocida (p. ej., reacciones anafilácticas y reacciones cutáneas graves) a celecoxib, y a cualquier componente del fármaco [ver *Advertencias y Precauciones (8.7, 8.9)*].
- Antecedentes de asma, urticaria u otras reacciones de tipo alérgico después de tomar aspirina u otros AINES. Se han informado reacciones anafilactoides severas a los AINES, algunas de ellas fatales, en estos pacientes [ver *Advertencias y Precauciones (8.7, 8.8)*].
- En el entorno de una cirugía de CABG [ver *Advertencias y Precauciones (8.1)*].
- En pacientes que han demostrado reacciones de tipo alérgico a las sulfonamidas [ver *Advertencias y Precauciones (8.7)*].

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1 Eventos Trombóticos Cardiovasculares

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

En el ensayo APC (Prevención de Adenoma con Celecoxib), hubo un aumento de riesgo de aproximadamente tres veces del criterio de valoración compuesto de muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular en los grupos de tratamiento con CELEBREX 400 mg dos veces al día y CELEBREX 200 mg dos veces al día en comparación con placebo. Los aumentos en ambos grupos de dosis de celecoxib frente a los pacientes tratados con placebo se debieron principalmente a un aumento en la incidencia de infarto de miocardio [*ver Estudios Especiales (15.6)*].

Se llevó a cabo un ensayo aleatorizado y controlado que se tituló Evaluación Aleatorizada Prospectiva de la Seguridad Integrada de Celecoxib frente a Ibuprofeno o Naproxeno (PRECISION) para evaluar el riesgo de trombosis cardiovascular relativo de un inhibidor de COX-2, celecoxib, en comparación con los AINEs no selectivos, naproxeno e ibuprofeno. Celecoxib 100 mg dos veces al día no fue inferior a naproxeno 375 mg a 500 mg dos veces al día ni a ibuprofeno 600 mg a 800 mg tres veces al día para el criterio de valoración compuesto de la Colaboración de los Autores de Ensayos Antiplaquetarios (APTC, por sus siglas en inglés), que consta de muerte cardiovascular (incluida muerte hemorrágica), infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal [*ver Estudios Clínicos (15.5)*].

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

No hay evidencia consistente de que el uso concurrente de aspirina disminuya el aumento en el riesgo de eventos trombóticos CV serios asociados con el uso de AINES. El uso concurrente de aspirina y AINES, tal como el celecoxib, aumenta el riesgo de eventos (GI) serios [*ver Advertencias y Precauciones (8.2)*].

Estado Posterior a Bypass de Arteria Coronario con Injerto (CABG)

Dos grandes ensayos clínicos, controlados de un AINE selectivo de la COX-2 para el tratamiento de dolor en los primeros 10 a 14 días después de una cirugía CABG hallaron un aumento en la incidencia de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Los AINES están contraindicados en el entorno del CABG [*ver Contraindicaciones (7)*].

Pacientes post IM

Los estudios observacionales conducidos en el Danish National Registry han demostrado que los pacientes tratados con AINEs en el período posterior al IM tenían un riesgo mayor de re-infarto, muerte relacionada con eventos CV y muertes por cualquier causa, que comienza en la primera semana de tratamiento. En esta misma cohorte, la incidencia de muertes en el primer año posterior al IM fue de 20 por 100 personas por año en pacientes tratados con AINE, en comparación con 12 por 100 personas por año en pacientes no expuestos a AINE. A pesar de que la tasa absoluta de muerte disminuyó un tanto luego del primer año posterior al IM,

el riesgo relativo mayor de muerte en usuarios de AINE persistió durante al menos los siguientes cuatro años de seguimiento.

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

8.2 Sangrado, Ulceración y Perforación Gastrointestinal

Los AINEs, incluido celecoxib, causan eventos adversos gastrointestinales (GI) graves, entre los que se incluyen inflamación, sangrado, ulceración y perforación del esófago, estómago, intestino delgado o intestino grueso, que pueden ser fatales. Estos eventos adversos graves pueden ocurrir en cualquier momento, con síntomas de advertencia o sin ellos, en pacientes tratados con CELEBREX. Solo uno de cinco pacientes que desarrollan un evento adverso GI superior grave y que esté en terapia con AINE es sintomático. Las úlceras GI superiores, el sangrado o la perforación generadas por AINEs han tenido lugar en aproximadamente 1% de los pacientes tratados durante 3 a 6 meses, y en alrededor del 2% a 4% de los pacientes tratados durante un año. Sin embargo, ni siquiera la terapia con AINE a corto plazo está libre de riesgos.

Factores de Riesgo de Sangrado GI, Ulceración y Perforación

Los pacientes con un historial previo de enfermedad de úlcera péptica y/o sangrado gastrointestinal que utilizan AINEs tuvieron un riesgo aumentado en más de 10 veces de desarrollar un sangrado GI en comparación con pacientes que no tenían estos factores de riesgo. Otros factores que aumentan el riesgo de sangrado GI en pacientes tratados con AINEs incluyen una duración más prolongada de la terapia con este medicamento, uso concomitante de corticosteroides orales, medicamentos antiplaquetarios (como la aspirina), anticoagulantes; o inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS); hábito de fumar; uso de alcohol; edad avanzada; y mal estado general de salud. La mayoría de los informes de post-comercialización sobre eventos GI fatales ocurrieron en pacientes mayores o debilitados. Además, los pacientes con enfermedad hepática avanzada y/o coagulopatía tienen un riesgo mayor de sangrado GI.

Las tasas de úlceras complicadas y sintomáticas fueron del 0.78% a los nueve meses para todos los pacientes del estudio CLASS (por sus siglas en inglés), y de 2.19% para el subgrupo de ASA en dosis bajas. Los pacientes de 65 años de edad tuvieron un incidente de 1.40% a los nueve meses, 3.06% cuando también consumían ASA [*ver Estudios Especiales (15.6)*].

Estrategias para Minimizar los Riesgos GI en Pacientes Tratados con AINE:

- Usar la dosis efectiva más baja durante la duración más breve posible.
- Evitar la administración de más de un AINE a la vez.
- Evitar el uso en pacientes con mayor riesgo, a menos que se espere que los beneficios superen el mayor riesgo de sangrado. En estos pacientes, así como en los que sufren sangrado GI activo, considerar terapias alternativas a los AINEs.
- Mantener la alerta por signos y síntomas de ulceración y sangrado GI durante la terapia con AINEs.
- Si hay sospechas de un evento GI adverso grave, iniciar sin demora la evaluación y el tratamiento, y no administrar CELEBREX hasta haber descartado un evento GI adverso grave.
- En el entorno de un uso concomitante con aspirina en bajas dosis para la profilaxis cardíaca, monitorear más de cerca a los pacientes en busca de evidencias de sangrado GI [*ver Interacciones Medicamentosas (10)*].

8.3 Hepatotoxicidad

Se han informado elevaciones de ALT o AST (tres o más veces el límite superior de los valores normales [LSN]) en aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con AINE en ensayos clínicos. Además, se han informado casos raros, y a veces fatales, de lesión hepática grave, incluida hepatitis fulminante, necrosis del hígado e insuficiencia hepática.

Las elevaciones de ALT o AST (menos de tres veces el LSN) pueden tener lugar en hasta el 15% de los pacientes que reciben AINE, incluido celecoxib.

En ensayos clínicos controlados de CELEBREX, la incidencia de elevaciones fronterizas (mayores o iguales a 1,2 veces y menores a 3 veces el límite superior de los valores normales) de enzimas relacionadas con el hígado fue del 6% para CELEBREX y del 5% para el placebo; y aproximadamente 0,2% de los pacientes que recibían CELEBREX y 0,3% de los pacientes a los que se les administraba placebo tuvieron elevaciones marcadas de ALT y AST.

Debe informarse a los pacientes acerca de los signos y síntomas de advertencia de la hepatotoxicidad (p. ej., náusea, fatiga, letargo, diarrea, prurito, ictericia, sensibilidad del cuadrante superior derecho y síntomas “parecidos a la gripe”). Si los signos y síntomas clínicos son consistentes con el desarrollo de la enfermedad hepática, o si hay manifestaciones sistémicas (p. ej., eosinofilia, erupción), interrumpir CELEBREX de inmediato y realizar una evaluación clínica del paciente.

8.4 Hipertensión

Los AINES, incluido CELEBREX, pueden conducir a un nuevo inicio de hipertensión o a un empeoramiento de la hipertensión preexistente, cualquiera de los dos puede contribuir a un aumento en la incidencia de eventos CV. Los pacientes que toman inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) diuréticos tiazídicos o diuréticos de asa pueden tener respuesta deteriorada a estas terapias cuando toman AINES [ver *Interacciones Medicamentosas (10)*].

Ver *Estudios Clínicos (15.5, 15.6)* para conocer datos adicionales sobre presión arterial con CELEBREX.

Debe monitorearse la presión arterial (PA) durante el inicio del tratamiento con AINE y a lo largo del curso de la terapia.

8.5 Insuficiencia Cardíaca y Edema

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

Además, se ha observado retención de líquido y edema en algunos pacientes que toman AINE. El uso de celecoxib puede amortiguar los efectos CV de varios agentes terapéuticos que se usan para tratar estas afecciones médicas (p. ej., diuréticos, inhibidores de la ECA o bloqueadores del receptor de angiotensina [BRA] [ver *Interacciones Medicamentosas (10)*].

En el estudio CLASS [ver *Estudios Especiales (15.6)*], las tasas Kaplan-Meier acumuladas a los 9 meses de edema periférico en pacientes bajo tratamiento con CELEBREX 400 mg dos veces al día (4 veces y 2 veces las dosis recomendadas para OA y AR, respectivamente), ibuprofeno 800 mg tres veces al día y diclofenaco 75 mg dos veces al día fueron 4,5%, 6,9% y 4,7%, respectivamente.

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

8.6 Toxicidad Renal e Hiperpotasemia

Toxicidad Renal

La administración a largo plazo de AINES ha generado necrosis papilar renal y otras lesiones renales.

Asimismo, se ha visto toxicidad renal en pacientes en quienes las prostaglandinas renales tienen un rol compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas y, de manera secundaria, en el flujo sanguíneo renal, lo cual puede precipitar una descompensación renal evidente. Los pacientes en mayor riesgo de esta reacción son aquellos con función renal deteriorada, deshidratación,

hipovolemia, insuficiencia cardiaca, disfunción del hígado, aquellos que toman diuréticos, inhibidores ECA, o ARB y los adultos mayores. La discontinuación de la terapia con AINE usualmente es seguida por recuperación al estado previo al tratamiento.

No se dispone de información de estudios clínicos controlados con respecto al uso de CELEBREX en pacientes con nefropatía avanzada. Los efectos renales de CELEBREX pueden acelerar el avance de la disfunción renal en pacientes con nefropatía preexistente.

Debe corregirse el estado del volumen en pacientes deshidratados o hipovolémicos antes de comenzar con CELEBREX. Debe controlarse la función renal en pacientes con deterioro renal o hepático, insuficiencia cardiaca, deshidratación o hipovolemia durante el uso de CELEBREX [ver *Interacciones Medicamentosas (10)*].

Debe evitarse el uso de CELEBREX en pacientes con enfermedad renal avanzada, a menos que se espere que los beneficios superen el riesgo de empeorar la función renal. Si se usa CELEBREX en pacientes con enfermedad renal avanzada, estos deberán supervisarse en busca de signos que muestren un empeoramiento de la función renal.

Hiperpotasemia

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

8.7 Reacciones Anafilácticas

Se ha relacionado a celecoxib con reacciones anafilácticas en pacientes con hipersensibilidad conocida y no conocida a celecoxib, y en pacientes con asma sensible a la aspirina. CELEBREX es una sulfonamida, y tanto los AINEs como las sulfonamidas pueden causar reacciones de tipo alérgico, incluidos síntomas anafilácticos y episodios de asma amenazante para la vida o menos grave en ciertas personas susceptibles [ver *Contraindicaciones (7)* y *Advertencias y Precauciones (8.8)*].

Deberá buscarse ayuda de emergencia si ocurre una reacción anafiláctica.

8.8 Exacerbación del Asma Sensible a la Aspirina

Una subpoblación de pacientes asmáticos puede tener asma sensible a la aspirina, que puede incluir rinosinusitis crónica complicada por pólipos nasales; broncoespasmo grave y potencialmente fatal; y/o intolerancia a la aspirina y otros AINEs. Como se ha informado una reactividad cruzada entre la aspirina y otros AINEs en dichos pacientes con sensibilidad a la aspirina, CELEBREX está contraindicado en pacientes que sufren esta forma de sensibilidad a la aspirina [ver *Contraindicaciones (7)*]. Cuando se usa CELEBREX en pacientes con asma preexistente (sin sensibilidad conocida a la aspirina), deberá supervisarlos en busca de cambios en los signos y síntomas del asma.

8.9 Reacciones Cutáneas Graves

Han ocurrido reacciones cutáneas graves luego del tratamiento con CELEBREX, entre ellas eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA). Estos eventos graves pueden ocurrir sin advertencia y ser fatales

Debe informarse a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas serias y que discontinúen el uso de CELEBREX ante la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad. CELEBREX está contraindicado en pacientes con reacciones cutáneas graves a los AINEs [ver *Contraindicaciones (7)*].

8.10 Reacción a Medicamentos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)

Se ha informado reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes que toman AINEs como CELEBREX. Algunos de estos eventos han sido fatales o potencialmente mortales. DRESS típicamente, aunque no exclusivamente, se presenta con fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía y/o hinchazón facial. Otras manifestaciones clínicas pueden incluir hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas,

miocarditis o miositis. A veces, los síntomas de DRESS pueden parecerse a los de una infección viral aguda. A menudo se presenta eosinofilia. Debido a que este trastorno tiene una presentación variable, pueden estar involucrados otros sistemas de órganos que no se mencionan aquí. Es importante señalar que pueden presentarse manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, aunque la erupción no sea evidente. Si tales signos o síntomas están presentes, suspenda CELEBREX y evalúe al paciente de inmediato.

8.11 Toxicidad fetal

Cierre Prematuro del Conducto Arterioso Fetal

Evite el uso de AINEs, incluido CELEBREX, en mujeres embarazadas de aproximadamente 30 semanas de gestación en adelante. Los AINEs, incluido CELEBREX, aumentan el riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso fetal aproximadamente en esta edad gestacional.

Oligohidramnios/Insuficiencia Renal Neonatal

El uso de AINE, incluido CELEBREX, aproximadamente a las 20 semanas de gestación o más tarde en el embarazo puede causar disfunción renal fetal que conduce a oligohidramnios y, en algunos casos, insuficiencia renal neonatal. Estos resultados adversos se observan, en promedio, después de días o semanas de tratamiento, aunque el oligohidramnios se ha informado con poca frecuencia tan pronto trascurren 48 horas del inicio de los AINEs. El oligohidramnios es a menudo, pero no siempre, reversible con la interrupción del tratamiento. Las complicaciones del oligohidramnios prolongado pueden incluir, por ejemplo, contracturas de las extremidades y retraso en la maduración pulmonar. En algunos casos posteriores a la comercialización de insuficiencia renal neonatal, se requirieron procedimientos invasivos como exanguinotransfusión o diálisis.

Si el tratamiento con AINEs es necesario entre aproximadamente 20 semanas y 30 semanas de gestación, limite el uso de CELEBREX a la dosis efectiva más baja y la duración más corta posible. Considere la monitorización ecográfica del líquido amniótico si el tratamiento con CELEBREX se extiende más allá de las 48 horas. Suspenda CELEBREX si se produce oligohidramnios y realice un seguimiento de acuerdo con la práctica clínica [*ver Uso en poblaciones específicas (11.1)*].

8.12 Toxicidad Hematológica

Ha habido anemia en pacientes tratados con AINEs. Esto puede deberse a pérdidas de sangre ocultas o abundantes, retención de líquidos, o un efecto incompletamente descrito sobre la eritropoyesis. Si un paciente tratado con CELEBREX tiene algún signo o síntoma de anemia, deben controlarse la hemoglobina o el hematocrito.

En ensayos clínicos controlados, la incidencia de anemia fue 0,6% con CELEBREX y 0,4% con placebo. Los pacientes en tratamiento prolongado con CELEBREX deben someterse a una revisión de su hemoglobina o hematocrito si muestran signos o síntomas de anemia o pérdida de sangre.

Los AINEs, incluidos CELEBREX, pueden aumentar el riesgo de eventos de sangrado. Las afecciones comórbidas como trastornos de la coagulación o uso concomitante de la warfarina, otros anticoagulantes, medicamentos antiplaquetarios (p.ej., aspirina), IRS e inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) pueden aumentar este riesgo. Debe monitorearse a estos pacientes para detectar signos de sangrado [*ver Interacciones Medicamentosas (10)*].

8.13 Enmascaramiento de Inflamación y Fiebre

La actividad farmacológica de CELEBREX en la reducción de inflamaciones y posiblemente de la fiebre puede disminuir la utilidad para diagnosticar signos que sirvan para detectar la infección.

8.14 Controles de Laboratorio

Como pueden ocurrir sangrado GI grave, hepatotoxicidad y lesiones renales sin síntomas o signos de advertencia, debe considerarse el monitoreo de los pacientes bajo tratamiento prolongado con AINEs por medio de un CBC y un perfil bioquímico periódico [*ver Advertencias y Precauciones (8.2, 8.3, 8.6)*].

En ensayos clínicos controlados, BUN (por sus siglas en inglés) elevado ocurrió de manera más frecuente en pacientes que recibían CELEBREX comparado con pacientes bajo placebo. Esta anomalía de laboratorio también se vio en pacientes que recibieron AINEs de comparación en estos estudios. No se ha establecido el significado clínico de esta anomalía.

9. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se tratan con mayor detalle en otras secciones del inserto:

- Eventos Trombóticos Cardiovasculares [*ver Advertencias y Precauciones (8.1)*].
- Sangrado GI, Ulceración y Perforación [*ver Advertencias y Precauciones (8.2)*].
- Hepatotxicidad [*ver Advertencias y Precauciones (8.3)*].
- Hipertensión [*ver Advertencias y Precauciones (8.4)*].
- Insuficiencia Cardíaca y Edema [*ver Advertencias y Precauciones (8.5)*].
- Toxicidad Renal e Hiperpotasemia [*ver Advertencias y Precauciones (8.6)*].
- Reacciones Anafilactoides [*ver Advertencias y Precauciones (8.7)*].
- Reacciones Cutáneas Graves [*ver Advertencias y Precauciones (8.9)*].
- Toxicidad Hematológica [*ver Advertencias y Precauciones (8.12)*].

9.1 Experiencia de Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones que varían muy ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse en forma directa con las tasas de los ensayos clínicos para otro medicamento, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica. La información sobre reacciones adversas proveniente de ensayos clínicos, no obstante, brinda una base para identificar los eventos adversos que aparentan tener relación con el uso del medicamento y para tasas de aproximación.

De los pacientes tratados con CELEBREX en los ensayos clínicos controlados previos a la comercialización, aproximadamente 4,250 fueron pacientes con OA, aproximadamente 2,100 fueron pacientes con RA y aproximadamente 1,050 fueron pacientes con dolor postoperatorio. Más de 8,500 pacientes recibieron una dosis diaria total de CELEBREX de 200 mg (100 mg dos veces al día o 200 mg una vez al día) o más, incluyendo más de 400 tratados con 800 mg (400 mg dos veces al día). Aproximadamente 3,900 pacientes recibieron CELEBREX a estas dosis durante 6 meses o más; aproximadamente 2,300 de estos lo han recibido durante 1 año o más y 124 de estos lo han recibido durante 2 años o más.

Ensayos Controlados en Artritis Previos a la Comercialización

La Tabla 1 consigna todos los eventos adversos, independientemente de la causalidad, que ocurrieron en $\geq 2\%$ de pacientes que recibieron CELEBREX de 12 estudios controlados llevados a cabo en pacientes con OA o RA que incluyeron un grupo placebo y/o de control positivo. Como estos 12 ensayos fueron de duraciones diferentes, y los pacientes en los ensayos pueden no haber sido expuestos por la misma duración de tiempo, estos porcentajes no registran las tasas acumuladas de ocurrencia.

Tabla 1: Eventos Adversos Ocurridos en $\geq 2\%$ de Pacientes con CELEBREX de los Ensayos Controlados en Artritis Previos a la Comercialización

	CBX N = 4146	Placebo N = 1864	NAP N = 1366	DCF N = 387	IBU N = 345
Gastrointestinales					
Dolor Abdominal	4.1%	2.8%	7.7%	9.0%	9.0%
Diarrea	5.6%	3.8%	5.3%	9.3%	5.8%
Dispepsia	8.8%	6.2%	12.2%	10.9%	12.8%
Flatulencia	2.2%	1.0%	3.6%	4.1%	3.5%
Náuseas	3.5%	4.2%	6.0%	3.4%	6.7%
Cuerpo como un todo					
Dolor de Espalda	2.8%	3.6%	2.2%	2.6%	0.9%
Edema Periférico	2.1%	1.1%	2.1%	1.0%	3.5%
Lesión - Accidental	2.9%	2.3%	3.0%	2.6%	3.2%

Sistema Nervioso Central Periférico					
Mareos	2.0%	1.7%	2.6%	1.3%	2.3%
Dolor de Cabeza	15.8%	20.2%	14.5%	15.5%	15.4%
Psiquiátricos					
Insomnio	2.3%	2.3%	2.9%	1.3%	1.4%
Respiratorios					
Faringitis	2.3%	1.1%	1.7%	1.6%	2.6%
Rinitis	2.0%	1.3%	2.4%	2.3%	0.6%
Sinusitis	5.0%	4.3%	4.0%	5.4%	5.8%
Infección Respiratoria Superior	8.1%	6.7%	9.9%	9.8%	9.9%
Piel					
Erupción	2.2%	2.1%	2.1%	1.3%	1.2%

CBX = CELEBREX 100 mg a 200 mg dos veces al día o 200 mg una vez al día;

NAP = Naproxeno 500 mg dos veces al día;

DCF = Diclofenaco 75 mg dos veces al día;

IBU = Ibuprofeno 800 mg tres veces al día.

En los ensayos clínicos controlados con placebo o con comparador activo, la tasa de discontinuación debido a eventos adversos fue 7.1% para pacientes sometidos a CELEBREX y 6.1% para pacientes sometidos a placebo. Entre las razones más comunes para el retiro debido a eventos adversos en los grupos de tratamiento con CELEBREX estuvieron dispepsia y dolor abdominal (citados como razones para discontinuación en 0,8% y 0,7% de pacientes CELEBREX, respectivamente). Entre los pacientes sometidos a placebo, 0,6% discontinuaron debido a dispepsia y 0,6% se retiraron debido a dolor abdominal.

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en 0.1% a 1.9% de pacientes tratados con CELEBREX (100 mg a 200 mg dos veces al día o 200 mg una vez al día):

Gastrointestinales: Estreñimiento, diverticulitis, disfagia, eructo, esofagitis, gastritis, gastroenteritis, reflujo gastroesofágico, hemorroides, hernia hiatal, melena, boca seca, estomatitis, tenesmo, vómitos.

Cardiovasculares: Hipertensión agravada, angina pectoris, trastorno arterial coronario, infarto de miocardio.

Generales: Hipersensibilidad, reacción alérgica, dolor torácico, quiste NOS, edema generalizado, edema de rostro, fatiga, fiebre, sofoco, síntomas similares a la influenza, dolor, dolor periférico.

Sistema nervioso central, periférico: Calambres en las piernas, hipertonía, hipoestesia, migraña, parestesia, vértigo.

Auditivas y vestibulares: Sordera, tinnitus.

Frecuencia y ritmo cardíaco: Palpitación, taquicardia.

Hígado y biliares: Aumento de la enzima hepática (incluido aumento de SGOT, aumento de SGPT).

Metabólicas y nutricionales: Aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN), aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK), hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipopotasemia, aumento de NPN, aumento de creatinina, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de peso.

Musculoesqueléticas: Artralgia, artrosis, mialgia, sinovitis, tendinitis.

Plaquetas (sangrado o coagulación): Equimosis, epistaxis, trombocitemia.

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

Hemáticas: Anemia.

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

Piel y apéndices: Alopecia, dermatitis, reacción de fotosensibilidad, prurito, erupción eritematosa, erupción maculopapular, trastorno cutáneo, piel seca, aumento de la sudoración, urticaria.

Trastornos del sitio de aplicación: Celulitis, dermatitis de contacto.

Urinarias: Albuminuria, cistitis, disuria, hematuria, micción frecuente, cálculo renal.

Los siguientes eventos adversos serios (causalidad no evaluada) ocurrieron en <0.1% de pacientes:

Cardiovasculares: Síncope, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación ventricular, embolia pulmonar, accidente cerebrovascular, gangrena periférica, tromboflebitis.

Gastrointestinales: Obstrucción intestinal, perforación intestinal, sangrado gastrointestinal, colitis con sangrado, perforación esofágica, pancreatitis, íleo.

Generales: Sepsis, muerte súbita.

Hepáticos y biliares: Colelitiasis.

Hemáticos y linfáticos: Trombocitopenia.

Nerviosos: Ataxia, suicidio [ver *Interacciones Medicamentosas (10)*].

Renales: Insuficiencia renal aguda.

El Estudio de Seguridad a Largo Plazo de Celecoxib en Artritis [ver *Estudios Especiales (15.6)*]

Eventos Hematológicos: La incidencia de reducciones clínicamente significativas en la hemoglobina (>2 g/dL) fue menor en pacientes bajo tratamiento con CELEBREX 400 mg dos veces al día (0.5%) comparado con pacientes bajo tratamiento con diclofenaco 75 mg dos veces al día (1.3%) o ibuprofeno 800 mg tres veces al día (1.9%). La incidencia más baja de eventos con CELEBREX se mantuvo con o sin uso de aspirinas [ver *Farmacología Clínica (13.2)*].

Retiros/Eventos Adversos Serios: Las tasas Kaplan-Meier acumuladas a los 9 meses por discontinuación debido a eventos adversos para CELEBREX, diclofenaco e ibuprofeno fueron 24%, 29% y 26%, respectivamente. Las tasas para eventos adversos serios (es decir, causas de hospitalización o consideradas una amenaza para la vida o de otro modo médicamente significativos), independientemente de la causalidad, no fueron diferentes entre los grupos de tratamiento (8%, 7% y 8%, respectivamente).

Otros Estudios Previos a la Aprobación

Eventos Adversos a los Estudios en Espondilitis Anquilosante: Se trató un total de 378 pacientes con CELEBREX en los estudios controlados con placebo y comparador activo EA. Se estudiaron dosis de hasta 400 mg una vez al día. Los tipos de eventos adversos informados en los estudios EA fueron similares a los informados en los estudios OA/AR.

Eventos Adversos de los Estudios en Analgesia y Dismenorrea: Se trató aproximadamente 1,700 pacientes con CELEBREX en los estudios en analgesia y dismenorrea. Todos los pacientes en estudios en dolor posterior a cirugía oral recibieron una dosis única del medicamento estudiado. Se estudiaron dosis de hasta 600 mg/día de CELEBREX en estudios en dismenorrea primaria y dolor posterior a cirugía ortopédica. Los tipos de eventos adversos en los estudios en analgesia y dismenorrea fueron similares a los informados en los estudios en artritis. El único evento adverso adicional informado fue osteítis alveolar posterior a extracción dental (alveolo seco) en los estudios en dolor posterior a cirugía oral.

Ensayos APC y PreSAP

Reacciones adversas por los estudios a largo plazo, controlados con placebo en prevención de pólipos: La exposición a CELEBREX en los ensayos APC y PreSAP fue 400 mg a 800 mg diarios hasta por 3 años [ver *Estudios Especiales (15.6)*].

Algunas reacciones adversas ocurrieron en porcentajes más altos de pacientes que en los ensayos en artritis previos a la comercialización (duración del tratamiento hasta de 12 semanas; ver *Eventos adversos de los ensayos controlados en artritis previos a la comercialización de CELEBREX*, más arriba). Las reacciones adversas para las cuales estas diferencias en los pacientes tratados con CELEBREX fueron mayores comparado con los ensayos en artritis previos a la comercialización fueron las siguientes:

	CELEBREX (400 a 800 mg diarios) N = 2285	Placebo N = 1303
Diarrea	10.5%	7.0%
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	4.7%	3.1%
Náuseas	6.8%	5.3%
Vómitos	3.2%	2.1%
Disnea	2.8%	1.6%
Hipertensión	12.5%	9.8%
Nefrolitiasis	2.1%	0.8%

Las siguientes reacciones adversas adicionales ocurrieron en $\geq 0.1\%$ y $< 1\%$ de pacientes que tomaron CELEBREX, a una incidencia mayor que placebo en los estudios a largo plazo en prevención de pólipos y, o bien no se informaron durante los ensayos controlados en artritis previos a la comercialización u ocurrieron con mayor frecuencia en los estudios a largo plazo, controlados con placebo en prevención de pólipos:

Trastornos del sistema nervioso: Infarto cerebral.

Trastornos oculares: Flotadores vítreos, hemorragia conjuntival.

Oído y laberinto: Laberintitis.

Trastornos cardiacos: Angina inestable, incompetencia de la válvula aórtica, aterosclerosis en las arterias coronarias, bradicardia sinusal, hipertrofia ventricular.

Trastornos vasculares: Trombosis venosa profunda.

Trastornos del sistema reproductor y las mamas: Quiste ovárico.

Investigaciones: Aumento de potasio en sangre, aumento de sodio en sangre, disminución de testosterona en sangre.

Lesión, envenenamiento y complicaciones relacionadas con el procedimiento: Epicondilitis, rotura del tendón.

9.2 Experiencia Posterior a la Comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso de CELEBREX en forma posterior a la aprobación. Como estas reacciones fueron informadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Cardiovascular: Vasculitis, trombosis venosa profunda.

General: Reacción anafilactoide, angioedema.

Hepáticos y biliares: Necrosis del hígado, hepatitis, ictericia, insuficiencia hepática.

Hemáticos y linfáticos: Agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia.

Metabólico: Hipoglucemia, hiponatremia.

Nervioso: Meningitis aséptica, ageusia, anosmia, hemorragia intracraneal fatal.

Renal: Nefritis intersticial.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de farmacovigilancia. Puede informar al correo PER.AEReporting@pfizer.com, llamar al teléfono (+511) 6152100 ext. 2117 y/o escribir a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas al correo electrónico farmacovigilancia@digemid.minsa.gob.pe a través del formato correspondiente.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Consultar la Tabla 3 para ver interacciones medicamentosas con celecoxib que son clínicamente significativas.

Tabla 3: Interacciones Medicamentosas con Celecoxib Clínicamente Significativas

Medicamentos que Interfieren con la Hemostasis	
<i>Impacto Clínico:</i>	<ul style="list-style-type: none">• Celecoxib y anticoagulantes como la warfarina tienen un efecto sinérgico sobre el sangrado. El uso concomitante de celecoxib y anticoagulantes tiene un mayor riesgo de causar sangrado grave en comparación con el uso de cualquiera de los medicamentos por sí solo.• La liberación de serotonina por parte de las plaquetas tiene un rol importante en la hemostasis. Estudios epidemiológicos de control de casos y de cohortes mostraron que el uso concomitante de medicamentos que interfieren con la recaptación de serotonina y un AINE puede potenciar el riesgo de sangrado más que un AINE por sí solo.
<i>Intervención:</i>	Controlar a pacientes con uso concomitante de CELEBREX junto con anticoagulantes (p. ej., warfarina), medicamentos antiplaquetarios (p. ej., aspirina), ISRS e IRSN para detectar signos de sangrado [<i>ver Advertencias y Precauciones (8.12)</i>].
Aspirina	
<i>Impacto Clínico:</i>	<p>Los estudios clínicos controlados mostraron que el uso concomitante de AINE y dosis analgésicas de aspirina no produce ningún efecto terapéutico mayor que el uso de los AINE por sí solos. En un estudio clínico, el uso concomitante de AINE y aspirina se relacionó con una incidencia significativamente importante de reacciones GI adversas, en comparación con uso de los AINE por sí solos [<i>ver Advertencias y Precauciones (8.2)</i>].</p> <p>En dos estudios realizados en voluntarios sanos y en pacientes con osteoartritis y enfermedad cardíaca establecida respectivamente, celecoxib (200 mg a 400 mg diarios) ha demostrado no tener interferencia con el efecto antiplaquetario cardioprotector de la aspirina (100 mg a 325 mg).</p>

<i>Intervención:</i>	<p>El uso concomitante de CELEBREX y de dosis analgésicas de aspirina no suele recomendarse a causa del aumento en el riesgo de sangrado [<i>ver Advertencias y Precauciones (8.12)</i>].</p> <p>CELEBREX no es un sustituto de la aspirina en bajas dosis para protección cardiovascular.</p>
Inhibidores de la ECA, Bloqueantes de Receptores de Angiotensina y Betabloqueantes	
<i>Impacto Clínico:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensor de los inhibidores de la ECA, BRA o los betabloqueantes (incluido el propranolol). • En pacientes de edad avanzada, con disminución del volumen (incluidos los que están en terapia con diuréticos) o los que tienen disfunción renal, la coadministración de un AINE con inhibidores de la ECA o RBA puede generar un deterioro de la función renal, lo que incluye una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos generalmente son reversibles.
<i>Intervención:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Durante el uso concomitante de CELEBREX e inhibidores de la ECA, RBA o betabloqueantes, controlar la presión arterial para asegurarse de tener la presión arterial deseada. • Durante el uso concomitante de CELEBREX e inhibidores de la ECA o de RBA en pacientes mayores, con disminución del volumen o que tienen la función renal disminuida, controlar para detectar signos de empeoramiento de la función renal [<i>ver Advertencias y Precauciones (8.6)</i>]. • Cuando estos medicamentos se administran en forma concomitante, los pacientes deben estar bien hidratados. Debe evaluarse la función renal al principio del tratamiento concomitante y en forma periódica a partir de ese momento.
Diuréticos	
<i>Impacto Clínico:</i>	Los estudios clínicos, así como las observaciones posteriores a la comercialización, mostraron que los AINEs reducían el efecto natriurético de los diuréticos de asa (p. ej., furosemida) y los diuréticos tiazídicos en algunos pacientes. Se ha atribuido este efecto a la inhibición de la síntesis de la prostaglandina renal por parte de los AINE.
<i>Intervención:</i>	Durante el uso concomitante de CELEBREX con diuréticos, observar a los pacientes en busca de signos de empeoramiento de la función renal, además de suponer una eficacia diurética que incluye efectos antihipertensores [<i>ver Advertencias y Precauciones (8.6)</i>].
Digoxina	
<i>Impacto Clínico:</i>	Se ha informado que el uso concomitante de celecoxib con digoxina aumenta la concentración sérica y prolonga la vida media de la digoxina.
<i>Intervención:</i>	Durante el uso concomitante de CELEBREX y digoxina, controlar los niveles de digoxina sérica.
Litio	
<i>Impacto Clínico:</i>	Los AINEs han producido elevaciones en los niveles de litio plasmático y reducciones en la eliminación de litio renal. La concentración mínima media de litio aumentó 15%, y la eliminación renal disminuyó en aproximadamente 20%. Se ha atribuido este efecto a la inhibición de la síntesis de la prostaglandina renal por parte de los AINE.
<i>Intervención:</i>	Durante el uso concomitante de CELEBREX y litio, controlar a los pacientes para detectar signos de toxicidad con litio.
Metotrexato	
<i>Impacto Clínico:</i>	<p>El uso concomitante de los AINEs y el metotrexato puede aumentar el riesgo de toxicidad con metotrexato (p. ej., neutropenia, trombocitopenia, disfunción renal).</p> <p>CELEBREX no tiene efecto sobre la farmacocinética del metotrexato.</p>

<i>Intervención:</i>	Durante el uso concomitante de CELEBREX y metotrexato, controlar a los pacientes para detectar signos de toxicidad con metotrexato.
Ciclosporina	
<i>Impacto Clínico:</i>	El uso concomitante de CELEBREX y ciclosporina puede aumentar la nefrotoxicidad causada por ciclosporina.
<i>Intervención:</i>	Durante el uso concomitante de CELEBREX y ciclosporina, controlar a los pacientes para detectar signos de empeoramiento de la función renal.
AINE y Salicilatos	
<i>Impacto Clínico:</i>	El uso concomitante de Celecoxib con otros AINEs o salicilatos (p. ej., diflunisal, salsalato) aumenta el riesgo de toxicidad GI, con poco o ningún aumento de la eficacia [ver <i>Advertencias y Precauciones (8.2)</i>].
<i>Intervención:</i>	No se recomienda el uso concomitante de Celecoxib con otros AINEs o salicilatos.
Pemetrexed	
<i>Impacto Clínico:</i>	El uso concomitante de CELEBREX y pemetrexed puede aumentar el riesgo de mielosupresión relacionada con pemetrexed, toxicidad renal y GI (ver la información para prescribir pemetrexed).
<i>Intervención:</i>	<p>Durante el uso concomitante de CELEBREX y pemetrexed, en pacientes con insuficiencia renal cuyos signos de eliminación de creatinina van de 45 a 79 mL/min, controlar para detectar mielosupresión, y toxicidad renal y GI.</p> <p>Los AINEs con vidas medias de eliminación cortas (p. ej., diclofenaco, indometacina) deben evitarse por un período de dos días antes, del día de la administración y dos días después de la administración de pemetrexed.</p> <p>En ausencia de datos con respecto a la interacción potencial entre pemetrexed y los AINE con vidas medias más largas (p. ej., meloxicam, nabumetona), los pacientes que reciben estos AINEs deben interrumpir la dosis durante al menos cinco días antes, en el día de la administración y dos días después de la administración de pemetrexed.</p>
Inhibidores e Inductores de CYP2C9	
<i>Impacto Clínico:</i>	El metabolismo de celecoxib está predominantemente mediado por el citocromo P450 (CYP) 2C9 en el hígado. La coadministración de celecoxib con medicamentos que se saben que inhiben el CYP2C9 (p. ej., fluconazol) puede aumentar la exposición y la toxicidad de celecoxib, mientras que la coadministración con inductores CYP2C9 (p. ej., rifampina) puede hacer que la eficacia de celecoxib quede comprometida.
<i>Intervención:</i>	Debe evaluarse el historial médico de cada paciente cuando se considera la opción de prescribir celecoxib. Puede garantizarse un ajuste de la dosis cuando se administra celecoxib con inhibidores o inductores CYP2C9 [ver <i>Farmacología Clínica (13.3)</i>].
Sustratos de CYP2D6	
<i>Impacto Clínico:</i>	Los estudios <i>in vitro</i> indican que celecoxib, aunque no sea un sustrato, es un inhibidor de CYP2D6. Por lo tanto, hay potencial para una interacción medicamentosa <i>in vivo</i> con medicamentos que son metabolizados por el CYP2D6 (p. ej., atomoxetina), y celecoxib puede aumentar la exposición y la toxicidad de estos medicamentos.
<i>Intervención:</i>	Debe evaluarse el historial médico de cada paciente cuando se considera la opción de prescribir celecoxib. Puede garantizarse un ajuste de la dosis cuando se administra celecoxib con sustratos CYP2D6 [ver <i>Farmacología Clínica (13.3)</i>].
Corticosteroides	
<i>Impacto Clínico:</i>	El uso concomitante de corticosteroides con CELEBREX puede aumentar el riesgo de ulceración o sangrado GI.

<i>Intervención:</i>	Debe controlarse a los pacientes con uso concomitante de CELEBREX con corticosteroides para detectar signos de sangrado [<i>ver Advertencias y Precauciones (8.2)</i>].
----------------------	---

11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

11.1 Embarazo

Resumen de Riesgos

El uso de AINEs, incluido CELEBREX, puede causar el cierre prematuro del conducto arterioso fetal y disfunción renal fetal que conduce a oligohidramnios y, en algunos casos, insuficiencia renal neonatal. Debido a estos riesgos, limite la dosis y la duración del uso de CELEBREX entre aproximadamente 20 y 30 semanas de gestación y evite el uso de CELEBREX aproximadamente a las 30 semanas de gestación y en adelante en el embarazo (*ver Consideraciones clínicas, Datos*).

Cierre prematuro del conducto arterioso fetal

El uso de AINEs, incluido CELEBREX, aproximadamente a las 30 semanas de gestación en adelante en el embarazo aumenta el riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso fetal.

Oligohidramnios/Insuficiencia renal neonatal

El uso de AINEs aproximadamente a las 20 semanas de gestación en adelante en el embarazo se ha asociado con casos de disfunción renal fetal que conducen a oligohidramnios y, en algunos casos, insuficiencia renal neonatal.

Los datos de los estudios de observación respecto a otros de los riesgos embriofetales del uso de AINE en mujeres durante los primeros o segundos trimestres de embarazo no son concluyentes. En estudios de reproducción animal, se observaron muertes embriofetales y un aumento de las hernias diafragmáticas en ratas que recibían celecoxib a diario durante el período de organogénesis, en dosis orales que eran de aproximadamente 6 veces la dosis humana máxima recomendada (DHMR) de 200 mg dos veces al día. Además, se observaron anomalías estructurales (por ejemplo, defectos de septo, costillas fusionadas, esternones fusionados y esternones deformados) en conejos que recibieron dosis diarias orales de celecoxib durante el período de organogénesis a aproximadamente 2 veces la DMRH [*ver Datos*]. Basados en datos de animales, se ha mostrado que las prostaglandinas tienen un rol importante en la permeabilidad vascular endométrica, la implantación de blastocitos y la deciduización. En estudios de animales, la administración de inhibidores de síntesis de prostaglandina como celecoxib, generó un aumento en las pérdidas pre y postimplantación. También se ha demostrado que las prostaglandinas tienen un papel importante en el desarrollo del riñón fetal. En estudios publicados en animales, se ha informado que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas afectan el desarrollo renal cuando se administran en dosis clínicamente relevantes.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto congénito, pérdida u otros desenlaces adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Consideraciones Clínicas

Reacciones Adversas Fetales/Neonatales

Cierre Prematuro del Conducto Arterioso Fetal:

Evite el uso de AINEs en mujeres alrededor de las 30 semanas de gestación en adelante en el embarazo, porque los AINEs, incluido CELEBREX, pueden causar el cierre prematuro del conducto arterioso fetal (*ver Datos*).

Oligohidramnios/Insuficiencia Renal Neonatal:

Si es necesario un AINE aproximadamente a las 20 semanas de gestación en adelante en el embarazo, limite

el uso a la dosis efectiva más baja y la duración más corta posible. Si el tratamiento con CELEBREX se extiende más allá de las 48 horas, considere la monitorización con ultrasonido para detectar oligohidramnios. Si se produce oligohidramnios, suspenda CELEBREX y realice un seguimiento de acuerdo con la práctica clínica (*ver Datos*).

Trabajo de Parto o Parto

No hay estudios sobre los efectos de CELEBREX durante el trabajo de parto o el parto. En estudios de animales, los AINEs, incluyendo celecoxib, inhibieron la síntesis de prostaglandina, causaron partos demorados y aumentaron la incidencia de mortinatos.

Datos

Datos Humanos

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

Cierre Prematuro del Conducto Arterioso Fetal:

La literatura publicada informa que el uso de AINEs alrededor de las 30 semanas de gestación en adelante en el embarazo puede causar el cierre prematuro del conducto arterioso fetal.

Oligohidramnios/Insuficiencia Renal Neonatal:

Los estudios publicados y los informes posteriores a la comercialización describen el uso materno de AINEs aproximadamente a las 20 semanas de gestación en adelante en el embarazo asociado con disfunción renal fetal que conduce a oligohidramnios y, en algunos casos, insuficiencia renal neonatal. Estos resultados adversos se observan, en promedio, después de días o semanas de tratamiento, aunque el oligohidramnios se ha informado con poca frecuencia tan pronto trascurren 48 horas del inicio de los AINEs. En muchos casos, pero no en todos, la disminución del líquido amniótico fue transitoria y reversible con el cese del fármaco. Ha habido un número limitado de informes de casos de uso materno de AINEs y disfunción renal neonatal sin oligohidramnios, algunos de los cuales fueron irreversibles. Algunos casos de disfunción renal neonatal requirieron tratamiento con procedimientos invasivos, como exanguinotransfusión o diálisis.

Las limitaciones metodológicas de estos estudios e informes posteriores a la comercialización incluyen la falta de un grupo de control; información limitada sobre la dosis, la duración y el momento de la exposición al fármaco; y uso concomitante de otros medicamentos. Estas limitaciones impiden establecer una estimación fiable del riesgo de resultados adversos fetales y neonatales con el uso materno de AINEs. Debido a que los datos de seguridad publicados sobre los resultados neonatales involucraron principalmente a bebés prematuros, la generalización de ciertos riesgos informados para el bebé a término expuesto a los AINEs a través del uso materno es incierta.

Datos Animales

Celecoxib a dosis orales ≥ 150 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la exposición en humanos a 200 mg dos veces al día medida por el AUC_{0-24}) causó un aumento en la incidencia de defectos del septo ventricular, un evento raro, y alteraciones fetales como fusión de costillas, fusión de esternos y deformación de esternos cuando los conejos fueron tratados durante toda la organogénesis. Se observó un aumento dependiente de la dosis en las hernias diafrágicas cuando se administró celecoxib a ratas a dosis orales ≥ 30 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la exposición en humanos en base al AUC_{0-24} a 200 mg dos veces al día para RA) durante toda la organogénesis. En ratas, la exposición a celecoxib durante el desarrollo embrionario temprano generó pérdidas pre-implantacionales y post-implantacionales con dosis orales ≥ 50 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la exposición humana basad en el AUC_{0-24} a 200 mg dos veces para RA).

Celecoxib no produjo evidencia de retardo en el trabajo de parto o parto a dosis orales de hasta 100 mg/kg en ratas (aproximadamente 7 veces la exposición en humanos medida por el AUC_{0-24} a 200 mg dos veces al día). Se desconocen los efectos de CELEBREX en el trabajo y labor de parto en mujeres embarazadas.

11.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

Datos limitados de 3 informes publicados que incluyeron un total de 12 mujeres en lactancia mostraron niveles bajos de CELEBREX en la leche materna. La dosis diaria promedio calculada en los lactantes fue 10 a 40 mcg/kg/día, menos de 1% de la dosis terapéutica en base al peso para un niño de dos años de edad. Un informe de dos lactantes de 17 y 22 meses de edad no mostró ningún evento adverso. Debe ejercerse precaución cuando se administre CELEBREX a una mujer en lactancia. Los beneficios al desarrollo y a la salud que tiene la lactancia deben tenerse en cuenta junto con la necesidad clínica de la madre de consumir CELEBREX y cualquier efecto adverso potencial sobre el niño lactante causado por CELEBREX o por la afección subyacente de la madre.

11.3 Mujeres y Varones con Potencial Reproductor

Infertilidad

Mujeres

Basados en el mecanismo de acción, el uso de AINEs mediados por prostaglandina, entre ellos CELEBREX, puede demorar o impedir la ruptura de los folículos ováricos, lo cual se ha asociado con una infertilidad reversible en algunas mujeres. Estudios de animales publicados han mostrado que la administración de inhibidores de síntesis de prostaglandina tiene el potencial de interrumpir la ruptura folicular mediada por prostaglandina requerida para la ovulación. Estudios pequeños realizados en mujeres tratadas con AINEs también han mostrado una demora reversible en la ovulación. Deberá considerarse el retiro de los AINEs, incluido CELEBREX, en mujeres que tienen dificultades para concebir o que están atravesando estudios para detectar infertilidad.

11.4 Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia no se han estudiado más allá de los seis meses en niños. No se ha evaluado la toxicidad cardiovascular a largo plazo en niños expuestos a CELEBREX y se desconoce si los riesgos a largo plazo pueden ser similares a los vistos en adultos expuestos a CELEBREX u otros AINEs selectivos y no selectivos de la COX-2 [*ver Recuadro de Advertencia, Advertencias y Precauciones (8.5)*].

11.5 Uso Geriátrico

Los pacientes mayores, en comparación con pacientes más jóvenes, corren un mayor riesgo de reacciones adversas cardiovasculares, gastrointestinales y/o renales graves relacionadas con los AINE. Si el beneficio anticipado para los pacientes mayores supera estos riesgos potenciales, la dosis deberá comenzar en el extremo inferior del rango de dosis y deberá controlarse a los pacientes para detectar efectos adversos [*ver Advertencias y Precauciones (8.1, 8.2, 8.3, 8.6, 8.14)*].

Del número total de pacientes que recibieron CELEBREX en los ensayos clínicos previos a la aprobación, más de 3,300 tenían 65-74 años de edad, mientras que aproximadamente 1,300 pacientes adicionales tenían más de 75 años de edad. No se observaron diferencias sustanciales en la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes. En estudios clínicos que compararon la función renal medida por GFR, BUN y creatinina, y la función plaquetaria medida por el tiempo de sangrado y la agregación plaquetaria, los resultados no fueron diferentes entre los voluntarios adultos mayores y jóvenes. Sin embargo, al igual que con otros AINEs, incluyendo aquellos que inhiben la COX-2 de manera selectiva, ha habido más informes espontáneos posteriores a la comercialización de eventos GI fatales e insuficiencia renal aguda en los pacientes adultos mayores que en los pacientes jóvenes [*ver Advertencias y Precauciones (8.2, 8.6)*].

11.6 Insuficiencia Hepática

La dosis diaria recomendada de CELEBREX cápsulas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) debe reducirse en 50%. No se recomienda el uso de CELEBREX en pacientes con insuficiencia hepática grave [*ver Dosis y Administración (6.6) y Farmacología Clínica (13.3)*].

11.7 Insuficiencia Renal

No se recomienda CELEBREX en pacientes con insuficiencia renal grave [ver *Advertencias y Precauciones (8.6)* y *Farmacología Clínica (13.3)*].

11.8 Metabolizadores Deficientes de Sustratos de CYP2C9

Los pacientes que se sabe o se sospecha son metabolizadores deficientes de CYP2C9 (esto es, CYP2C9*3/*3), basado en el genotipo o historia/experiencia previa con otros sustratos de CYP2C9 (como warfarina, fenitoína) deben recibir celecoxib comenzando con la mitad de la dosis más baja recomendada [ver *Dosis y Administración (6.6)* y *Farmacología Clínica (13.5)*].

12. SOBREDOSIS

Los síntomas luego de una sobredosis aguda de AINE se limitan usualmente a letargo, somnolencia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico, los cuales han sido generalmente reversibles con atención complementaria. Hubo casos de sangrado gastrointestinal. Hubo hipertensión, insuficiencia renal aguda, depresión respiratoria y coma, pero fueron raros [ver *Advertencias y Precauciones (8.2, 8.4, 8.6)*].

No se informaron sobredosis de CELEBREX durante los estudios clínicos. Las dosis de hasta 2400 mg/día durante hasta 10 días en 12 pacientes no generaron toxicidad grave. No se dispone de información con respecto a la eliminación de celecoxib por hemodiálisis, pero en base a su alto grado de unión a las proteínas plasmáticas (>97%), es poco probable que la diálisis sea útil en sobredosis.

Luego de una sobredosis de AINE, debe manejarse a los pacientes mediante una atención sintomática y complementaria. No existen antidotos específicos. Puede indicarse emesis y/o carbón activado (60 a 100 gramos en adultos, 1 a 2 gramos por kg de peso corporal en pacientes pediátricos) y/o purgante osmótico en pacientes vistos dentro de las 4 horas de la ingesta con síntomas o en pacientes con una sobredosis masiva (5 a 10 veces las dosis recomendada). La diuresis forzada, alcalinización de la orina, hemodiálisis o hemoperfusión pueden no ser útiles debido a la elevada unión a las proteínas.

13. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

13.1 Mecanismo de Acción

Celecoxib tiene propiedades analgésicas antiinflamatorias, y antipiréticas.

Se cree que el mecanismo de acción de CELEBREX se debe a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, principalmente a través de inhibición de la COX-2.

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

13.2 Farmacodinámica

Plaquetas

En ensayos clínicos que usaron voluntarios normales, CELEBREX a dosis únicas de hasta 800 mg y dosis múltiples de 600 mg dos veces al día hasta por una duración de 7 días (más altas que las dosis terapéuticas recomendadas) no tuvo efecto en la reducción de la agregación plaquetaria o aumento en el tiempo de sangrado. Debido a su falta de efectos en las plaquetas, CELEBREX no es un sustituto de la aspirina para profilaxis cardiovascular. No se sabe si CELEBREX tiene algún efecto en las plaquetas que pueda contribuir al aumento del riesgo de eventos adversos trombóticos cardiovasculares serios asociados con el uso de CELEBREX.

Retención de Líquido

La inhibición de la síntesis de PGE2 puede conducir a retención de sodio y agua a través de un aumento en la reabsorción en la porción medular renal ascendente gruesa del asa de Henle y tal vez en otros segmentos del nefrón distal. En los conductos colectores, PGE2 parece inhibir la reabsorción de agua neutralizando la acción de la hormona antidiurética.

13.3 Farmacocinética

Celecoxib muestra un aumento proporcional a la dosis en la exposición luego de la administración oral de hasta 200 mg dos veces al día y menos que el aumento proporcional a dosis mayores. Tiene distribución extensiva y alta unión a proteínas. Se metaboliza principalmente por medio de CYP2C9 con una vida media de aproximadamente 11 horas.

Absorción

Los niveles plasmáticos pico de celecoxib ocurren aproximadamente 3 horas después de una dosis oral. En condiciones de ayuno, tanto los niveles plasmáticos pico ($C_{m\acute{a}x}$) como el área bajo la curva (AUC) son aproximadamente proporcionales a la dosis hasta de 200 mg dos veces al día; a dosis mayores hay aumentos menores que proporcionales a la dosis en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC [ver *Efectos de los Alimentos*]. No se ha llevado a cabo estudios de biodisponibilidad absoluta. Con dosis múltiples, las condiciones en estado estable se alcanzan en o antes del Día 5. En la Tabla 4, se muestra los parámetros farmacocinéticos de celecoxib en un grupo de participantes sanos.

Tabla 4.
Resumen de la Cinética de Disposición de Dosis Única (200 mg)
de Celecoxib en Participantes Sanos¹

Valores Medios (% CV) de los Parámetros PK				
$C_{m\acute{a}x}$, ng/mL	$T_{m\acute{a}x}$, hr	$t_{1/2}$ efectiva, hr	V_{ss}/F , L	CL/F, L/hr
705 (38)	2.8 (37)	11.2 (31)	429 (34)	27.7 (28)

¹ Sujetos en condiciones de ayuno (n = 36, 19-52 a).

Efectos de los Alimentos

Cuando se tomó CELEBREX cápsulas con una comida con alto contenido graso, los niveles plasmáticos pico se retrasaron durante aproximadamente 1 a 2 horas con un aumento en la absorción total (ABC) de 10% a 20%. En condiciones de ayuno, a dosis por encima de 200 mg, hay un aumento menor que es un proporcional a la dosis en la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC, lo cual se cree que se debe a la solubilidad lenta del fármaco en medios acuosos.

La coadministración de CELEBREX con antiácidos que contienen aluminio y magnesio resultó en una reducción en las concentraciones plasmáticas de celecoxib con una disminución de 37% en la $C_{m\acute{a}x}$ y 10% en el ABC. CELEBREX, a dosis máximas de 200 mg dos veces al día, puede administrarse independientemente de la hora de las comidas. Las dosis más altas (400 mg dos veces al día) deben administrarse con alimentos para mejorar la absorción.

En voluntarios adultos jóvenes, la exposición sistémica global (ABC) de celecoxib fue equivalente cuando se administró celecoxib como cápsula intacta o cuando se roció el contenido de una cápsula en puré de manzana. No hubo alteraciones significativas en la $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$ o $t_{1/2}$ después de administración del contenido de una cápsula en puré de manzana [ver *Dosis y Administración* (6)].

Distribución

En participantes sanos, celecoxib se une altamente a las proteínas (~97%) dentro del rango de dosis clínica. Estudios *in vitro* indican que celecoxib se une principalmente a la albúmina y, en un menor grado, a la α_1 glicoproteína ácida. El volumen de distribución aparente en estado estable (V_{ss}/F) es aproximadamente 400 L, lo que sugiere una distribución extensa en los tejidos. Celecoxib no se une de forma preferente a los eritrocitos.

Eliminación

Metabolismo

El metabolismo de celecoxib está mediado principalmente a través de CYP2C9. Se ha identificado en el plasma humano tres metabolitos, un alcohol primario, el ácido carboxílico correspondiente y su conjugado glucurónido. Estos metabolitos son inactivos como inhibidores de la COX-1 o la COX-2.

Excreción

Celecoxib se elimina predominantemente por metabolismo hepático recuperándose una cantidad mínima (<3%) del fármaco inalterado en la orina y las heces. Luego de una dosis oral única del fármaco radiomarcado, el 57% de la dosis se excretó en las heces y el 27% se excretó en la orina. El metabolito primario tanto en la orina como en las heces fue el metabolito ácido carboxílico (73% de la dosis), con cantidades bajas del glucurónido también en la orina. Parece que la baja solubilidad del fármaco prolonga el proceso de absorción haciendo las determinaciones de la vida media terminal ($t_{1/2}$) más variables. La vida media efectiva es aproximadamente 11 horas en condiciones de ayuno. La depuración plasmática aparente (CL/F) es aproximadamente 500 mL/min.

Poblaciones Específicas

Geriátrica

En estado estable, los participantes adultos mayores (mayores de 65 años de edad) tuvieron una $C_{máx}$ 40% mayor y un ABC 50% mayor comparado con los participantes jóvenes. En mujeres adultas mayores, la $C_{máx}$ y el ABC de celecoxib son mayores que los de los hombres adultos mayores, pero estos aumentos se deben predominantemente al menor peso corporal en las mujeres adultas mayores. Por lo general no es necesario ajustar la dosis en el adulto mayor. Sin embargo, para pacientes que pesan menos de 50 kg, iniciar la terapia a la dosis más baja recomendada [*ver Uso en Poblaciones Específicas (11.5)*].

Pediátrica

El análisis de farmacocinética poblacional indicó que la depuración oral (no ajustada para el peso corporal) de celecoxib aumenta menos que proporcionalmente al aumento creciente de peso; con pacientes de 10 kg y 25 kg el análisis pronosticó tener una depuración de 40% y 24% menor, respectivamente, comparado con un paciente adulto con RA de 70 kg.

Raza

Un meta-análisis de estudios farmacocinéticos ha sugerido un ABC aproximadamente de 40% mayor de celecoxib en participantes negros comparado con caucásicos. Se desconoce la causa y significado clínico de este hallazgo.

Insuficiencia Hepática

Un estudio farmacocinético en participantes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) y moderada (Child-Pugh Clase B) ha mostrado que el ABC en estado estable de celecoxib aumenta alrededor de 40% y 180%, respectivamente, por encima del visto en los participantes sanos de control. Por lo tanto, la dosis diaria recomendada de CELEBREX cápsulas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) debe reducirse en aproximadamente 50%. No se ha estudiado a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C). No se recomienda el uso de CELEBREX en pacientes con insuficiencia hepática severa [*ver Dosis y Administración (6.6) y Uso en Poblaciones Específicas (11.6)*].

Insuficiencia Renal

En una comparación de estudio cruzado, el ABC de celecoxib fue aproximadamente 40% menor en pacientes con insuficiencia renal crónica (GFR 35-60 mL/min) que lo visto en participantes con función renal normal. No se halló una relación significativa entre GFR y depuración de celecoxib. No se ha estudiado a pacientes con insuficiencia renal severa. De manera similar que otros AINES, no se recomienda CELEBREX en pacientes con insuficiencia renal severa [*ver Advertencias y Precauciones (8.6)*].

Estudios de Interacción Medicamentosa

Los estudios *in vitro* indican que celecoxib no es un inhibidor del citocromo P450 2C9, 2C19 o 3A4.

Los estudios *in vivo* han mostrado lo siguiente:

Aspirina

Cuando se administraron AINEs con aspirina, la unión de proteína de AINEs se redujo aunque la eliminación de AINE libres no fue alterada. No se conoce la significación clínica de esta interacción. Ver la Tabla 3 para observar interacciones medicamentosas clínicamente significativas de AINEs con aspirina [ver *Interacciones Medicamentosas (10)*].

Litio

En un estudio llevado a cabo en participantes sanos, los niveles plasmáticos medios de litio en estado estable aumentaron aproximadamente 17% en participantes que recibieron litio 450 mg dos veces al día con CELEBREX 200 mg dos veces comparado con participantes que recibieron litio solo [ver *Interacciones Medicamentosas (10)*].

Fluconazol

La administración concomitante de fluconazol a 200 mg una vez al día resultó en un aumento de dos veces en la concentración plasmática de celecoxib. Este aumento se debe a la inhibición del metabolismo de celecoxib a través de P450 2C9 por fluconazol [ver *Interacciones Medicamentosas (10)*].

Otros Fármacos

Se ha estudiado *in vivo* los efectos de celecoxib en la farmacocinética y/o farmacodinámica de gliburida, ketoconazol [ver *Interacciones Medicamentosas (10)*], fenitoína y tolbutamida, y no se ha hallado interacciones clínicamente importantes.

13.5 Farmacogenómica

La actividad CYP2C9 se reduce en individuos con polimorfismos genéticos que conducen a una actividad reducida de la enzima, tales como los homocigotos para el CYP2C9*2 y CYP2C9*3 polimorfismos. Los datos limitados de 4 informes publicados que incluyeron un total de 8 sujetos con el genotipo homocigoto CYP2C9*3/*3 mostró niveles sistémicos de celecoxib que fueron de 3 a 7 veces mayor en estos sujetos comparados con los sujetos con genotipos CYP2C9*1/1 o *1/*3. Las farmacocinéticas de celecoxib no han sido evaluadas en sujetos con otros polimorfismos CYP2C9, tales como *2, *5, *6, *9 y *11. Se estima que la frecuencia del genotipo homocigótica *3/*3 es 0.3% a 1.0% en diversos grupos étnicos [ver *Dosis y Administración (6.6), Uso en Poblaciones Específicas (11.8)*].

14. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

14.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis

Celecoxib no fue carcinogénico en ratas Sprague-Dawley a las que se les administraron dosis orales de hasta 200 mg/kg en el caso de los machos y 10 mg/kg en el caso de las hembras (aproximadamente 2 a 4 veces la exposición en seres humanos determinada por el ABC₀₋₂₄ con 200 mg dos veces al día) o en ratones a los que se les administraron dosis de hasta 25 mg/kg en el caso de los machos y 50 mg/kg en el caso de las hembras (aproximadamente igual a la exposición en seres humanos determinada por el ABC₀₋₂₄ con 200 mg dos veces al día) durante dos años.

Mutagénesis

Celecoxib no fue mutagénico en una prueba de Ames ni en el ensayo de mutación en células de ovario de hámster chino (CHO), y tampoco fue clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica en células de CHO ni en una prueba de micronúcleos *in vivo* en médula ósea de rata.

Deterioro de la Fertilidad

Celecoxib no tuvo efecto sobre la fertilidad de machos o hembras ni en la función reproductiva de machos, en el caso de las ratas con dosis orales de hasta 600 mg/kg/día (aproximadamente 11 veces la exposición en seres humanos con 200 mg dos veces al día según el ABC₀₋₂₄). Con ≥ 50 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces

la exposición en seres humanos según el ABC₀₋₂₄ con 200 mg dos veces al día) hubo un aumento en la pérdida preimplantacional.

14.2 Toxicología Animal

Se observó un aumento en la incidencia de hallazgos de fondo de espermatocitos con o sin cambios secundarios como hipospermia epididimal, así como una dilatación mínima a leve de los túbulos seminíferos en la rata joven. A pesar de que aparentemente estos hallazgos reproductivos están relacionados con el tratamiento no aumentaron en incidencia ni severidad con la dosis y pueden indicar una exacerbación de una afección espontánea. No se observaron hallazgos reproductivos similares en los estudios de perros jóvenes o adultos o en ratas adultas tratados con celecoxib. Se desconoce la importancia clínica de esta observación.

15. ESTUDIOS CLÍNICOS

15.1 Osteoartritis

CELEBREX ha demostrado una reducción significativa del dolor articular en comparación con el placebo. Se han observado síntomas con CELEBREX de OA de la rodilla y cadera en ensayos clínicos controlados con placebo y principio activo de hasta 12 semanas de duración. En pacientes con OA, el tratamiento con CELEBREX 100 mg dos veces al día o 200 mg una vez al día resultó en una mejora en el índice de osteoartritis de WOMAC (Universidades Western Ontario y McMaster), una combinación de dolor, rigidez y medidas funcionales en OA. En tres estudios de 12 semanas de dolor acompañado de brote de OA, las dosis de CELEBREX de 100 mg dos veces al día y 200 mg dos veces al día proporcionaron una reducción significativa del dolor en un plazo de 24 a 48 horas desde el inicio de la dosificación. Con dosis de 100 mg dos veces al día o 200 mg dos veces al día la eficacia de CELEBREX demostró ser similar a la de naproxeno 500 mg dos veces al día. Las dosis de 200 mg dos veces al día no proporcionaron beneficios adicionales sobre el observado con 100 mg dos veces al día. Una dosis total diaria de 200 mg demostró ser igualmente efectiva administrada como 100 mg dos veces al día o 200 mg una vez al día.

15.2 Artritis Reumatoide

CELEBREX ha demostrado una reducción significativa en la sensibilidad/dolor de las articulaciones e hinchazón de las articulaciones en comparación con placebo. CELEBREX se evaluó para el tratamiento de los signos y síntomas de AR en ensayos clínicos controlados por placebo y principio activo de hasta 24 semanas de duración. CELEBREX demostró ser superior al placebo en estos estudios, utilizando el índice de respuesta ACR20, un compuesto de medidas clínicas, de laboratorio y funcionales en AR. Las dosis de CELEBREX de 100 mg dos veces al día y 200 mg dos veces al día fueron similares en eficacia y ambas fueron comparables con naproxeno 500 mg dos veces al día.

Aunque CELEBREX 100 mg dos veces al día y 200 mg dos veces al día proporcionaron una eficacia general similar, algunos pacientes obtuvieron un beneficio adicional de la dosis de 200 mg dos veces al día. Las dosis de 400 mg dos veces al día no proporcionaron un beneficio adicional por sobre el observado con las dosis de 100 mg a 200 mg dos veces al día.

15.3 Espondilitis Anquilosante

CELEBREX se evaluó en pacientes con AS en dos ensayos clínicos controlados con placebo y principio activo de 6 y 12 semanas de duración. CELEBREX con 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 en las tres determinaciones de eficacia co-principales que evalúan la intensidad global del dolor (Escala Visual Analógica), la actividad global de la enfermedad (Escala Visual Analógica) y el deterioro funcional (Índice Funcional de Bath para la Espondilitis Anquilosante). En el estudio de 12 semanas, no hubo diferencia en el grado de mejoría entre las dosis de 200 mg y 400 mg de CELEBREX en una comparación del cambio medio desde el período inicial, pero hubo un porcentaje mayor de pacientes que respondieron a CELEBREX 400 mg, 53%, que a CELEBREX 200 mg, 44%, según el criterio de respuesta de la Evaluación en la Espondilitis Anquilosante (ASAS 20). El ASAS 20 define a un paciente con respuesta como alguien que presenta una mejoría desde el período inicial de al menos un 20% y una mejoría absoluta de al menos 10 mm, en una escala de 0 mm a 100 mm, en al menos tres de los siguientes 4 dominios: dolor global del paciente, Índice Funcional de Bath para la Espondilitis Anquilosante e inflamación. El análisis de paciente con respuesta tampoco demostró cambios en las tasas de respuesta después de 6 semanas.

15.4 Analgesia, incluida Dismenorrea Primaria

En modelos analgésicos agudos de dolor posterior a la cirugía oral, dolor posterior a la cirugía ortopédica y dismenorrea primaria, CELEBREX alivió el dolor calificado por los pacientes como moderado a severo. Las dosis únicas [ver *Dosis y Administración (6.5)*] de CELEBREX proporcionaron alivio del dolor en un plazo de 60 minutos.

15.5 Ensayo de Resultados Cardiovasculares: Evaluación Aleatorizada Prospectiva de la Seguridad Integrada de Celecoxib frente a Ibuprofeno o Naproxeno (PRECISION; NCT00346216)

Diseño

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

El criterio primario de valoración, el compuesto de Colaboración de los Autores de Ensayos Antiplaquetarios (APTC), fue un compuesto adjudicado independientemente de muerte cardiovascular (incluida muerte hemorrágica), infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal con una potencia del 80% para evaluar la ausencia de inferioridad. A todos los pacientes se les prescribió esomeprazol de etiqueta abierta (20 mg a 40 mg) como gastroprotección. La aleatorización al tratamiento se estratificó por administración inicial de aspirina de dosis baja.

Adicionalmente, hubo un subestudio de 4 meses que evaluó los efectos de los tres medicamentos en la presión arterial según lo determinado por el monitoreo ambulatorio.

Resultados

Entre los sujetos con OA, solamente el 0.2% (17/7259) aumentó la dosis de celecoxib a 200 mg dos veces al día, mientras que el 54.7% (3946/7208) aumentó la dosis de ibuprofeno a 800 mg tres veces al día y el 54.8% (3937/7178) aumentó la dosis de naproxeno a 500 mg dos veces al día. Entre los sujetos con AR, el 55.7% (453/813) aumentó la dosis de celecoxib a 200 mg dos veces al día, el 56.5% (470/832) aumentó la dosis de ibuprofeno a 800 mg tres veces al día y el 54.6% (432/791) aumentó la dosis de naproxeno a 500 mg dos veces al día; sin embargo, la población con AR representaba solamente el 10% de la población del ensayo.

Debido a que relativamente pocos pacientes con celecoxib (5.8% [470/8072]), en general, aumentaron la dosis a 200 mg dos veces al día, los resultados del ensayo PRECISION no son adecuados para determinar la seguridad CV relativa de celecoxib con una dosis de 200 mg dos veces al día en comparación con ibuprofeno y naproxeno en las dosis administradas.

Criterio Primario de Valoración

El ensayo tuvo dos poblaciones del análisis especificadas previamente:

- Población con intención de tratar (IDT): Compuesta de todos los sujetos aleatorizados con un seguimiento máximo de 30 meses
- Población con intención de tratar modificada (IDTm): Compuesta de todos los sujetos aleatorizados que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio y tuvieron al menos una visita de seguimiento posterior al período inicial hasta la interrupción más temprana del tratamiento más 30 días, o 43 meses.

Celecoxib, con la dosis de 100 mg dos veces al día, en comparación con naproxeno o ibuprofeno en las dosis administradas, cumplió con los cuatro criterios de ausencia de inferioridad especificados previamente ($p < 0.001$ para ausencia de inferioridad en ambas comparaciones) para el criterio de valoración de APTC, un compuesto de muerte cardiovascular (incluida muerte hemorrágica), infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal [ver Tabla 5]. La ausencia de inferioridad se especificó previamente como un cociente de riesgo (HR) ≤ 1.12 en los análisis de IDT e IDTm y un límite superior del IC del 95% ≤ 1.33 para el análisis de IDT y ≤ 1.40 para los análisis de IDTm.

Los resultados del análisis primario para IDT e IDTm se describen en la Tabla 5.

Tabla 5. Análisis Primario del Criterio de Valoración Compuesto de APTC Adjudicado

Análisis de Intención de Tratar (IDT, hasta el mes 30)			
	Celecoxib	Ibuprofeno	Naproxeno
N	8072	8040	7969
Sujetos con eventos	188 (2.3%)	218 (2.7%)	201 (2.5%)
Comparación en Pares	Celecoxib frente a Naproxeno	Celecoxib frente a Ibuprofeno	Ibuprofeno frente a Naproxeno
HR (IC del 95%)	0.93 (0.76, 1.13)	0.86 (0.70, 1.04)	1.08 (0.89, 1.31)
Análisis de Intención de Tratar Modificada (IDTm, en tratamiento más 30 días, hasta el mes 43)			
	Celecoxib	Ibuprofeno	Naproxeno
N	8030	7990	7933
Sujetos con eventos	134 (1.7%)	155 (1.9%)	144 (1.8%)
Comparación en pares	Celecoxib frente a Naproxeno	Celecoxib frente a Ibuprofeno	Ibuprofeno frente a Naproxeno
HR (IC del 95%)	0.90 (0.72, 1.14)	0.81 (0.64, 1.02)	1.12 (0.89, 1.40)

Tabla 6. Resumen de los Componentes de APTC Adjudicados*

Análisis de Intención de Tratar (IDT, hasta el mes 30)			
	Celecoxib	Ibuprofeno	Naproxeno
N	8072	8040	7969
Muerte CV	68 (0.8%)	80 (1.0%)	86 (1.1%)
IM no mortal	76 (0.9%)	92 (1.1%)	66 (0.8%)
Accidente cerebrovascular no mortal	51 (0.6%)	53 (0.7%)	57 (0.7%)
Análisis de Intención de Tratar Modificada (IDTm, en tratamiento más 30 días, hasta el mes 43)			
	Celecoxib	Ibuprofeno	Naproxeno
N	8030	7990	7933
Muerte CV	35 (0.4%)	51 (0.6%)	49 (0.6%)
IM no mortal	58 (0.7%)	76 (1.0%)	53 (0.7%)
Accidente cardiovascular no mortal	43 (0.5%)	32 (0.4%)	45 (0.6%)

*Un paciente puede haber presentado más de un componente; por lo tanto, la suma de los componentes es mayor a la cantidad de pacientes que presentaron el resultado compuesto.

En la población del análisis IDT hasta los 30 meses, la mortalidad de toda causa fue de un 1.6% en el grupo con celecoxib, 1.8% en el grupo con ibuprofeno y 2.0% en el grupo con naproxeno.

Subestudio del Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial (ABPM, por sus siglas en inglés)

En el subestudio PRECISION-ABPM, entre el total de 444 pacientes analizables en el Mes 4, celecoxib con la dosis de 100 mg dos veces al día disminuyó la presión arterial sistólica (PAS) media de 24 horas en 0.3 mm Hg, mientras que ibuprofeno y naproxeno en las dosis administradas aumentaron la PAS media de 24 horas en 3.7 y 1.6 mm Hg, respectivamente. Estos cambios resultaron en una diferencia significativa a nivel clínico y estadístico de 3.9 mm Hg ($p=0.0009$) entre celecoxib e ibuprofeno y una diferencia no significativa a nivel estadístico de 1.8 mm Hg ($p=0.119$) entre celecoxib y naproxeno.

15.6 Estudios Especiales

Estudios de Prevención de Pólipos Adenomatosos (NCT00005094 y NCT00141193)

La seguridad cardiovascular se evaluó en dos estudios aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego, de tres años que incluían a pacientes con pólipos adenomatosos esporádicos tratados con CELEBREX: el

ensayo APC (Prevención de Adenoma con Celecoxib) y el ensayo PreSAP (Prevención de Pólipos Adenomatosos Esporádicos). En el ensayo APC, hubo un aumento relacionado con la dosis en el criterio de valoración compuesto (adjudicado) de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular con celecoxib en comparación con placebo durante 3 años de tratamiento. El ensayo PreSAP no demostró un aumento significativo a nivel estadístico del riesgo para el mismo criterio de valoración compuesto (adjudicado):

- En el ensayo APC, los cocientes de riesgos comparados con placebo para un criterio de valoración compuesto (adjudicado) de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron de 3.4 (IC del 95% 1.4-8.5) con celecoxib 400 mg dos veces al día y de 2.8 (IC del 95% 1.1-7.2) con celecoxib 200 mg dos veces al día. Las tasas acumulativas de este criterio de valoración compuesto durante 3 años fueron de 3.0% (20/671 sujetos) y 2.5% (17/685 sujetos) respectivamente, en comparación con un 0.9% (6/679 sujetos) en el tratamiento con placebo. Los aumentos en ambos grupos de dosis con celecoxib frente a pacientes tratados con placebo se debieron principalmente a un aumento de la incidencia de infarto de miocardio.
- En el ensayo PreSAP, el cociente de riesgos para este mismo criterio de valoración compuesto (adjudicado) fue de 1.2 (IC del 95% 0.6-2.4) con celecoxib 400 mg una vez al día en comparación con placebo. Las tasas acumulativas para este criterio de valoración compuesto durante 3 años fueron de 2.3% (21/933 sujetos) y 1.9% (12/628), respectivamente.

Los ensayos clínicos de otros AINEs selectivos y no selectivos de COX-2 de hasta tres años de duración han mostrado un aumento en el riesgo de eventos tromboticos cardiovasculares serios, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, los que pueden ser mortales. Como resultado, todos los AINEs se consideran potencialmente asociados con este riesgo.

Estudio de Seguridad a Largo Plazo en Artritis con Celecoxib (CLASS)

Este fue un estudio prospectivo, a largo plazo sobre los resultados de seguridad realizado en el período poscomercialización en aproximadamente 5800 pacientes con OA y 2200 pacientes con AR. Los pacientes recibieron CELEBREX 400 mg dos veces al día (4 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). Las exposiciones medianas para CELEBREX (n=3987) y diclofenaco (n=1996) fueron de 9 meses mientras que la de ibuprofeno (n=1985) fue de 6 meses. El criterio primario de valoración de este estudio sobre resultados fue la incidencia de úlceras complicadas (sangrado, perforación u obstrucción gastrointestinal). A los pacientes se les permitió tomar una dosis concomitante baja (≤ 325 mg/día) de aspirina (ASA) para la profilaxis cardiovascular (subgrupos de ASA: CELEBREX, n=882; diclofenaco, n=445; ibuprofeno, n=412). Las diferencias en la incidencia de úlceras complicadas entre CELEBREX y el grupo combinado de ibuprofeno y diclofenaco no tuvieron importancia estadística.

Los pacientes con CELEBREX y dosis concomitante baja de ASA (N=882) presentaron un aumento de 4 veces en las tasas de úlceras complicadas en comparación a aquellos sin ASA (N=3105). La tasa de Kaplan-Meier para úlceras complicadas a los 9 meses fue de 1.12% frente a 0.32% para aquellos con dosis baja de ASA y aquellos sin ASA, respectivamente [*ver Advertencias y Precauciones (8.4)*].

Las tasas acumulativas calculadas a los 9 meses de úlceras complicadas y sintomáticas en pacientes tratados con CELEBREX 400 mg dos veces al día se describen en la Tabla 7. La Tabla 7 también muestra los resultados de los pacientes menores o mayores de 65 años. La diferencia en las tasas entre los grupos con CELEBREX solo y CELEBREX con ASA se puede deber al riesgo más alto de eventos GI en los consumidores de ASA.

Tabla 7: Tasas de Úlcera Complicada y Sintomática en Pacientes que Consumen CELEBREX 400 mg Dos Veces al Día (Tasas de Kaplan-Meier a los 9 meses [%]) con Base en los Factores de Riesgo

Todos los Pacientes

CELEBREX solo (n=3105)	0.78
CELEBREX con ASA (n=882)	2.19

Pacientes <65 Años

CELEBREX solo (n=2025) 0.47
CELEBREX con ASA (n=403) 1.26

Pacientes ≥65 Años

CELEBREX solo (n=1080) 1.40
CELEBREX con ASA (n=479) 3.06

En una pequeña cantidad de pacientes con antecedentes de enfermedad ulcerosa, las tasas de úlcera complicada y sintomática en pacientes que consumen CELEBREX solo o CELEBREX con ASA fueron, respectivamente, 2.56% (n=243) y 6.85% (n=91) a las 48 semanas. Estos resultados son de esperarse en pacientes con antecedentes de enfermedad ulcerosa [*ver Advertencias y Precauciones (8.2) y Reacciones Adversas (9.1)*].

Los resultados de seguridad cardiovascular también se evaluaron en el ensayo CLASS. Las tasas acumulativas de Kaplan-Meier de eventos adversos tromboembólicos cardiovasculares serios informados por el investigador (incluidos IM, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, angina inestable, ataques isquémicos transitorios y accidentes cerebrovasculares isquémicos) no mostraron diferencias entre los grupos de tratamiento con CELEBREX, diclofenaco o ibuprofeno. Las tasas acumulativas en todos los pacientes a los nueve meses para CELEBREX, diclofenaco e ibuprofeno fueron de 1.2%, 1.4% y 1.1%, respectivamente. Las tasas acumulativas, en pacientes que no consumen ASA, a los nueve meses en cada uno de los tres grupos de tratamiento fueron inferiores al 1%. Las tasas acumulativas de infarto de miocardio, en pacientes que no consumen ASA, a los nueve meses en cada uno de los tres grupos de tratamiento fueron inferiores al 0.2%. No hubo grupo con placebo en el ensayo CLASS, lo cual limita la capacidad de determinar si los tres medicamentos analizados no aumentaron el riesgo de eventos CV o si todos aumentaron el riesgo a un grado similar. En el estudio CLASS, las tasas acumulativas de Kaplan-Meier, a los 9 meses, de edema periférico en pacientes con CELEBREX 400 mg dos veces al día (4 y 2 veces las dosis recomendadas para OA y AR, respectivamente), ibuprofeno 800 mg tres veces al día y diclofenaco 75 mg dos veces al día fueron de 4.5%, 6.9% y 4.7%, respectivamente. Las tasas de hipertensión del ensayo CLASS en los pacientes tratados con CELEBREX, ibuprofeno y diclofenaco fueron de 2.4%, 4.2% y 2.5%, respectivamente.

Estudios Endoscópicos

No se ha establecido la correlación entre los hallazgos de estudios endoscópicos a corto plazo con CELEBREX y la incidencia relativa de eventos GI superiores serios significativos a nivel clínico con el consumo a largo plazo. Se ha observado sangrado GI superior serio significativo a nivel clínico en pacientes que reciben CELEBREX en los ensayos abiertos y controlados [*ver Advertencias y Precauciones (8.2) y Estudios Especiales (15.6)*].

Se realizó un estudio aleatorizado y doble ciego en 430 pacientes con AR en el cual se llevó a cabo un examen endoscópico a los 6 meses. La incidencia de úlceras endoscópicas en pacientes que consumen CELEBREX 200 mg dos veces al día fue de un 4%, frente a un 15% para los pacientes que consumen diclofenaco 75 mg de liberación lenta (SR) dos veces al día. Sin embargo, CELEBREX no fue estadísticamente diferente a diclofenaco en cuanto a los resultados GI clínicamente relevantes en el ensayo CLASS [*ver Estudios Especiales (15.6)*].

La incidencia de úlceras endoscópicas se analizó en dos estudios controlados con placebo de 12 semanas en 2157 pacientes con OA y AR cuyas endoscopías iniciales no revelaron úlceras. No hubo una relación con la dosis en cuanto a la incidencia de úlceras gastroduodenales y la dosis de CELEBREX (50 mg a 400 mg dos veces al día). La incidencia para naproxeno 500 mg dos veces al día fue de 16.2% y 17.6% en los dos estudios, para placebo fue de 2.0% y 2.3% y para todas las dosis de CELEBREX la incidencia tuvo un rango entre 2.7% y 5.9%. No se han realizado estudios de gran tamaño sobre resultados clínicos para comparar los resultados GI clínicamente relevantes con CELEBREX y naproxeno.

En los estudios endoscópicos, aproximadamente el 11% de los pacientes consumían aspirina (≤ 325 mg/día). En los grupos con CELEBREX, la tasa de úlcera endoscópica pareció ser más alta en los consumidores de aspirina que en los que no la consumían. Sin embargo, el aumento en la tasa de úlceras en estos consumidores

de aspirina fue inferior a las tasas de úlcera endoscópica observadas en los grupos con comparador activo, con o sin aspirina.

16. DATOS FARMACÉUTICOS

16.1 Lista de excipientes

Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Lactosa Monohidrato, Lauril sulfato de sodio, Povidona y Agua purificada.

16.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

16.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

16.4 Precauciones especiales de conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

16.5 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Sin requisitos específicos.

Teléfono: +511-615-2100

LLD_Per_USPI_LAB-0036-20.0_04May2021_v1