

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Celebrex[®]
Celecoxib
Cápsulas
100 mg, 200 mg y 400 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Celebrex[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Celecoxib.

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsula

Cada cápsula contiene:

<i>Celecoxib</i>	<i>100 mg</i>	<i>200 mg</i>	<i>400 mg</i>
Excipiente cbp	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

Tratamiento de signos y síntomas de la espondilitis anquilosante (EA).

Manejo del dolor agudo.

Tratamiento de la dismenorrea primaria.

Manejo del dolor de espalda baja.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

La farmacocinética de celecoxib ha sido evaluada en aproximadamente 1500 individuos. Cuando se administra en ayuno, celecoxib es bien absorbido en el tracto gastrointestinal alcanzando concentraciones plasmáticas máximas después de aproximadamente 2 a 3 horas. La biodisponibilidad oral de las cápsulas es de aproximadamente 99% comparado con la suspensión (forma farmacéutica oral con disponibilidad óptima). Bajo condiciones de ayuno, ambos niveles plasmáticos máximos (C_{max}) y el área bajo la curva (ABC) son más o menos proporcionales a las dosis de hasta 200 mg dos veces al día; a dosis más altas, el aumento es menos proporcional en la C_{max} y el ABC.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es independiente a la concentración y es de alrededor del 97% a concentraciones plasmáticas terapéuticas y en sangre el celecoxib no tiene preferencia a unirse con los eritrocitos.

Metabolismo

El metabolismo de celecoxib está mediado primariamente por el citocromo P450 2C9. Se han identificado tres metabolitos, sin actividad inhibitora de COX-1 ni COX-2, en el plasma humano: Un alcohol primario, el ácido carboxílico correspondiente y su conjugado glucurónico.

La actividad del citocromo P450 2C9 es baja en personas con polimorfismos genéticos que reducen la actividad enzimática, como los homocigotos para el polimorfismo CYP2C9*3.

En un estudio farmacocinético de celecoxib 200 mg administrado una vez al día en voluntarios sanos con genotipo CY2P2C9*1/*1, CY2P2C9*1/*3, CY2P2C9*3/*3, la mediana de la C_{max} y del ABC 0-24 de celecoxib en el día 7 fue aproximadamente 4 y 7 veces más alta en sujetos con genotipo CY2P2C9*3/*3 en comparación con otros genotipos. En tres estudios de dosis única que incluyeron un total de 5 sujetos con genotipo CY2P2C9*3/*3, el ABC 0-24 de la dosis única aumentó casi 3 veces en comparación con los sujetos con metabolismo normal. Se estima que la frecuencia del genotipo homocigótico *3/*3 es 0.3-1.0% entre diferentes grupos étnicos.

El celecoxib debe usarse con precaución en los pacientes con certeza o sospecha de metabolismo deficiente dependiente de la enzima CYP2C9 con base en los antecedentes o experiencias previas con otros sustratos de CYP2C9. Considere iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis más baja recomendada (ver sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

Excreción

El celecoxib se elimina principalmente por medio del metabolismo hepático; menos del 1% de la dosis se excreta sin cambios por la orina. Después de la administración de dosis múltiples, la vida media de eliminación es de 8-12 horas y la velocidad de depuración es de aproximadamente 500 mL/min. Con la administración de dosis múltiples, se alcanzan las concentraciones plasmáticas en equilibrio antes del 5° día de administración. La variabilidad de los parámetros farmacocinéticos principales (ABC, C_{max}, vida media de eliminación) entre los pacientes estudiados es de aproximadamente del 30%. El promedio del volumen medio de distribución en la fase de equilibrio es de aproximadamente 500 L/70kg en adultos jóvenes sanos, lo que indica una amplia distribución de celecoxib en los tejidos. Los estudios preclínicos indican que el fármaco atraviesa la barrera hematoencefálica.

Efectos de los alimentos

La administración de celecoxib con alimentos (ricos en grasas) retarda la absorción de celecoxib, lo que resulta en un T_{max} de aproximadamente 4 horas e incrementa la biodisponibilidad aproximadamente en un 20% (ver sección Dosis y vía de administración).

En voluntarios sanos, la exposición sistémica global (ABC) de celecoxib fue equivalente cuando celecoxib se administró como una cápsula intacta o mezclando el contenido de la cápsula en puré de manzana. No se observaron alteraciones significativas en la C_{max}, T_{max} o T_{1/2} después de la administración del contenido de la cápsula en pastilla de manzana.

Poblaciones especiales

Ancianos

En la población > de 65 años hay un aumento de una y media a dos veces de la C_{max} promedio y del ABC para celecoxib. Este es un cambio predominantemente relacionado con el peso en lugar de la edad, siendo los niveles de celecoxib más altos en individuos con peso bajo y por consiguiente más altos en la población de más edad que generalmente tienen un peso menor que la población más joven. Por lo tanto, las mujeres ancianas tienden a tener concentraciones plasmáticas más altas del fármaco que los hombres ancianos. Generalmente no es necesario un ajuste de dosis. Sin embargo, para los pacientes ancianos con un peso corporal más bajo que el promedio (<50 kg), inicie la terapia a la dosis más baja recomendada.

Raza

Un meta análisis de los estudios farmacocinéticos sugirió un ABC aproximadamente 40% más alto de celecoxib en la población negra comparado con la caucásica. La causa e importancia clínica de este hallazgo es desconocida.

Insuficiencia Hepática

Las concentraciones plasmáticas de celecoxib en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh Clase A) no son significativamente diferentes a las de los controles equiparados en edad y sexo. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh Clase B), las concentraciones plasmáticas de celecoxib son aproximadamente dos veces mayores que las de los controles equiparados (ver sección Dosis y vía de administración).

Insuficiencia Renal

En voluntarios ancianos con reducciones en el índice de filtración glomerular relacionadas con la edad (TFG medio > 65 mL/min/1.73m²) y en pacientes con insuficiencia renal crónica estable (TFG 35-60 mL/min/1.73m²), la farmacocinética de celecoxib fue comparable a la observada en pacientes con función renal normal. No se observó una relación significativa entre la creatinina sérica (o depuración de creatinina) y la depuración de celecoxib. No se espera que la insuficiencia renal grave altere la depuración de celecoxib debido a que su metabolismo se lleva a cabo principalmente por la vía hepática con formación de metabolitos inactivos.

Efectos renales

El papel relativo que desempeñan la COX-1 y la COX-2 en la fisiología renal no se conoce completamente. El celecoxib disminuye la excreción urinaria de la PGE₂ y la 6-ceto-PGF_{1α} (un metabolito de la prostaciclina), pero no afecta al tromboxano sérico B₂ (TXB₂) ni la excreción urinaria del 11-dehidro-TXB₂, un metabolito del tromboxano (ambos productos de la COX-1). Estudios específicos han mostrado que celecoxib no produce disminución en el índice de filtración glomerular en pacientes ancianos o en aquellos con insuficiencia renal crónica, en comparación con las disminuciones que se observan con AINE. Estos estudios también han mostrado disminuciones transitorias en la fracción excretada del sodio. En estudios en pacientes con artritis, se observó una incidencia de edema periférico comparable a la observada con los inhibidores no específicos de la COX (los cuales también poseen una actividad inhibitoria de la COX-2). Esto fue más evidente en pacientes que recibieron una terapia diurética concomitante. Sin embargo, no se ha observado aumento en la incidencia de hipertensión ni insuficiencia cardíaca y el edema periférico ha sido leve y autolimitado.

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: M01AH Coxibs

El mecanismo de acción de celecoxib es mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas principalmente por la inhibición de la COX-2. A concentraciones terapéuticas en humanos celecoxib no inhibe a la ciclooxigenasa 1 (COX-1). La COX-2 se induce principalmente como respuesta a los estímulos inflamatorios. Esto conduce a la síntesis y acumulación de prostanoideos inflamatorios, en especial prostaglandina E₂, que causa inflamación, edema y dolor. El celecoxib actúa en modelos animales como un agente antiinflamatorio, analgésico y antipirético bloqueando la producción de los prostanoideos inflamatorios mediante la inhibición de la COX-2. En modelos animales de tumor del colon, el celecoxib redujo la incidencia y multiplicidad de los tumores.

Estudios *in vivo* y *ex vivo* muestran que celecoxib tiene una afinidad muy baja por la enzima COX-1 que se expresa en forma constitutiva. Por consiguiente, en dosis terapéuticas, el celecoxib no tiene efecto sobre los prostanoideos sintetizados por la activación de COX-1, por lo que no interfiere con los procesos fisiológicos normales relacionados con la COX-1 en los tejidos, especialmente en el estómago, intestino y plaquetas.

Estudios Clínicos

Osteoartritis (OA): El celecoxib ha demostrado reducción significativa en el dolor de las articulaciones comparado con placebo. El celecoxib se evaluó para el tratamiento de los signos y los síntomas de la OA de la rodilla y cadera en aproximadamente 4200 pacientes en estudios clínicos controladas con placebo y sustancia activa con una duración de hasta 12 semanas. En pacientes con OA, el tratamiento

con celecoxib 100 mg dos veces al día o 200 mg una vez al día produjo mejoría en el índice de osteoartritis WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) que es una combinación de mediciones sobre el dolor, rigidez y funcionalidad en la OA. En tres estudios de 12 semanas acerca del dolor que acompaña a una exacerbación de la OA, el celecoxib en dosis de 100 mg dos veces al día y 200 mg dos veces al día produjeron una disminución significativa del dolor 24 a 48 horas después de iniciar la dosis. A dosis de 100 mg dos veces al día o 200 mg dos veces al día la eficacia de celecoxib fue similar a la de naproxeno 500 mg dos veces al día. Se ha demostrado que una dosis diaria total de 200 mg es igualmente efectiva si se administra como 100 mg dos veces al día o 200 mg una vez al día.

Artritis reumatoide (AR): El celecoxib mostró una disminución significativa en la sensibilidad/dolor articular y en la inflamación articular en comparación con el placebo. El celecoxib se evaluó en el tratamiento de los signos y síntomas de la AR en aproximadamente 2100 pacientes en estudios clínicos controlados con placebo y sustancia activa con una duración de hasta 24 semanas. En estos estudios se demostró que celecoxib es superior al placebo mediante el uso del Índice de Respuesta *American College of Rheumatology 20* (ACR20), una combinación de mediciones clínicas, de laboratorio y funcionales en la AR. La dosis de celecoxib 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 el celecoxib 100 mg dos veces al día y 200 mg dos veces al día proporcionó eficacia general similar, algunos pacientes obtuvieron beneficio adicional del esquema con 200 mg dos veces al día. Dosis de 400 mg dos veces al día no suministraron beneficio adicional al visto con 100 a 200 mg dos veces al día.

Analgesia, incluyendo dismenorrea primaria: En modelos de analgesia aguda de dolor post-cirugía oral, dolor post-cirugía ortopédica y dismenorrea primaria, el celecoxib alivió el dolor que fue calificado por los pacientes como moderado a intenso. Dosis únicas de celecoxib proporcionaron alivio del dolor en un plazo de 60 minutos (ver sección Dosis y vía de administración).

Espondilitis Anquilosante (EA): El celecoxib fue evaluado en pacientes con EA en dos estudios clínicos controlados con placebo y medicamento activo (naproxeno o ketoprofeno) de 6 y 12 semanas de duración. El celecoxib a dosis de 100 mg dos veces al día, 200 mg una vez al día y 400 mg una vez al día, fue estadísticamente superior al placebo en estos estudios para las tres medidas de eficacia co-primarias valorando la intensidad global del dolor (Escala visual análoga), la actividad global de la enfermedad (Escala visual análoga) y el deterioro funcional (Índice Funcional de Espondilitis Anquilosante de Bath). En el estudio de 12 semanas, no hubo diferencia en el grado de mejoría entre las dosis de 200 mg y 400 mg de celecoxib en comparación del cambio promedio con respecto a los parámetros basales, pero hubo un mayor porcentaje de pacientes que respondieron a celecoxib 400 mg, 53%, que a celecoxib 200 mg, 44%, según los criterios de respuesta de la Valoración de Espondilitis Anquilosante (ASAS 20). El ASAS 20 define como buena respuesta una mejoría de al menos 20% desde la línea basal y una mejoría absoluta de por lo menos 10 mm, en una escala de 0 a 100 mm, por lo menos en tres de los siguientes cuatro campos: Estado global del paciente, dolor, Índice Funcional de Bath para Espondilitis Anquilosante e inflamación. El análisis en la respuesta no demostró cambios en la tasa de respuesta más allá de la sexta semana.

Dolor de espalda baja (DEB): El celecoxib fue utilizado para tratar pacientes que tuvieran dolor no neuropático preexistente de espalda baja con una duración \geq 12 semanas. En la tabla mostrada abajo se muestran los resultados de eficacia de 5 estudios clínicos utilizando la Escala Visual Análoga de Evaluación de la Intensidad del Dolor por el Paciente (EVA 100mm) desde la basal hasta el final del tratamiento.

Tabla 1.

ID de Estudio (Duración) Tratamiento (Dosis total diaria)	N	Intensidad del dolor basal	Cambio en la intensidad del dolor	Valor de P para la diferencia de tratamiento
Estudio 244 (12 semanas)				
Placebo	177	76.6	-30.1	--
Celecoxib 200 mg	183	73.6	-35.9	0.0503

ID de Estudio (Duración) Tratamiento (Dosis total diaria)	N	Intensidad del dolor basal	Cambio en la intensidad del dolor	Valor de P para la diferencia de tratamiento
Estudio 245 (12 semanas)				
Placebo	191	75.7	-26.2	--
Celecoxib 200 mg	183	72.8	-32.2	0.0427
Estudio 1165 (6 semanas)				
Celecoxib 400 mg	402	65.5	-34.6	0.008
Tramadol 200 mg	389	66.1	-30.4	--
Estudio 1338 (6 semanas)				
Celecoxib 400 g	386	65.9	-34.8	0.595
Tramadol 200 mg	385	66.6	-34.4	--
Estudio 1174 (4 semanas)				
Placebo	410	65.1	-26.2	--
Celecoxib 400 mg	410	65.0	-31.7	<0.001
Loxoprofeno 180 mg	407	65.6	-29.3	No evaluado

Información Adicional de los Estudios Clínicos

Estudios endoscópicos

Se realizaron evaluaciones endoscópicas programadas del tracto gastrointestinal (GI) superior en más de 4,500 pacientes con artritis que se reclutaron en 5 estudios aleatorios controlados de 12 a 24 semanas usando comparadores activos, 2 de los cuales también incluyeron control con placebo. No hubo relación consistente entre la incidencia de úlceras gastroduodenales y la dosis de celecoxib sobre el intervalo estudiado.

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

Tabla 2
Incidencia de úlceras gastroduodenales en estudios endoscópicos de pacientes con osteoartritis y artritis reumatoide

Estudios de 3 meses		
	Estudio 1 (N = 1108)	Estudio 2 (N = 1049)
Placebo	2.3% (5/217)	2.0% (4/200)
Celecoxib 50 mg dos veces al día	3.4% (8/233)	---
Celecoxib 100 mg dos veces al día	3.1% (7/227)	4.0% (9/223)
Celecoxib 200 mg dos veces al día	5.9% (13/221)	2.7% (6/219)
Celecoxib 400 mg dos veces al día	---	4.1% (8/197)
Naproxeno 500 mg dos veces al día	16.2% (34/210)*	17.6% (37/210)*

*p<0.05 vs. todos los demás tratamientos

La Tabla 3 resume los datos de dos estudios de 12 semanas que reclutaron pacientes en quienes las endoscopias basales no revelaron úlceras. Los pacientes se sometieron a endoscopias a intervalos de 4 semanas para obtener información sobre el riesgo de úlcera con el paso del tiempo.

Tabla 3
Incidencia de úlceras gastroduodenales de una serie de estudios endoscópicos de 3 meses en pacientes con osteoartritis y artritis reumatoide

	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Final
Estudio 3 (N=523)				
Celecoxib	4.0%	2.2%	1.5%	7.5%
200 mg dos veces al día	(10/252)*	(5/227)*	(3/196)*	(20/266)*
Naproxeno	19.0%	14.2%	9.9%	34.6%
500 mg dos veces al día	(47/247)	(26/182)	(14/141)	(89/257)
Estudio 4 (N=1062)				
Celecoxib	3.9%	2.4%	1.8%	7.0%
200 mg dos veces al día	(13/337) †	(7/296) †	(5/274) †	(25/356) †
Diclofenaco	5.1%	3.3%	2.9%	9.7%
75 mg dos veces al día	(18/350)	(10/306)	(8/278)	(36/372)
Ibuprofeno	13.0%	6.2%	9.6%	23.3%
800 mg tres veces al día	(42/323)	(15/241)	(21/219)	(78/334)

*p ≤0.05 celecoxib vs. naproxeno basado en los análisis de intervalos y acumulativos.

†p ≤0.05 celecoxib vs. ibuprofeno basado en los análisis de intervalos y acumulativos.

Se realizó un estudio aleatorio, doble ciego de 6 meses con 430 pacientes con AR en el que se practicó un examen endoscópico a los 6 meses. La incidencia de úlceras endoscópicas en pacientes que toman celecoxib 200 mg dos veces al día fue de 4% vs. 15% para pacientes que tomaban diclofenaco SR 75 mg dos veces al día (p<0.001).

En 4 de los 5 estudios endoscópicos, aproximadamente 11% de los pacientes (440/4,000) estaban tomando ácido acetilsalicílico (≤ 325 mg/día). En los grupos con celecoxib, el porcentaje de úlcera endoscópica pareció ser más alto entre los usuarios de ácido acetilsalicílico que en los que no la usaban. No obstante, el aumento en el porcentaje de úlceras en estos usuarios de ácido acetilsalicílico fue menor al observado en los grupos con comparadores activos, con o sin ácido acetilsalicílico.

La correlación entre los hallazgos de los estudios endoscópicos y la incidencia relativa de los eventos clínicamente significativos y graves del tracto GI superior no ha sido establecida. Se ha observado sangrado del tracto GI superior de importancia clínica en pacientes que reciben celecoxib en estudios controlados y abiertos, aunque con poca frecuencia (ver sección PRECAUCIONES GENERALES - EFECTOS GI).

Meta-análisis de seguridad gastrointestinal a partir de estudios de osteoartritis y artritis reumatoide

Un análisis de 31 estudios clínicos aleatorios controlados en OA y AR que incluyó a 39,605 pacientes con OA (N=25.903), AR (N=3.232) o pacientes con cualquiera de estos trastornos (N=10.470) comparó la incidencia de eventos adversos GI en los pacientes tratados con celecoxib con la incidencia en pacientes que recibieron placebo o AINE (incluidos naproxeno diclofenaco e ibuprofeno). La incidencia de úlceras clínicas y sangrados ulcerosos con la dosis total diaria de 200 mg - 400 mg de celecoxib fue 0.2% comparada con una incidencia de 0.6% con AINE (RR= 0.35; 95% CI 0.22 – 0.56).

Estudio con Celecoxib de Seguridad a Largo Plazo en Artritis (CLASS, por sus siglas en inglés) incluyendo uso de ácido acetilsalicílico.

En un estudio prospectivo de resultados de seguridad a largo plazo posterior a la comercialización en alrededor de 5,800 pacientes con OA y 2,200 pacientes con AR, los pacientes recibieron celecoxib 400 mg dos veces al día (4 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 frecuentes). La exposición promedio a celecoxib (n = 3.987) y diclofenaco (n = 1.996) fue de 9 meses mientras que para ibuprofeno (n = 1.985) fue de 6 meses. Se presentan los porcentajes acumulativos de Kaplan-Meier a los 9 meses para todos los análisis. El parámetro de valoración primario de este estudio de respuesta fue la incidencia de *úlceras complicadas* (hemorragia gastrointestinal, perforación u obstrucción). A los pacientes se les permitió tomar de manera simultánea una dosis baja (≤ 325 mg/día) de ácido acetilsalicílico (ASA) para la profilaxis cardiovascular (CV) (subgrupos con ASA: Celecoxib, n = 882;

diclofenaco, n = 445; ibuprofeno, n = 412). Las diferencias en la incidencia de *úlceras complicadas* entre celecoxib y el grupo combinado de ibuprofeno y diclofenaco no fueron estadísticamente significativas. Aquellos pacientes con celecoxib y una dosis baja simultánea de ASA experimentaron porcentajes de *úlceras complicadas* 4 veces mayores comparados con aquellos que no estaban tomando ASA (ver sección Precauciones generales - EFECTOS GI). Los resultados para celecoxib se muestran en la Tabla 4.

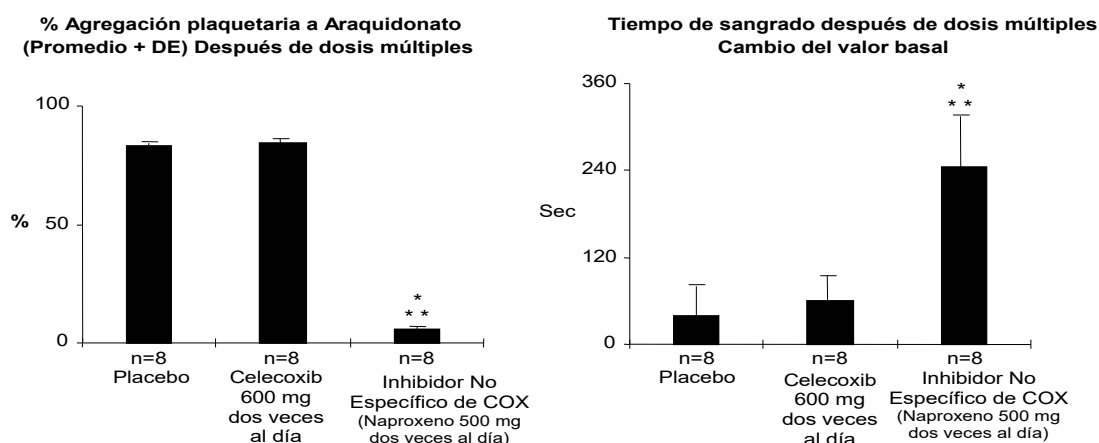
Tabla 4
Efectos de la Co-administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico en los porcentajes de úlceras complicadas con Celecoxib 400 mg dos veces al día (Porcentajes de Kaplan-Meier a los 9 meses [%])

	Pacientes que no usaron ácido acetilsalicílico N=3105	Usuarios de ácido acetilsalicílico N=882
Úlceras Complicadas	0.32	1.12

Función plaquetaria

En voluntarios sanos, el celecoxib a las dosis terapéuticas y a dosis múltiples de 600 mg dos veces al día (una dosis tres veces mayor a la dosis más alta recomendada) no tuvo efecto en la agregación plaquetaria ni en el tiempo de sangrado comparado con placebo. Todos los controles activos (inhibidores no específicos de COX) presentaron disminución significativa de la agregación plaquetaria y prolongación del tiempo de sangrado (ver figura 1).

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



* Significativamente diferente del placebo; $p < 0.05$
** Significativamente diferente de celecoxib; $p < 0.05$

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

En este estudio prospectivo de 24 semanas en pacientes ≥ 60 años o con historia de úlceras gastroduodenales (los usuarios de bajas dosis de ácido acetilsalicílico fueron excluidos), el porcentaje de pacientes con eventos GI clínicamente significativos (composición del criterio principal de valoración) fue menor en pacientes tratados con celecoxib 200 mg dos veces al día, comparado con pacientes tratados con diclofenaco SR 75 mg dos veces al día + omeprazol 20 mg una vez al día.

Esta diferencia fue dada por la disminución clínicamente significativa en la hemoglobina (≥ 2 g/dL) y /o el hematocrito ($\geq 10\%$) de origen GI definitivo o supuesto. Los resultados para los componentes individuales para estos criterios de valoración compuestos se muestran a continuación:

Tabla 5

Criterios de Valoración GI Compuestos Predefinidos	Celecoxib 200 mg dos veces al día (N = 2238)	Diclofenaco SR 75 mg dos veces al día + Omeprazol 20 mg una vez al día (N = 2246)
	N (%) de Pacientes	
Hemorragia gastroduodenal	3 (0.1)	3 (0.1)
Hemorragia en Intestino grueso	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Hemorragia GI aguda de origen desconocido	1 (<0.1)	0 (0.0)
Disminución clínicamente significativa de la hemoglobina (≥2 g/dL) y/o del hematocrito (≥10%) de origen GI definido	5 (0.2)	24 (1.1)
Disminución clínicamente significativa de la hemoglobina (≥2 g/dL) y/o del hematocrito (≥10%) de origen GI oculto supuesto	10 (0.4)	53 (2.3)
Total *	20 (0.9)	81 (3.6)

Para los siguientes componentes del resultado final GI predefinido compuesto, no se encontraron ninguno de los siguientes eventos en los grupos tratados: Obstrucción de la salida gástrica; perforación gastroduodenal del intestino delgado o de intestino grueso; hemorragia del intestino delgado. Todos los eventos comprendidos como criterios de valoración fueron juzgados por un panel de expertos cegado a las asignaciones de tratamiento aleatorizado.

* En un tiempo de análisis de eventos mediante técnicas de tablas de vida, $p < 0.0001$ para la comparación entre el grupo de tratamiento con celecoxib y el grupo de tratamiento con diclofenaco más omeprazol para los criterios de valoración.

Seguridad Cardiovascular-Estudio a largo plazo de Prevención Antiinflamatoria en la Enfermedad de Alzheimer (ADAPT, por sus siglas en inglés)

Los datos del estudio (Estudio a Largo Plazo de Prevención Antiinflamatoria en la Enfermedad de Alzheimer (ADAPT)) no revelaron un riesgo CV significativamente elevado con celecoxib 200 mg dos veces al día en comparación con placebo. El riesgo relativo en comparación con placebo para un punto final compuesto similar (muerte CV, IM, ACV) fue de 1,14 (IC 95% 0,61 – 2,15) con celecoxib 200 mg dos veces al día.

Seguridad Cardiovascular-Meta análisis de estudios con uso crónico

Se realizó un meta análisis de los datos de seguridad (eventos adversos serios adjudicados, reportados por el investigador) de 39 estudios clínicos terminados con celecoxib de hasta 65 semanas de duración. Representa 41,077 pacientes [23,030 (56.1%) pacientes expuestos a celecoxib 200 mg - 800 mg dosis diaria total (TDD), 13,990 (34.1%) pacientes expuestos a AINE no selectivos y 4,057 (9.9%) pacientes expuestos a placebo].

En este análisis, la tasa de eventos adjudicados para el parámetro de valoración compuesto de muerte CV, infarto de miocardio (IM) no mortal y apoplejía no mortal fue similar entre el tratamiento con celecoxib (N=19,773; 0.96 eventos/100 paciente-año) y AINE no selectivos (N=13,990; 1.12 eventos/100 paciente-año) (RR=0.90, 95% CI 0.60-1.33). Este patrón de efecto se mantuvo con o sin el uso de ASA (≤325 mg). El índice de eventos adjudicados de infarto de miocardio no mortal tendió a ser más alto (RR= 1.76, 95% CI 0.93-3.35); sin embargo, el de apoplejía no mortal tendió a ser menor (RR= 0.51, 95% CI 0.23-1.10) y el de muerte CV fue comparable (RR=0.57, 95% CI 0.28-1.14) para celecoxib comparado con los AINE combinados no selectivos.

En este análisis, el índice de eventos adjudicados para el parámetro de valoración compuesto de muerte CV, infarto de miocardio no mortal y apoplejía no mortal fue 1.42/100 años-paciente para el tratamiento con celecoxib (N=7,462) y 1.20/100 paciente-año para el placebo (N=4,057) (RR=1.11, 95% CI 0.47-2.67). Este patrón de efecto se mantuvo con o sin el uso de ASA (≤325 mg). La incidencia de infarto de miocardio no mortal tendió a ser más alta (RR=1.56, 95% CI 0.21-11.90), al igual que la de muerte CV (RR=1.26, 95% CI 0.33-4.77); la de apoplejía no mortal fue similar (RR=0.80, 95% CI 0.19-3.31) para celecoxib comparado con placebo.

Seguridad cardiovascular

Los resultados de seguridad CV se evaluaron en el estudio CLASS. Los índices acumulativos de Kaplan-Meier para los eventos adversos tromboembólicos CV serios reportados por el investigador (incluidos IM, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, angina inestable, ataques isquémicos transitorios y accidentes vasculares cerebrales isquémicos) no mostraron diferencia entre los grupos terapéuticos con celecoxib, diclofenaco e ibuprofeno. Las tasas acumuladas en todos los pacientes a los nueve meses para celecoxib, diclofenaco e ibuprofeno fueron 1.2%, 1.4% y 1.1% respectivamente. Las tasas acumuladas en los no usuarios de ASA a los nueve meses de cada uno de los tres grupos terapéuticos fueron menores de 1%. Las tasas acumuladas para infarto de miocardio en los no usuarios de ASA a los nueve meses en cada uno de los tres grupos terapéuticos fueron menores de 0.2%. No hubo grupo placebo en el estudio CLASS, lo cual limita la capacidad para establecer si los tres fármacos evaluados no tuvieron aumento en el riesgo de eventos CV o si todos elevaron el riesgo en grado similar.

Evaluación Prospectiva Aleatorizada de la Seguridad Integrada de Celecoxib frente a Ibuprofeno o Naproxeno (PRECISION)

Diseño

El estudio PRECISION fue un estudio doble ciego de seguridad cardiovascular en pacientes que padecen OA o AR con un alto riesgo de enfermedad cardiovascular que comparó Celecoxib (200 mg a 400 mg diarios) con Naproxeno (750 mg a 1000 mg diarios) e Ibuprofeno (1800 mg a 2400 mg diarios). El criterio primario de valoración, Colaboración de los Autores de Ensayos Antiplaquetarios (APTC), fue un compuesto adjudicado de forma independiente de muerte cardiovascular (incluida la muerte debido a hemorragia), infarto de miocardio no mortal o apoplejía no mortal. El estudio se planificó con una potencia de un 80% para evaluar la ausencia de inferioridad. A todos los pacientes se les prescribió esomeprazol abierto (20 mg a 40 mg) para protección gástrica. A los pacientes que estaban tomando una dosis baja de Ácido acetil salicílico se les permitió continuar con el tratamiento.

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

Resultados

Tabla 6. Población y Dosis de Tratamiento

Conjunto de Análisis	Celecoxib 100 mg-200 mg bid	Ibuprofeno 600 mg-800 mg tid	Naproxeno 375 mg-500 mg bid	Total
Aleatorizado (IDT)	8072	8040	7969	24,081
En Tratamiento (mIDT)	8030	7990	7933	23,953
Dosis Promedio ¹ (mg/día)	209 ± 37	2045 ± 246	852 ± 103	NA

¹ Dosis promedio dispensada

IDT: Con intención de tratar; todos los sujetos aleatorizados

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

bid: Dos veces al día

tid: Tres veces al día

NA: No aplicable

Criterio Primario de Valoración

Celecoxib, comparado con naproxeno o ibuprofeno, cumplió con los cuatro requisitos de ausencia de inferioridad previamente especificados ($p < 0.001$ para la ausencia de inferioridad en ambas comparaciones). La ausencia de inferioridad se estableció cuando el cociente de riesgos (HR) es ≤ 1.12 tanto en el análisis de IDT como en el análisis de mIDT, y el IC del 95% superior es ≤ 1.33 para el análisis de IDT y ≤ 1.40 para el análisis de mIDT.

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

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

Análisis de Intención de Tratar (IDT, hasta el mes 30)			
	Celecoxib 100 mg-200 mg bid	Ibuprofeno 600 mg-800 mg tid	Naproxeno 375 mg-500 mg bid
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 (mIDT, en tratamiento hasta el mes 43)			
	Celecoxib 100 mg-200 mg bid	Ibuprofeno 600 mg-800 mg tid	Naproxeno 375 mg-500 mg bid
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 (0.889; 1.40)

Criterios Secundarios y Terciarios de Valoración Clave

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

Tabla 8. Eventos Adversos CV Importantes Adjudicados en Tratamiento

	Celecoxib 100 mg-200 mg bid	Ibuprofeno 600 mg-800 mg tid	Naproxeno 375 mg-500 mg bid
N	8030	7990	7933
Cantidad de Sujetos con Eventos (%)			
MACE	247 (3.1%)	284 (3.6%)	253 (3.2%)
Muerte CV	35 (0.4%)	51 (0.6%)	49 (0.6%)
IM no mortal	58 (0.7%)	76 (1.0%)	53 (0.7%)
Apoplejía no mortal	43 (0.5%)	32 (0.4%)	45 (0.6%)
Hospitalización por angina inestable	46 (0.6%)	49 (0.6%)	44 (0.6%)
Revascularización	132 (1.6%)	158 (2.0%)	122 (1.5%)
Hospitalización por AIT	12 (0.1%)	21 (0.3%)	16 (0.2%)
Comparación por Pares HR (IC del 95%)	Celecoxib frente a Naproxeno	Celecoxib frente a Ibuprofeno	Ibuprofeno frente a Naproxeno
MACE	0.95 (0.80; 1.13)	0.82 (0.69; 0.97)	1.17 (0.98; 1.38)
Muerte CV	0.69 (0.45; 1.07)	0.64 (0.42; 0.99)	1.08 (0.73; 1.60)
IM no mortal	1.06 (0.73; 1.54)	0.72 (0.51; 1.01)	1.48 (1.04; 2.11)
Apoplejía no mortal	0.93 (0.61; 1.42)	1.26 (0.79; 1.98)	0.74 (0.47; 1.16)
Hospitalización por angina inestable	1.02 (0.67; 1.54)	0.89 (0.59; 1.33)	1.16 (0.77; 1.74)
Revascularización	1.06 (0.83; 1.35)	0.78 (0.62; 0.99)	1.35 (1.07; 1.72)
Hospitalización por AIT	0.73 (0.35; 1.55)	0.54 (0.26; 1.09)	1.38 (0.72; 2.64)

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

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

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

Tabla 9. Criterios de Valoración Gastrointestinales Adjudicados en Tratamiento

	Celecoxib 100 mg- 200 mg bid	Ibuprofeno 600 mg- 800 mg tid	Naproxeno 375 mg- 500 mg bid
N	8030	7990	7933
Cantidad de Sujetos con Eventos, n (%)			
CSGIE	27 (0.3%)	59 (0.7%)	52 (0.7%)
ADH de Origen GI	27 (0.3%)	58 (0.7%)	66 (0.8%)
Comparación por Pares, HR (IC del 95%)	Celecoxib frente a Naproxeno	Celecoxib frente a Ibuprofeno	Ibuprofeno frente a Naproxeno
CSGIE	0.51 (0.32; 0.81)	0.43 (0.27; 0.68)	1.16 (0.80; 1.69)
ADH de Origen GI	0.39 (0.25; 0.62)	0.43 (0.27; 0.68)	0.91 (0.64; 1.29)

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

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

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

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

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

	Celecoxib 100 mg- 200 mg bid	Ibuprofeno 600 mg- 800 mg tid	Naproxeno 375 mg- 500 mg bid
N	8030	7990	7933
Cantidad de Sujetos con Eventos. n (%)			
Eventos Renales	42 (0.5%)	73 (0.9%)	62 (0.8%)
Hospitalización por ICC	28 (0.3%)	38 (0.5%)	35 (0.4%)
Hospitalización por hipertensión	25 (0.3%)	37 (0.5%)	32 (0.4%)
Cualquiera de las anteriores	89 (1.1%)	139 (1.7%)	120 (1.5%)
Comparación por Pares. HR (IC del 95%)	Celecoxib frente a Naproxeno	Celecoxib frente a Ibuprofeno	Ibuprofeno frente a Naproxeno
Eventos Renales	0.66 (0.44; 0.97)	0.54 (0.37; 0.79)	1.21 (0.86; 1.70)
Hospitalización por ICC	0.77 (0.47; 1.27)	0.70 (0.43; 1.13)	1.12 (0.71; 1.77)
Hospitalización por hipertensión	0.76 (0.45; 1.28)	0.64 (0.39; 1.07)	1.18 (0.74; 1.90)
Cualquiera de las Anteriores	0.72 (0.55; 0.95)	0.60 (0.46; 0.79)	1.19 (0.93; 1.52)

*N.B: Los eventos renales incluyeron un compuesto de aumentos predefinidos en los niveles de creatinina (creatinina sérica verificada de ≥ 2.0 mg/dL [$177 \mu\text{mol/L}$] y un aumento de ≥ 0.7 mg/mL [$62 \mu\text{mol/L}$]). u hospitalización por insuficiencia renal aguda (definida como la duplicación de la creatinina sérica o la confirmación de hipercalemia con $\geq 50\%$ de elevación en la creatinina sérica). o el inicio de hemodiálisis o diálisis peritoneal.

En la población con IDT para el criterio de valoración de eventos renales significativos a nivel clínico, solamente la comparación por pares entre celecoxib e ibuprofeno fue significativa, HR 0.61 (0.44; 0.85), no se observaron diferencias significativas entre los regímenes de tratamiento en la incidencia de

hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva, y se observó una incidencia significativamente más baja de hospitalización por hipertensión entre celecoxib e ibuprofeno, HR 0.59 (0.36; 0.99)

Mortalidad por cualquier causa

En las poblaciones con mIDT, celecoxib, naproxeno e ibuprofeno se asociaron con 53 (0.7%), 79 (1.0%) y 73 (0.9%) muertes, respectivamente. Se observaron diferencias significativas en las comparaciones por pares ya sea entre celecoxib y naproxeno HR 0.65 (0.46; 0.92) o entre celecoxib e ibuprofeno HR 0.68 (0.48; 0.97). En la población con IDT, celecoxib, naproxeno e ibuprofeno se asociaron con 132 (1.6%), 163 (2.0%) y 142 (1.8%) muertes, respectivamente. No se observaron diferencias significativas en las comparaciones por pares entre los tratamientos.

Subestudio ABPM

En el subestudio PRECISION-ABPM, entre el total de 444 pacientes analizables, en el cuarto mes, los pacientes tratados con celecoxib presentaron el cambio más pequeño en la presión arterial sistólica (PAS) ambulatoria de 24 horas en comparación con ibuprofeno y naproxeno: celecoxib produjo una leve reducción de 0.3 mm Hg mientras que ibuprofeno y naproxeno aumentaron la PAS media de 24 horas en 3.7 mm Hg y 1.6 mm Hg, respectivamente. Estos cambios dieron como resultado una diferencia significativa a nivel estadístico y clínico de -3.9 mm Hg ($p=0.0009$) entre celecoxib e ibuprofeno; una diferencia no significativa de -1.8 mm Hg ($p=0.119$) entre celecoxib y naproxeno; y una diferencia no significativa de -2.1 mm Hg ($p=0.0787$) entre naproxeno e ibuprofeno.

6. CONTRAINDICACIONES

Celecoxib está contraindicado en:

- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al celecoxib o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las sulfonamidas.
- Pacientes que hayan padecido asma, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetilsalicílico (AAS [aspirina]) u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluyendo a otros inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2).
- Tratamiento del dolor perioperatorio de cirugía de colocación de puente coronario (CABG por sus siglas en inglés) (ver sección Precauciones generales).
- Menores de 18 años.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Efectos cardiovasculares

Utilizar con precaución en pacientes con riesgo cardiovascular demostrado.

Eventos Cardiovasculares Trombóticos: El celecoxib puede elevar el riesgo de eventos trombóticos CV graves, infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular, los cuales pueden ser mortales. Todos los AINE pueden tener un riesgo similar. Este riesgo puede aumentar con la dosis y la duración del uso. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos pacientes con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad CV o factores de riesgo CV pueden estar en mayor riesgo en términos de incidencia absoluta, debido a su tasa de referencia incrementada. Para minimizar el riesgo potencial de eventos CV adversos en pacientes tratados con celecoxib, la dosis efectiva más baja debe ser usada por el menor tiempo posible. Los médicos y los pacientes deben permanecer alerta al desarrollo de tales acontecimientos, aún en ausencia de síntomas CV previos. Los pacientes deben ser informados sobre los signos y síntomas de toxicidad CV seria y de los pasos a seguir si ésta ocurre (ver sección PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS). En pacientes que toman medicamentos antiplaquetarios, éstos se deben tomar 2 horas antes que el celecoxib.

En dos grandes estudios clínicos, controlados, de un AINE selectivo tipo COX-2 para el tratamiento del dolor en los primeros 10 a 14 días después de un procedimiento CABG se encontró una alta incidencia de infarto de miocardio y apoplejía (ver sección CONTRAINDICACIONES).

El celecoxib no es un sustituto del ácido acetilsalicílico para la profilaxis CV tromboembólica debido a la ausencia de efecto sobre la función plaquetaria. Debido a que celecoxib no inhibe la agregación plaquetaria, las terapias antiagregantes (p. ej. ácido acetilsalicílico) no deben ser suspendidas.

Hipertensión: Como todos los AINE, el celecoxib puede desencadenar el inicio de hipertensión o la agravación de hipertensión preexistente, cualquiera de las cuales puede contribuir al aumento en la incidencia de eventos CV. Los AINE, incluido el celecoxib, deben usarse con cuidado en pacientes con hipertensión. La presión sanguínea debe vigilarse de cerca al inicio del tratamiento con celecoxib y durante todo el curso terapéutico (ver sección Propiedades farmacodinámicas – Estudios clínicos – Subestudio ABPM).

Retención de líquidos y edema: Como con otros fármacos conocidos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, en algunos pacientes que toman celecoxib se ha observado retención de líquidos y edema. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o hipertensión preexistente deben monitorearse de cerca. El celecoxib debe administrarse con precaución en pacientes con función cardíaca comprometida, edema preexistente u otras condiciones que predispongan a, o que empeoren por, retención de fluidos, incluyendo aquellos que toman diuréticos o que de otra manera están en riesgo de hipovolemia.

Efectos gastrointestinales (GI)

Se han presentado perforaciones, úlceras o sangrados GI superiores e inferiores, en pacientes tratados con celecoxib. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar este tipo de complicaciones GI con AINE son los ancianos, los pacientes con enfermedad CV, los pacientes que usan simultáneamente glucocorticoides, medicamentos antiplaquetarios (tal como el ácido acetilsalicílico) u otros AINE, pacientes que beben alcohol, o pacientes con un historial de enfermedad GI activa o previa, tales como ulceración, sangrado gastrointestinal o proceso inflamatorio. La mayoría de los reportes espontáneos de eventos GI fatales han sido con pacientes geriátricos o pacientes débiles.

Efectos renales

Los AINE, incluido el celecoxib, pueden causar toxicidad renal. Los estudios clínicos con celecoxib han mostrado efectos renales similares a los observados con AINE comparativos. Los pacientes con mayor riesgo de toxicidad renal son aquellos con disfunción renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática y pacientes geriátricos. Estos pacientes deben vigilarse estrechamente cuando reciben tratamiento con celecoxib.

Se debe tener precaución cuando se inicie el tratamiento en pacientes con deshidratación. Es aconsejable rehidratar a los pacientes primero y después de iniciar la terapia con celecoxib.

Enfermedad renal avanzada: La función renal debe monitorearse de cerca en pacientes con enfermedad renal avanzada a quienes se les administra celecoxib (ver sección Dosis y vía de administración).

Reacciones anafilactoides

Al igual que con los AINE en general, se han presentado reacciones anafilactoides en pacientes expuestos a celecoxib (ver sección Contraindicaciones).

Reacciones cutáneas graves

Las reacciones graves de la piel, algunas de ellas fatales, incluyendo reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, han sido reportadas muy raramente en asociación con el uso de celecoxib. Los pacientes parecen estar en un alto riesgo para estos eventos en el curso temprano de la terapia: El inicio del evento ocurre en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. El celecoxib debe suspenderse ante la aparición de exantema cutáneo, lesiones en la mucosa, o de cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Efectos hepáticos

Los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C) no han sido estudiados. No se recomienda el uso de celecoxib en pacientes con insuficiencia hepática severa. El celecoxib debe usarse con precaución cuando se trate a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), e iniciarse a la mitad de la dosis recomendada (ver sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Rara vez se han reportado casos de reacciones hepáticas graves, incluyendo hepatitis fulminante (algunos con resultados fatales), necrosis hepática e insuficiencia hepática (algunos con resultado fatal o con la necesidad de un trasplante de hígado) con el uso de celecoxib.

Un paciente con signos y/o síntomas de disfunción hepática, o en quien ha presentado una prueba de función hepática anormal, debe monitorearse cuidadosamente en busca de evidencia del desarrollo de una reacción hepática más severa mientras está en terapia con celecoxib.

Uso con anticoagulantes orales

El uso concomitante de AINE con anticoagulantes orales incrementa el riesgo de sangrado y deben ser administrados con precaución. Los anticoagulantes orales incluyen warfarina/tipo cumarina y nuevos anticoagulantes orales (por ejemplo, apixabán, dabigatrán y rivaroxabán). En pacientes con terapia concurrente de warfarina o agentes similares, se han reportado eventos de sangrado serios, algunos de éstos mortales. Debido a que se ha reportado incremento en los tiempos de protrombina (INR), se debe monitorear la actividad anticoagulante/INR en pacientes que toman anticoagulantes como warfarina/tipo cumarina después de iniciar el tratamiento con celecoxib o al cambiar la dosis (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

General

Al reducir la inflamación, el celecoxib puede disminuir la utilidad de los signos diagnóstico, tales como fiebre, en la detección de infecciones.

Debe evitarse el uso concomitante de celecoxib y un AINE distinto al ácido acetilsalicílico.

Inhibición del CYP 2D6

Celecoxib ha mostrado ser un inhibidor moderadamente potente del CYP2D6. Para fármacos que son metabolizados por el CYP2D6 puede ser necesaria una reducción de la dosis durante el inicio del tratamiento con celecoxib o un incremento de la dosis hacia el término del tratamiento con celecoxib (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Efectos sobre la capacidad para manejar y usar maquinaria

No se han estudiado los efectos de celecoxib sobre la capacidad para manejar y usar maquinaria, pero de acuerdo con sus propiedades farmacodinámicas y su perfil general de seguridad, es improbable que tenga algún efecto.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Uso durante el embarazo

No hay estudios en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad). Se desconoce la relevancia de estos datos para los humanos.

El celecoxib, al igual que otros medicamentos inhibe la síntesis de prostaglandinas, puede ocasionar inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterioso, por lo que debe evitarse su administración durante el tercer trimestre del embarazo.

Celecoxib sólo deberá utilizarse durante el embarazo si a criterio del médico, el beneficio potencial para la madre es mayor que el riesgo para el feto.

La inhibición de la síntesis de prostaglandina podría afectar negativamente el embarazo. Los datos derivados de estudios epidemiológicos sugieren un aumento de riesgo de aborto espontáneo luego del uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandina en las etapas iniciales del embarazo. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandina ha demostrado generar el aumento de las pérdidas antes y después de la implantación.

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

Uso durante la lactancia

Los estudios en ratas demuestran que celecoxib es excretado en la leche en concentraciones similares a las del plasma. La administración de celecoxib a mujeres lactantes muestra transferencia muy baja del fármaco a la leche materna. Por la posibilidad de reacciones adversas en lactantes por el celecoxib, se debe tomar una decisión acerca de abandonar la lactancia o discontinuar el fármaco, tomando en cuenta el beneficio esperado del fármaco para la madre.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Experiencia en Estudios Clínicos

Las siguientes reacciones adversas medicamentosas (ADRs por sus siglas en inglés) mencionadas en la Tabla 11 fueron identificadas con incidencias mayores a 0.01% en el grupo de celecoxib y superiores a aquellas reportadas en el grupo de placebo durante 12 estudios clínicos controlados con placebo y/o productos activos con duración de hasta 12 semanas y dosis diarias de 100 mg a 800 mg en adultos.

Las frecuencias de las ADRs en la tabla 11 se actualizaron con base en una agrupación más reciente de datos de 89 estudios clínicos aleatorizados controlados que representan la exposición clínica en 38,102 pacientes que toman celecoxib. Las frecuencias se definen como: Muy común ($\geq 10\%$), común ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), poco común ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$), raro ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$), muy raro ($< 0.01\%$). Las ADRs en la tabla 11 se enlistan por sistema orgánico y se ordenan por frecuencia en orden descendente.

Tabla 11. Reacciones adversas medicamentosas (ADRs) en 12 estudios clínicos con placebo y/o principio activo, controlados y frecuencia de ADR de 89 estudios clínicos de dolor e inflamación aleatorizados, controlados con dosis diarias de 25 mg a 800 mg en poblaciones de adultos

Clase de sistema orgánico	Frecuencia	Reacción farmacológica adversa
Infecciones e infestaciones		
	Común	Bronquitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario
	Poco común	Faringitis, rinitis
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
	Poco común	Anemia
	Raro	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario		
	Poco común	Alergia agravada (hipersensibilidad)
Trastornos psiquiátricos		
	Común	Insomnio
	Poco común	Ansiedad
	Raro	Confusión (estado de confusión)
Trastornos del sistema nervioso		
	Común	Mareo
	Poco común	Hipertensión, somnolencia

Clase de sistema orgánico	Frecuencia	Reacción farmacológica adversa
Trastornos oculares		
	Poco común	Visión borrosa
Trastornos óticos y del laberinto		
	Poco común	Tinnitus
Trastornos cardíacos		
	Poco común	Palpitaciones
	Raro	Insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia, taquicardia
Trastornos vasculares		
	Común	Hipertensión (que incluye hipertensión agravada)
	Raro	Enrojecimiento
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
	Común	Tos
Trastornos gastrointestinales		
	Común	Vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia
	Poco común	Úlcera gástrica, trastorno dental
	Raro	Úlcera duodenal, ulceración esofágica, (úlceras esofágica)
	Muy raro	Perforación intestinal, pancreatitis
Trastornos hepatobiliares		
	Poco común	Aumento de enzimas hepáticas (incluido aumento de alanina aminotransferasa y aumento de aspartato aminotransferasa)
Trastornos de piel y tejido subcutáneo		
	Común	Prurito (incluido prurito generalizado), exantema
	Poco común	Urticaria, equimosis
	Raro	Angioedema, alopecia
	Muy raro	Dermatitis bulosa
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
	Común	Edema periférico
	Poco común	Edema facial, enfermedad tipo influenza
Lesión, intoxicación y condiciones secundarias al procedimiento		
	Poco común	Lesión

Experiencia posterior a la comercialización

Las reacciones adversas identificadas por la experiencia posterior a la comercialización se proporcionan a continuación. Si bien se identificaron como reacciones en los informes posteriores a la comercialización, se consultaron los datos del estudio para estimar la frecuencia. Como se mencionó anteriormente, las frecuencias se basan en un agrupamiento de estudios que representan la exposición en más de 38,000 pacientes. Las frecuencias se definen como: Muy común ($\geq 10\%$), común ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), poco común ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$), raro ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$), muy raro ($< 0.01\%$), desconocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico: Muy raro: Anafilaxia (reacción anafiláctica).

Trastornos psiquiátricos: Raro: Alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso: Muy raro: Hemorragia cerebral, meningitis aséptica, ageusia, anosmia.

Trastornos oculares: Poco común: Conjuntivitis.

Trastornos vasculares: Muy raro: Vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos, mediastinales: Raro: Embolismo pulmonar, neumonitis.

Trastornos gastrointestinales: Raro: Hemorragia gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares: Raro: Hepatitis; muy raro: Insuficiencia hepática, hepatitis fulminante, necrosis hepática (ver sección *Precauciones generales-efectos hepáticos*), colestasis, hepatitis colestática, ictericia.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Raro: Reacción por fotosensibilidad; muy raro: Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS [por su sigla en inglés], pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP), dermatitis exfoliativa.

Trastornos renales y urinarios: Raro: Insuficiencia renal aguda (ver sección *Precauciones generales-efectos renales*), hiponatremia; muy raro: Nefritis tubulointersticial, síndrome nefrótico, glomerulonefritis de lesión mínima.

Trastornos mamarios y del sistema reproductor: Raro: Trastorno menstrual; desconocida: Infertilidad femenina (disminución de la fertilidad femenina) (ver sección *Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad*). †

Trastornos generales y del sitio de administración: Poco común: Dolor en el pecho.

† Las mujeres que desean quedar embarazadas quedan excluidas de todos los estudios, de este modo la consulta de la base de datos del estudio acerca de la frecuencia de este evento no era razonable.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

General

El metabolismo de celecoxib está mediado predominantemente por el citocromo P450 (CYP) 2C9 en el hígado. El celecoxib debe usarse con cuidado en los pacientes con certeza o sospecha de metabolismo deficiente por CYP2C9 con base en antecedentes o experiencias previas con otros sustratos de CYP2C9, ya que pueden alcanzar niveles plasmáticos más altos de lo normal por la menor depuración metabólica. Considere el inicio de tratamiento con la mitad de la dosis mas baja recomendada (ver secciones Dosis y vía de administración y Farmacocinética y Farmacodinamia).

La administración concomitante de celecoxib con inhibidores del CYP2C9 puede llevar a incrementos en las concentraciones plasmáticas de celecoxib. Por lo tanto, puede ser necesaria una reducción en la dosis de celecoxib cuando es coadministrado con inhibidores del CYP2C9.

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

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

Fármacos específicos

Interacción de celecoxib con warfarina o agentes similares: (Ver sección *Precauciones generales - Uso con anticoagulantes orales*).

Litio: En sujetos sanos, los niveles plasmáticos de litio aumentaron aproximadamente 17% en sujetos que reciben litio junto con celecoxib. Los pacientes con tratamiento de litio deben supervisarse de cerca cuando se inicie o se retire celecoxib.

Ácido acetilsalicílico: El celecoxib no interfiere con el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico a dosis bajas (ver sección *Precauciones generales - Efectos GI*). Debido a su falta de efectos sobre las plaquetas, el celecoxib no es un reemplazo del ácido acetilsalicílico en el tratamiento profiláctico de la enfermedad CV.

Antihipertensivos incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), antagonistas de la angiotensina II (también conocidos como bloqueadores del receptor de angiotensina,

[ARBs]), *diuréticos y beta bloqueadores*: La inhibición de las prostaglandinas puede disminuir el efecto de los antihipertensivos incluyendo IECAs y/o ARBs, diuréticos y beta bloqueadores. Se debe considerar esta interacción en pacientes que toman celecoxib simultáneamente con IECAs y/o ARBs, diuréticos y beta bloqueadores.

En pacientes de edad avanzada, con reducción drástica de volumen (incluyendo los pacientes bajo terapia diurética), o con función renal comprometida, la administración concomitante de AINE, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, con inhibidores de ECA, antagonistas de la angiotensina II o diuréticos, puede resultar en el deterioro de la función renal, incluyendo posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos usualmente son reversibles. Por lo tanto, la administración concomitante de estos medicamentos se debe realizar con precaución. Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente y la necesidad clínica de monitorear la función renal debe ser evaluada al inicio del tratamiento concomitante y a partir de ese momento periódicamente.

Resultados del estudio de lisinopril: En un estudio clínico de 28 días en pacientes con hipertensión en etapa I y II controlada con lisinopril, la administración de 200 mg BID de celecoxib resultó en incrementos clínicamente no significativos en la presión sanguínea sistólica o diastólica diaria media determinada utilizando monitoreo ambulatorio de presión sanguínea por 24 horas cuando se comparó con el tratamiento con placebo. Entre los pacientes a los que se les coadministró con celecoxib 200 mg BID, 48% fueron considerados sin respuesta a lisinopril en la última visita clínica (definida ya sea como presión sanguínea diastólica >90 mmHg o presión sanguínea diastólica con un incremento >10% comparado con la línea base) comparado con 27% de pacientes a los que se les coadministró con placebo; esta diferencia fue estadísticamente significativa.

Ciclosporina: Debido a su efecto sobre las prostaglandinas renales, los AINE podrían incrementar el riesgo de nefrotoxicidad con ciclosporina.

Fluconazol y ketoconazol: La administración concomitante de fluconazol en dosis de 200 mg una vez al día resultó en un aumento de dos veces la concentración plasmática de celecoxib. Este aumento es debido a la inhibición del metabolismo de celecoxib vía CYP 2C9 por fluconazol. El celecoxib debe administrarse a la mitad de la dosis recomendada en pacientes que reciben fluconazol, inhibidor de CYP2C9 (ver sección Dosis y vía de administración). El Ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4, no mostró una inhibición clínicamente importante en el metabolismo de celecoxib.

Dextrometorfano y metoprolol: La administración concomitante de celecoxib 200 mg dos veces al día resulta en un incremento de 2.6 y 1.5 veces en las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano y metoprolol (sustratos de CYP2D6) respectivamente. Estos incrementos se deben a la inhibición de celecoxib sobre el metabolismo de los sustratos del CYP2D6 vía CYP2D6. Por lo tanto podría ser necesario reducir la dosis de fármacos como sustratos del CYP2D6 cuando se inicia el tratamiento con celecoxib o incrementarla cuando se termina el tratamiento con celecoxib. (Ver sección Precauciones generales – Uso con anticoagulantes orales).

Diuréticos: Los estudios clínicos han demostrado que los AINE, en algunos pacientes, pueden reducir el efecto natriurético de la furosemida y las tiazidas mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales.

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

Anticonceptivos orales: En un estudio de interacción, el celecoxib no tuvo efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de un prototipo combinado de anticonceptivo oral (1 mg de noretindrona / 0.035 mg de etinilestradiol).

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

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Debido a que pueden aparecer úlceras o sangrado en el tracto gastrointestinal sin ninguna sintomatología previa, el médico debe monitorizar de manera dirigida signos y síntomas de sangrado

gastrointestinal. Los pacientes manejados a largo plazo con un AINE deben realizarse periódicamente una biometría hemática y una química sanguínea. Si se demostrará que las pruebas de función hepática o renal son anormales o bien empeoran, el celecoxib debe interrumpirse.

En estudios clínicos controlados una elevación del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN por sus siglas en inglés) ocurrió más frecuentemente en pacientes que recibieran celecoxib al compararlos con placebo. Esta anomalía en el laboratorio también fue vista en pacientes quienes recibieron un AINE como comparador en estos estudios. La significancia clínica de esta anomalía no ha sido definida.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Los datos no clínicos de seguridad no revelaron efectos nocivos particulares para humanos basados en estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas, mutagenicidad o carcinogenicidad.

Celecoxib a dosis orales ≥ 150 mg/kg/día (aproximadamente dos veces la exposición en humanos a 200 mg dos veces al día medida por el ABC_{0-24}) ocasionó un aumento en la incidencia de defectos septo ventriculares, un evento raro y alteraciones fetales, como fusión de costillas, esternones fusionados y deformes cuando se trataron conejos durante toda la organogénesis. Se observó un aumento dependiente de la dosis en las hernias diafragmáticas cuando se administró celecoxib a ratas a dosis orales ≥ 30 mg/kg/día (aproximadamente seis veces la exposición en humanos en base al ABC_{0-24} a 200 mg dos veces al día) durante toda la organogénesis. Estos efectos se esperan por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. En ratas, la exposición a celecoxib durante el desarrollo embrionario temprano, dio como resultado pérdidas pre-implantación y post-implantación y una supervivencia embrio/fetal reducida.

Toxicología animal

Se observó un incremento en la incidencia de hallazgos de base de espermatocitos con o sin cambios secundarios tales como hipospermia epididimal así como dilatación mínima a leve de los túbulos seminíferos en la rata joven. Estos hallazgos reproductivos, aunque aparentemente estaban relacionados con el tratamiento, no se incrementaron en cuanto a incidencia ni a severidad con la dosis y pueden indicar una exacerbación de una condición espontánea. No se observaron hallazgos reproductivos similares en estudios de perros jóvenes o adultos o en ratas adultas que recibieron celecoxib. Se desconoce la significancia clínica de esta observación.

Fertilidad

En función al mecanismo de acción, el uso de AINE, incluido el celecoxib, podría retrasar o evitar la ruptura de los folículos ováricos, lo cual se ha asociado con la infertilidad reversible en algunas mujeres. En mujeres que tienen dificultades para concebir o que son sometidas a una investigación de infertilidad, se debería considerar la discontinuación de los AINE, incluido celecoxib.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral.

Celecoxib cápsulas, a dosis de hasta 200 mg dos veces al día puede tomarse con o sin alimentos.

Los riesgos cardiovasculares (CV) de celecoxib pueden incrementarse con relación a la dosis y duración de la exposición, debe ser usada el menor tiempo posible y la dosis más baja por día.

Adultos

Tratamiento sintomático de la osteoartritis (OA): La dosis recomendada de celecoxib es 200 mg administrada como dosis única o 100 mg dos veces al día.

Tratamiento sintomático de la artritis reumatoide (AR): La dosis recomendada de celecoxib es 100 o 200 mg dos veces al día.

Tratamiento sintomático de la espondilitis anquilosante (EA): La dosis recomendada de celecoxib es 200 mg administrada como dosis única o 100 mg dos veces al día. Algunos pacientes quizá se beneficien con una dosis total diaria de 400 mg.

Tratamiento del dolor agudo: La dosis inicial recomendada es de 400 mg, seguida por una dosis adicional de 200 mg, si es necesario en el primer día. En los días subsecuentes, la dosis recomendada es de 200 mg dos veces al día, como sea necesario.

Tratamiento de la dismenorrea primaria: La dosis inicial recomendada es una dosis única de 400 mg, seguida por una dosis adicional de 200 mg después de 12 horas, si es necesario en el primer día. En el segundo y tercer día, la dosis recomendada es de 200 mg dos veces al día (cada 12 h). La presentación para este tratamiento contiene 1 cápsula de 400 mg y 5 cápsulas de 200 mg (ver sección Presentaciones).

La cápsula de 400 mg se identifica por una banda verde en el cuerpo con la inscripción “400” en color blanco y en la tapa una banda color verde con la inscripción “7767” en color blanco. La cápsula de 200 mg se identifica por una banda dorada en el cuerpo con la inscripción “200” en color blanco y en la tapa una banda color dorada con la inscripción “7767” en color blanco.

Dolor de espalda baja (DEB): La dosis recomendada de celecoxib es 200 o 400 mg diariamente, administrada como 200 mg dosis única, o como 100 o 200 mg dos veces al día. Algunos pacientes pueden beneficiarse con una dosis total diaria de 400 mg.

Metabolizadores deficientes dependientes de la enzima CYP2C9: Se debe tener precaución cuando se administre celecoxib a pacientes con certeza o sospecha de metabolismo deficiente dependientes de la enzima CYP2C9, según su historia médica/experiencia con otros sustratos de CYP2C9. Considere iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis recomendada (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género y sección Propiedades farmacocinéticas / Metabolismo).

Pacientes ancianos: Generalmente no es necesario ajustar la dosis. Sin embargo, en pacientes de edad avanzada con peso menor a 50 kg se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja recomendada.

Método de administración

Para pacientes que tienen dificultad para tragar las cápsulas, el contenido de una cápsula de celecoxib se puede agregar a puré de manzana, papilla de arroz (avena de arroz), yogur o puré de plátano. Para esto, se debe vaciar cuidadosamente todo el contenido de la cápsula en una cucharita de puré de manzana, papilla de arroz, yogur o puré de plátano frío o a temperatura ambiente y se debe ingerir inmediatamente con un poco de agua. El contenido esparcido de la cápsula sobre el puré de manzana, papilla de arroz o yogur es estable hasta por 6 horas bajo refrigeración (2-8 °C). El contenido esparcido de la cápsula sobre puré de plátano no se debe guardar en refrigeración y debe ingerirse inmediatamente.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A). En pacientes con artritis o dolor que tengan daño hepático moderado (Child-Pugh Clase B) se recomienda iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis recomendada de celecoxib. Los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C) no han sido estudiados (ver sección Precauciones generales- Efectos hepáticos).

Insuficiencia renal: No se requiere de ajuste de dosis en pacientes con daño renal leve o moderado. No hay experiencia clínica en pacientes con daño renal severo (ver sección Precauciones generales - Efectos renales).

Coadministración con fluconazol: Celecoxib debe iniciarse con la mitad de la dosis recomendada en pacientes que reciben fluconazol, un inhibidor de CYP2C9. Se aconseja precaución cuando se coadministra celecoxib con otros inhibidores de CYP2C9 (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La experiencia clínica con sobredosis es limitada. Se han administrado dosis únicas de hasta 1200 mg y dosis múltiples de hasta 1200 mg dos veces al día, en sujetos sanos sin que se presentaran acontecimientos adversos clínicamente significativos. Cuando haya sospecha de sobredosis, se deberá proporcionar atención médica de soporte adecuada. Es poco probable que la diálisis sea un método eficaz para eliminar el fármaco debido al alto porcentaje de unión a proteínas del fármaco.

15. PRESENTACIONES

Caja con 20 cápsulas de 100 mg.

Caja con 10 o 20 o 30 cápsulas de 200 mg.

Caja de cartón con 1 cápsula de 400 mg y 5 cápsulas de 200 mg (presentación indicada para el tratamiento de la dismenorrea primaria).

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30 °C.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para profesionales de la salud.

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

No se use durante el embarazo y lactancia ni en menores de 18 años.

Este medicamento contiene colorante Azul No. 1 que puede producir reacciones alérgicas (para la presentación con 400 mg).

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer S.A de C.V

Km. 63 Carretera México Toluca,

Zona Industrial, C.P. 50140,

Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 031M99 SSA IV

®Marca Registrada

Clave de IPP: 203300415D0029

Fecha de aprobación: 17 de noviembre de 2021

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	14-ENE-2020
PCO que revisó:	Ana Lucia Salazar Duarte
Fecha de revisión:	23-Ene-2020
Médico que revisó :	Andrea Del Bosque
Fecha de revisión:	20-ENE-2020
Referencia:	CDS 20 01/NOV/19
Motivo y descripción del cambio:	Actualización en los rubros 7. Precauciones Generales

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Celebrex®
Celecoxib
Cápsulas
100 mg, 200 mg y 400 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Celebrex®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Celecoxib.

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsula

Cada cápsula contiene:

<i>Celecoxib</i>	100 mg	200 mg	400 mg
Excipiente cbp	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento sintomático de la osteoartritis (OA) y artritis reumatoide (AR).
Tratamiento de signos y síntomas de la espondilitis anquilosante (EA).
Manejo del dolor agudo.
Tratamiento de la dismenorrea primaria.
Manejo del dolor de espalda baja.

5. CONTRAINDICACIONES

Celecoxib está contraindicado en:

- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al celecoxib o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las sulfonamidas.
- Pacientes que hayan padecido asma, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetilsalicílico (AAS [aspirina]) u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluyendo a otros inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2).
- Tratamiento del dolor perioperatorio de cirugía de colocación de puente coronario (CABG por sus siglas en inglés) (ver sección Precauciones generales).
- Menores de 18 años.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Efectos cardiovasculares

Utilizar con precaución en pacientes con riesgo cardiovascular demostrado.

Eventos Cardiovasculares Trombóticos: El celecoxib puede elevar el riesgo de eventos trombóticos CV graves, infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular, los cuales pueden ser mortales. Todos los AINE pueden tener un riesgo similar. Este riesgo puede aumentar con la dosis y la duración del uso. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos pacientes con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad CV o factores de riesgo

CV pueden estar en mayor riesgo en términos de incidencia absoluta, debido a su tasa de referencia incrementada. Para minimizar el riesgo potencial de eventos CV adversos en pacientes tratados con celecoxib, la dosis efectiva más baja debe ser usada por el menor tiempo posible. Los médicos y los pacientes deben permanecer alerta al desarrollo de tales acontecimientos, aún en ausencia de síntomas CV previos. Los pacientes deben ser informados sobre los signos y síntomas de toxicidad CV seria y de los pasos a seguir si ésta ocurre (ver sección PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS). En pacientes que toman medicamentos antiplaquetarios, éstos se deben tomar 2 horas antes que el celecoxib.

En dos grandes estudios clínicos, controlados, de un AINE selectivo tipo COX-2 para el tratamiento del dolor en los primeros 10 a 14 días después de un procedimiento CABG se encontró una alta incidencia de infarto de miocardio y apoplejía (ver sección CONTRAINDICACIONES).

El celecoxib no es un sustituto del ácido acetilsalicílico para la profilaxis CV tromboembólica debido a la ausencia de efecto sobre la función plaquetaria. Debido a que celecoxib no inhibe la agregación plaquetaria, las terapias antiagregantes (p. ej. ácido acetilsalicílico) no deben ser suspendidas.

Hipertensión: Como todos los AINE, el celecoxib puede desencadenar el inicio de hipertensión o la agravación de hipertensión preexistente, cualquiera de las cuales puede contribuir al aumento en la incidencia de eventos CV. Los AINE, incluido el celecoxib, deben usarse con cuidado en pacientes con hipertensión. La presión sanguínea debe vigilarse de cerca al inicio del tratamiento con celecoxib y durante todo el curso terapéutico (ver sección Propiedades farmacodinámicas – Estudios clínicos – Subestudio ABPM).

Retención de líquidos y edema: Como con otros fármacos conocidos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, en algunos pacientes que toman celecoxib se ha observado retención de líquidos y edema. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o hipertensión preexistente deben monitorearse de cerca. El celecoxib debe administrarse con precaución en pacientes con función cardíaca comprometida, edema preexistente u otras condiciones que predispongan a, o que empeoren por, retención de fluidos, incluyendo aquellos que toman diuréticos o que de otra manera están en riesgo de hipovolemia.

Efectos gastrointestinales (GI)

Se han presentado perforaciones, úlceras o sangrados GI superiores e inferiores, en pacientes tratados con celecoxib. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar este tipo de complicaciones GI con AINE son los ancianos, los pacientes con enfermedad CV, los pacientes que usan simultáneamente glucocorticoides, medicamentos antiplaquetarios (tal como el acidoacetilsalicílico) u otros AINE, pacientes que beben alcohol, o pacientes con un historial de enfermedad GI activa o previa, tales como ulceración, sangrado gastrointestinal o proceso inflamatorio. La mayoría de los reportes espontáneos de eventos GI fatales han sido con pacientes geriátricos o pacientes débiles.

Efectos renales

Los AINE, incluido el celecoxib, pueden causar toxicidad renal. Los estudios clínicos con celecoxib han mostrado efectos renales similares a los observados con AINE comparativos. Los pacientes con mayor riesgo de toxicidad renal son aquellos con disfunción renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática y pacientes geriátricos. Estos pacientes deben vigilarse estrechamente cuando reciben tratamiento con celecoxib.

Se debe tener precaución cuando se inicie el tratamiento en pacientes con deshidratación. Es aconsejable rehidratar a los pacientes primero y después de iniciar la terapia con celecoxib.

Enfermedad renal avanzada: La función renal debe monitorearse de cerca en pacientes con enfermedad renal avanzada a quienes se les administra celecoxib (ver sección Dosis y vía de administración).

Reacciones anafilactoides

Al igual que con los AINE en general, se han presentado reacciones anafilactoides en pacientes expuestos a celecoxib (ver sección Contraindicaciones).

Reacciones cutáneas graves

Las reacciones graves de la piel, algunas de ellas fatales, incluyendo reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, han sido reportadas muy raramente en asociación con el uso de celecoxib. Los pacientes parecen estar en un alto riesgo para estos eventos en el curso temprano de la terapia: El inicio del evento ocurre en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. El celecoxib debe suspenderse ante la aparición de exantema cutáneo, lesiones en la mucosa, o de cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Efectos hepáticos

Los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C) no han sido estudiados. No se recomienda el uso de celecoxib en pacientes con insuficiencia hepática severa. El celecoxib debe usarse con precaución cuando se trate a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), e iniciarse a la mitad de la dosis recomendada (ver sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Rara vez se han reportado casos de reacciones hepáticas graves, incluyendo hepatitis fulminante (algunos con resultados fatales), necrosis hepática e insuficiencia hepática (algunos con resultado fatal o con la necesidad de un trasplante de hígado) con el uso de celecoxib.

Un paciente con signos y/o síntomas de disfunción hepática, o en quien ha presentado una prueba de función hepática anormal, debe monitorearse cuidadosamente en busca de evidencia del desarrollo de una reacción hepática más severa mientras está en terapia con celecoxib.

Uso con anticoagulantes orales

El uso concomitante de AINE con anticoagulantes orales incrementa el riesgo de sangrado y deben ser administrados con precaución. Los anticoagulantes orales incluyen warfarina/tipo cumarina y nuevos anticoagulantes orales (por ejemplo, apixabán, dabigatrán y rivaroxabán). En pacientes con terapia concurrente de warfarina o agentes similares, se han reportado eventos de sangrado serios, algunos de éstos mortales. Debido a que se ha reportado incremento en los tiempos de protrombina (INR), se debe monitorear la actividad anticoagulante/INR en pacientes que toman anticoagulantes como warfarina/tipo cumarina después de iniciar el tratamiento con celecoxib o al cambiar la dosis (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

General

Al reducir la inflamación, el celecoxib puede disminuir la utilidad de los signos diagnóstico, tales como fiebre, en la detección de infecciones.

Debe evitarse el uso concomitante de celecoxib y un AINE distinto al ácido acetilsalicílico.

Inhibición del CYP 2D6

Celecoxib ha mostrado ser un inhibidor moderadamente potente del CYP2D6. Para fármacos que son metabolizados por el CYP2D6 puede ser necesaria una reducción de la dosis durante el inicio del tratamiento con celecoxib o un incremento de la dosis hacia el término del tratamiento con celecoxib (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Efectos sobre la capacidad para manejar y usar maquinaria

No se han estudiado los efectos de celecoxib sobre la capacidad para manejar y usar maquinaria, pero de acuerdo con sus propiedades farmacodinámicas y su perfil general de seguridad, es improbable que tenga algún efecto.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Uso durante el embarazo

No hay estudios en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad). Se desconoce la relevancia de estos datos para los humanos.

El celecoxib, al igual que otros medicamentos inhibe la síntesis de prostaglandinas, puede ocasionar inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterioso, por lo que debe evitarse su administración durante el tercer trimestre del embarazo.

Celecoxib sólo deberá utilizarse durante el embarazo si a criterio del médico, el beneficio potencial para la madre es mayor que el riesgo para el feto.

La inhibición de la síntesis de prostaglandina podría afectar negativamente el embarazo. Los datos derivados de estudios epidemiológicos sugieren un aumento de riesgo de aborto espontáneo luego del uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandina en las etapas iniciales del embarazo. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandina ha demostrado generar el aumento de las pérdidas antes y después de la implantación.

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

Uso durante la lactancia

Los estudios en ratas demuestran que celecoxib es excretado en la leche en concentraciones similares a las del plasma. La administración de celecoxib a mujeres lactantes muestra transferencia muy baja del fármaco a la leche materna. Por la posibilidad de reacciones adversas en lactantes por el celecoxib, se debe tomar una decisión acerca de abandonar la lactancia o discontinuar el fármaco, tomando en cuenta el beneficio esperado del fármaco para la madre.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Experiencia en Estudios Clínicos

Las siguientes reacciones adversas medicamentosas (ADRs por sus siglas en inglés) mencionadas en la Tabla 11 fueron identificadas con incidencias mayores a 0.01% en el grupo de celecoxib y superiores a aquellas reportadas en el grupo de placebo durante 12 estudios clínicos controlados con placebo y/o productos activos con duración de hasta 12 semanas y dosis diarias de 100 mg a 800 mg en adultos.

Las frecuencias de las ADRs en la tabla 11 se actualizaron con base en una agrupación más reciente de datos de 89 estudios clínicos aleatorizados controlados que representan la exposición clínica en 38,102 pacientes que toman celecoxib. Las frecuencias se definen como: Muy común ($\geq 10\%$), común ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), poco común ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$), raro ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$), muy raro ($< 0.01\%$). Las ADRs en la tabla 11 se enlistan por sistema orgánico y se ordenan por frecuencia en orden descendente.

Tabla 11. Reacciones adversas medicamentosas (ADRs) en 12 estudios clínicos con placebo y/o principio activo, controlados y frecuencia de ADR de 89 estudios clínicos de dolor e inflamación aleatorizados, controlados con dosis diarias de 25 mg a 800 mg en poblaciones de adultos

Clase de sistema orgánico	Frecuencia	Reacción farmacológica adversa
Infecciones e infestaciones		
	Común	Bronquitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario
	Poco común	Faringitis, rinitis
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
	Poco común	Anemia
	Raro	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario		
	Poco común	Alergia agravada (hipersensibilidad)

Clase de sistema orgánico	Frecuencia	Reacción farmacológica adversa
Trastornos psiquiátricos		
	Común	Insomnio
	Poco común	Ansiedad
	Raro	Confusión (estado de confusión)
Trastornos del sistema nervioso		
	Común	Mareo
	Poco común	Hipertonía, somnolencia
Trastornos oculares		
	Poco común	Visión borrosa
Trastornos óticos y del laberinto		
	Poco común	Tinnitus
Trastornos cardíacos		
	Poco común	Palpitaciones
	Raro	Insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia, taquicardia
Trastornos vasculares		
	Común	Hipertensión (que incluye hipertensión agravada)
	Raro	Enrojecimiento
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
	Común	Tos
Trastornos gastrointestinales		
	Común	Vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia
	Poco común	Úlcera gástrica, trastorno dental
	Raro	Úlcera duodenal, ulceración esofágica, (úlceras esofágicas)
	Muy raro	Perforación intestinal, pancreatitis
Trastornos hepatobiliares		
	Poco común	Aumento de enzimas hepáticas (incluido aumento de alanina aminotransferasa y aumento de aspartato aminotransferasa)
Trastornos de piel y tejido subcutáneo		
	Común	Prurito (incluido prurito generalizado), exantema
	Poco común	Urticaria, equimosis
	Raro	Angioedema, alopecia
	Muy raro	Dermatitis bulosa
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
	Común	Edema periférico
	Poco común	Edema facial, enfermedad tipo influenza
Lesión, intoxicación y condiciones secundarias al procedimiento		
	Poco común	Lesión

Experiencia posterior a la comercialización

Las reacciones adversas identificadas por la experiencia posterior a la comercialización se proporcionan a continuación. Si bien se identificaron como reacciones en los informes posteriores a la comercialización, se consultaron los datos del estudio para estimar la frecuencia. Como se mencionó anteriormente, las frecuencias se basan en un agrupamiento de estudios que representan la exposición en más de 38,000 pacientes. Las frecuencias se definen como: Muy común ($\geq 10\%$), común ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), poco común ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$), raro ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$), muy raro ($< 0.01\%$), desconocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico: Muy raro: Anafilaxia (reacción anafiláctica).

Trastornos psiquiátricos: Raro: Alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso: Muy raro: Hemorragia cerebral, meningitis aséptica, ageusia, anosmia.

Trastornos oculares: Poco común: Conjuntivitis.

Trastornos vasculares: Muy raro: Vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos, mediastinales: Raro: Embolismo pulmonar, neumonitis.

Trastornos gastrointestinales: Raro: Hemorragia gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares: Raro: Hepatitis; muy raro: Insuficiencia hepática, hepatitis fulminante, necrosis hepática (ver sección *Precauciones generales-efectos hepáticos*), colestasis, hepatitis colestática, ictericia.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Raro: Reacción por fotosensibilidad; muy raro: Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS [por su sigla en inglés], pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP), dermatitis exfoliativa.

Trastornos renales y urinarios: Raro: Insuficiencia renal aguda (ver sección *Precauciones generales-efectos renales*), hiponatremia; muy raro: Nefritis tubulointersticial, síndrome nefrótico, glomerulonefritis de lesión mínima.

Trastornos mamarios y del sistema reproductor: Raro: Trastorno menstrual; desconocida: Infertilidad femenina (disminución de la fertilidad femenina) (ver sección *Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad*). †

Trastornos generales y del sitio de administración: Poco común: Dolor en el pecho.

† Las mujeres que desean quedar embarazadas quedan excluidas de todos los estudios, de este modo la consulta de la base de datos del estudio acerca de la frecuencia de este evento no era razonable.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

General

El metabolismo de celecoxib está mediado predominantemente por el citocromo P450 (CYP) 2C9 en el hígado. El celecoxib debe usarse con cuidado en los pacientes con certeza o sospecha de metabolismo deficiente por CYP2C9 con base en antecedentes o experiencias previas con otros sustratos de CYP2C9, ya que pueden alcanzar niveles plasmáticos más altos de lo normal por la menor depuración metabólica. Considere el inicio de tratamiento con la mitad de la dosis mas baja recomendada (ver secciones Dosis y vía de administración y Farmacocinética y Farmacodinamia).

La administración concomitante de celecoxib con inhibidores del CYP2C9 puede llevar a incrementos en las concentraciones plasmáticas de celecoxib. Por lo tanto, puede ser necesaria una reducción en la dosis de celecoxib cuando es coadministrado con inhibidores del CYP2C9.

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

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

Fármacos específicos

Interacción de celecoxib con warfarina o agentes similares: (Ver sección Precauciones generales - Uso con anticoagulantes orales).

Litio: En sujetos sanos, los niveles plasmáticos de litio aumentaron aproximadamente 17% en sujetos que reciben litio junto con celecoxib. Los pacientes con tratamiento de litio deben supervisarse de cerca cuando se inicie o se retire celecoxib.

Ácido acetilsalicílico: El celecoxib no interfiere con el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico a dosis bajas (ver sección Precauciones generales - Efectos GI). Debido a su falta de efectos sobre las plaquetas, el celecoxib no es un reemplazo del ácido acetilsalicílico en el tratamiento profiláctico de la enfermedad CV.

Antihipertensivos incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), antagonistas de la angiotensina II (también conocidos como bloqueadores del receptor de angiotensina, [ARBs]), diuréticos y beta bloqueadores: La inhibición de las prostaglandinas puede disminuir el efecto de los antihipertensivos incluyendo IECAs y/o ARBs, diuréticos y beta bloqueadores. Se debe considerar esta interacción en pacientes que toman celecoxib simultáneamente con IECAs y/o ARBs, diuréticos y beta bloqueadores.

En pacientes de edad avanzada, con reducción drástica de volumen (incluyendo los pacientes bajo terapia diurética), o con función renal comprometida, la administración concomitante de AINE, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, con inhibidores de ECA, antagonistas de la angiotensina II o diuréticos, puede resultar en el deterioro de la función renal, incluyendo posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos usualmente son reversibles. Por lo tanto, la administración concomitante de estos medicamentos se debe realizar con precaución. Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente y la necesidad clínica de monitorear la función renal debe ser evaluada al inicio del tratamiento concomitante y a partir de ese momento periódicamente.

Resultados del estudio de lisinopril: En un estudio clínico de 28 días en pacientes con hipertensión en etapa I y II controlada con lisinopril, la administración de 200 mg BID de celecoxib resultó en incrementos clínicamente no significativos en la presión sanguínea sistólica o diastólica diaria media determinada utilizando monitoreo ambulatorio de presión sanguínea por 24 horas cuando se comparó con el tratamiento con placebo. Entre los pacientes a los que se les coadministró con celecoxib 200 mg BID, 48% fueron considerados sin respuesta a lisinopril en la última visita clínica (definida ya sea como presión sanguínea diastólica >90 mmHg o presión sanguínea diastólica con un incremento >10% comparado con la línea base) comparado con 27% de pacientes a los que se les coadministró con placebo; esta diferencia fue estadísticamente significativa.

Ciclosporina: Debido a su efecto sobre las prostaglandinas renales, los AINE podrían incrementar el riesgo de nefrotoxicidad con ciclosporina.

Fluconazol y ketoconazol: La administración concomitante de fluconazol en dosis de 200 mg una vez al día resultó en un aumento de dos veces la concentración plasmática de celecoxib. Este aumento es debido a la inhibición del metabolismo de celecoxib vía CYP 2C9 por fluconazol. El celecoxib debe administrarse a la mitad de la dosis recomendada en pacientes que reciben fluconazol, inhibidor de CYP2C9 (ver sección Dosis y vía de administración). El Ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4, no mostró una inhibición clínicamente importante en el metabolismo de celecoxib.

Dextrometorfano y metoprolol: La administración concomitante de celecoxib 200 mg dos veces al día resulta en un incremento de 2.6 y 1.5 veces en las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano y metoprolol (sustratos de CYP2D6) respectivamente. Estos incrementos se deben a la inhibición de celecoxib sobre el metabolismo de los sustratos del CYP2D6 vía CYP2D6. Por lo tanto podría ser necesario reducir la dosis de fármacos como sustratos del CYP2D6 cuando se inicia el tratamiento con celecoxib o incrementarla cuando se termina el tratamiento con celecoxib. (Ver sección Precauciones generales – Uso con anticoagulantes orales).

Diuréticos: Los estudios clínicos han demostrado que los AINE, en algunos pacientes, pueden reducir el efecto natriurético de la furosemida y las tiazidas mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales.

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

Anticonceptivos orales: En un estudio de interacción, el celecoxib no tuvo efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de un prototipo combinado de anticonceptivo oral (1 mg de noretindrona / 0.035 mg de etinilestradiol).

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

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Los datos no clínicos de seguridad no revelaron efectos nocivos particulares para humanos basados en estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas, mutagenicidad o carcinogenicidad.

Celecoxib a dosis orales ≥ 150 mg/kg/día (aproximadamente dos veces la exposición en humanos a 200 mg dos veces al día medida por el ABC₀₋₂₄) ocasionó un aumento en la incidencia de defectos septo ventriculares, un evento raro y alteraciones fetales, como fusión de costillas, esternones fusionados y deformes cuando se trataron conejos durante toda la organogénesis. Se observó un aumento dependiente de la dosis en las hernias diafragmáticas cuando se administró celecoxib a ratas a dosis orales ≥ 30 mg/kg/día (aproximadamente seis veces la exposición en humanos en base al ABC₀₋₂₄ a 200 mg dos veces al día) durante toda la organogénesis. Estos efectos se esperan por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. En ratas, la exposición a celecoxib durante el desarrollo embrionario temprano, dio como resultado pérdidas pre-implantación y post-implantación y una supervivencia embrio/fetal reducida.

Toxicología animal

Se observó un incremento en la incidencia de hallazgos de base de espermatocitos con o sin cambios secundarios tales como hipospermia epididimal así como dilatación mínima a leve de los túbulos seminíferos en la rata joven. Estos hallazgos reproductivos, aunque aparentemente estaban relacionados con el tratamiento, no se incrementaron en cuanto a incidencia ni a severidad con la dosis y pueden indicar una exacerbación de una condición espontánea. No se observaron hallazgos reproductivos similares en estudios de perros jóvenes o adultos o en ratas adultas que recibieron celecoxib. Se desconoce la significancia clínica de esta observación.

Fertilidad

En función al mecanismo de acción, el uso de AINE, incluido el celecoxib, podría retrasar o evitar la ruptura de los folículos ováricos, lo cual se ha asociado con la infertilidad reversible en algunas mujeres. En mujeres que tienen dificultades para concebir o que son sometidas a una investigación de infertilidad, se debería considerar la discontinuación de los AINE, incluido celecoxib.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral.

Celecoxib cápsulas, a dosis de hasta 200 mg dos veces al día puede tomarse con o sin alimentos.

Los riesgos cardiovasculares (CV) de celecoxib pueden incrementarse con relación a la dosis y duración de la exposición, debe ser usada el menor tiempo posible y la dosis más baja por día.

Adultos

Tratamiento sintomático de la osteoartritis (OA): La dosis recomendada de celecoxib es 200 mg administrada como dosis única o 100 mg dos veces al día.

Tratamiento sintomático de la artritis reumatoide (AR): La dosis recomendada de celecoxib es 100 o 200 mg dos veces al día.

Tratamiento sintomático de la espondilitis anquilosante (EA): La dosis recomendada de celecoxib es 200 mg administrada como dosis única o 100 mg dos veces al día. Algunos pacientes quizá se beneficien con una dosis total diaria de 400 mg.

Tratamiento del dolor agudo: La dosis inicial recomendada es de 400 mg, seguida por una dosis adicional de 200 mg, si es necesario en el primer día. En los días subsecuentes, la dosis recomendada es de 200 mg dos veces al día, como sea necesario.

Tratamiento de la dismenorrea primaria: La dosis inicial recomendada es una dosis única de 400 mg, seguida por una dosis adicional de 200 mg después de 12 horas, si es necesario en el primer día. En el segundo y tercer día, la dosis recomendada es de 200 mg dos veces al día (cada 12 h). La presentación para este tratamiento contiene 1 cápsula de 400 mg y 5 cápsulas de 200 mg (ver sección Presentaciones).

La cápsula de 400 mg se identifica por una banda verde en el cuerpo con la inscripción “400” en color blanco y en la tapa una banda color verde con la inscripción “7767” en color blanco.

La cápsula de 200 mg se identifica por una banda dorada en el cuerpo con la inscripción “200” en color blanco y en la tapa una banda color dorada con la inscripción “7767” en color blanco.

Dolor de espalda baja (DEB): La dosis recomendada de celecoxib es 200 o 400 mg diariamente, administrada como 200 mg dosis única, o como 100 o 200 mg dos veces al día. Algunos pacientes pueden beneficiarse con una dosis total diaria de 400 mg.

Metabolizadores deficientes dependientes de la enzima CYP2C9: Se debe tener precaución cuando se administre celecoxib a pacientes con certeza o sospecha de metabolismo deficiente dependientes de la enzima CYP2C9, según su historia médica/experiencia con otros sustratos de CYP2C9. Considere iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis recomendada (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género y sección Propiedades farmacocinéticas / Metabolismo).

Pacientes ancianos: Generalmente no es necesario ajustar la dosis. Sin embargo, en pacientes de edad avanzada con peso menor a 50 kg se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja recomendada.

Método de administración

Para pacientes que tienen dificultad para tragar las cápsulas, el contenido de una cápsula de celecoxib se puede agregar a puré de manzana, papilla de arroz (avena de arroz), yogur o puré de plátano. Para esto, se debe vaciar cuidadosamente todo el contenido de la cápsula en una cucharita de puré de manzana, papilla de arroz, yogur o puré de plátano frío o a temperatura ambiente y se debe ingerir inmediatamente con un poco de agua. El contenido esparcido de la cápsula sobre el puré de manzana, papilla de arroz o yogur es estable hasta por 6 horas bajo refrigeración (2-8 °C). El contenido esparcido de la cápsula sobre puré de plátano no se debe guardar en refrigeración y debe ingerirse inmediatamente.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A). En pacientes con artritis o dolor que tengan daño hepático moderado (Child-Pugh Clase B) se recomienda iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis recomendada de celecoxib. Los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C) no han sido estudiados (ver sección Precauciones generales- Efectos hepáticos).

Insuficiencia renal: No se requiere de ajuste de dosis en pacientes con daño renal leve o moderado. No hay experiencia clínica en pacientes con daño renal severo (ver sección Precauciones generales - Efectos renales).

Coadministración con fluconazol: Celecoxib debe iniciarse con la mitad de la dosis recomendada en pacientes que reciben fluconazol, un inhibidor de CYP2C9. Se aconseja precaución cuando se coadministra celecoxib con otros inhibidores de CYP2C9 (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La experiencia clínica con sobredosis es limitada. Se han administrado dosis únicas de hasta 1200 mg y dosis múltiples de hasta 1200 mg dos veces al día, en sujetos sanos sin que se presentaran acontecimientos adversos clínicamente significativos. Cuando haya sospecha de sobredosis, se deberá

proporcionar atención médica de soporte adecuada. Es poco probable que la diálisis sea un método eficaz para eliminar el fármaco debido al alto porcentaje de unión a proteínas del fármaco.

13. PRESENTACIONES

Caja con 20 cápsulas de 100 mg.

Caja con 10 o 20 o 30 cápsulas de 200 mg.

Caja de cartón con 1 cápsula de 400 mg y 5 cápsulas de 200 mg (presentación indicada para el tratamiento de la dismenorrea primaria).

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para profesionales de la salud.

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

No se use durante el embarazo y lactancia ni en menores de 18 años.

Este medicamento contiene colorante Azul No. 1 que puede producir reacciones alérgicas (para la presentación con 400 mg).

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer S.A de C.V

Km. 63 Carretera México Toluca,

Zona Industrial, C.P. 50140,

Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 031M99 SSA IV

®Marca Registrada

Clave de IPP: 203300415D0029

Fecha de aprobación: 17de noviembre de 2021

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	14-ENE-2020
PCO que revisó:	Ana Lucia Salazar Duarte
Fecha de revisión:	23-Ene-2020
Médico que revisó :	Andrea Del Bosque
Fecha de revisión:	20-ENE-2020
Referencia:	CDS 20 01/NOV/19
Motivo y descripción del cambio:	Actualización en los rubros 7. Precauciones Generales