

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg

Celecoxib
Cápsulas de 200 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de 200 mg contiene:

Celecoxib.....200 mg

Excipientes **(c.s); Lactosa monohidrato, Lauril sulfato de sodio, Povidona, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Gelatina, Dióxido de titanio, Colorante FD&C Amarillo N° 6 (amarillo crepúsculo)** (~~Lactosa monohidratada, croscarmelosa sódica, povidona, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio, dióxido de titanio, colorante FD&C amarillo N° 5, colorante FD&C amarillo N°6 y gelatina~~) c.s.

VIA DE ADMINISTRACION**USO ORAL****USO ADULTO****CLASIFICACIÓN**

Antiinflamatorio no Esteroideo (AINEs)

Código ATC: M01AH01

Grupo terapéutico: Antiinflamatorios y antirreumáticos, no esteroideos. Coxibs

FARMACOLOGICA**- Farmacodinamia**

El mecanismo de acción del celecoxib se da mediante la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, principalmente por la inhibición de la enzima cicloxigenasa 2 (COX-2). En concentraciones terapéuticas en humanos, celecoxib no inhibe la cicloxigenasa 1 (COX-1). La COX-2 es inducida en respuesta a estímulos inflamatorios. Esto lleva a la síntesis y la acumulación de prostanoides inflamatorios, en particular la prostaglandina E2, causando inflamación, edema y dolor. El celecoxib actúa como un agente antiinflamatorio, analgésico y antipirético en modelos animales por el bloqueo de la producción de prostanoides inflamatorios mediante la inhibición del COX-2. En modelos animales de tumores de colon, celecoxib redujo la incidencia y la multiplicidad de los tumores.

Estudios *in vivo* y *ex vivo* muestran que celecoxib tiene afinidad muy baja por la enzima COX-1 de expresión constitutiva. Consecuentemente, en dosis terapéuticas, celecoxib no tiene efecto sobre prostanoides sintetizados por la activación del COX-1, por tanto, no interfiere en los procesos fisiológicos relacionados a la COX- 1 en los tejidos, particularmente en el estómago, intestino y plaquetas.

- Farmacocinética

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg

BIOEQUIVALENCIA. Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica

Absorción

La farmacocinética del celecoxib fue evaluada en aproximadamente 1.500 individuos. Cuando fue administrado en condiciones de ayuno, el celecoxib fue bien absorbido alcanzando concentraciones plasmáticas máximas después de aproximadamente 2-3 horas. La biodisponibilidad oral de las cápsulas es de cerca de 99% en relación con la administración en suspensión (forma farmacéutica oral de disponibilidad ideal). En condiciones de ayuno, tanto los niveles plasmáticos máximos (C_{max}) como las áreas bajo la curva (ABC) son casi proporcionales a la dosis de até 200 mg dos veces al día; en dosis más altas, ocurren aumentos menos proporcionales en la C_{max} y AUC.

Distribución

La tasa de ligación a las proteínas plasmáticas, que es independiente de la concentración, es de cerca de 97% en concentraciones plasmáticas terapéuticas y el celecoxib no se liga preferencialmente a los eritrocitos en la sangre.

Metabolismo

El metabolismo de celecoxib está mediado principalmente por la vía citocromo P450 2C9. Fueron identificados 3 metabolitos, inactivos como los inhibidores del COX-1 y COX-2, en el plasma humano: alcohol primario, el ácido carboxílico correspondiente y su glucurónido conjugado.

La actividad del citocromo P450 2C9 es reducida en individuos con polimorfismos genéticos que llevan a la actividad reducida del enzima, tales como aquellas homocigóticas para el polimorfismo CYP2C9*3.

En un estudio de farmacocinética de celecoxib 200 mg administrado una vez al día en voluntarios sanos, genotípicos como CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 o CYP2C9*3/*3, la media de C_{max} e AUC₀₋₂₄ de celecoxib en el 7º día fue de aproximadamente 4 veces y 7 veces, respectivamente, en individuos genotípicos como CYP2C9*3/*3 comparados con los otros genotipos. En tres estudios diferentes de dosis única, con la participación de un total de 5 individuos genotípicos como CYP2C9*3/*3, AUC₀₋₂₄ aumentada con dosis única en aproximadamente 3 veces comparado con los metabolizadores normales. Es estimado que la frecuencia del genotipo homocigoto *3/*3 es 0,3-1,0% entre los diferentes grupos étnicos.

El celecoxib debe ser administrado con cuidado a pacientes con deficiencia o sospecha de deficiencia de metabolizadores CYP2C9 basados en el historial previo/experiencia con otros substratos CYP2C9. Considerar el inicio de tratamiento con la mitad de la menor dosis recomendada (vea Dosificación e Interacciones Medicamentosas).

Excreción

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg

El celecoxib es eliminado predominantemente por metabolismo hepático, con menos de 1% del dosis excretada inalterada en la orina. Después de múltiples dosis, la vida media de eliminación es de 8 a 12 horas y el *clearance* es de aproximadamente 500 mL/min con administraciones múltiples, las condiciones del estado de equilibrio se alcanzan al 5^o día. La variación de los parámetros farmacocinéticos (ABC, C_{max} y vida media) entre individuos es del orden de 30%. El volumen medio de distribución es de aproximadamente 500 litros por 70 Kg en individuos jóvenes adultos saludables, indicando extensa distribución en todos los tejidos. Estudios preclínicos indican que el celecoxib atraviesa la barrera hematoencefálica

Efectos de los alimentos

La administración con alimentos (comida rica en grasas) retarda la absorción del celecoxib resultando en un T_{máx} de cerca de 4 horas y aumenta la biodisponibilidad en cerca de 20% (ver Dosificación).

En voluntarios adultos saludables, la exposición sistémica global (ABC) de celecoxib fue equivalente cuando el celecoxib fue administrado en cápsulas intactas o cápsulas abiertas cuyo contenido se mezcló con el puré de manzana. No hubo alteraciones significativas en el C_{max}, T_{máx} o T_{1/2} después de la administración del contenido de las cápsulas abiertas mezcladas con el puré de manzana.

Población especial

Tercera edad: En la población con edad >65 años, ocurre un aumento de 1,5 a 2 veces la media de C_{max} y de ABC para el celecoxib. Esta es una modificación predominantemente relacionada con el peso en vez de estar relacionada con la edad, los niveles de celecoxib quedando más altos en individuos de menor peso y, consecuentemente, más altos en la población de la tercera edad, que generalmente presenta peso medio inferior al peso medio de la población más joven. Por lo tanto, las mujeres de la tercera edad tienden a presentar concentraciones plasmáticas del fármaco más altas del que los hombres de la tercera edad. Generalmente no es necesario el ajuste de dosis. Sin embargo, para pacientes de la tercera edad con menos de 50 kg, debe introducirse el tratamiento con la menor dosis recomendada.

Raza: un metaanálisis de estudios farmacocinéticos sugirió que el ABC de celecoxib es aproximadamente 40% mayor en pacientes de la raza negra cuando se compara con pacientes de raza blanca. La causa y el significado clínico de ese hallazgo no se conocen.

Insuficiencia hepática: las concentraciones plasmáticas de celecoxib en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) no son significativamente diferentes a los controles pareados por sexo y edad. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh) La concentración plasmática de celecoxib es cerca de 2 veces la del grupo control (vea Dosificación)

Insuficiencia renal: La farmacocinética del celecoxib en individuos de la tercera edad con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg

reducción del ritmo de filtración glomerular (RFG) relacionada con la edad (RFG medio > 65 mL/min/1,73 m²) y en pacientes con insuficiencia renal crónica estable (RFG entre 35 y 60 mL/min/1,73 m²) fue comparable con la de individuos con función renal normal. No se descubrió la relación significativa entre creatinina sérica (o *clearance* de creatinina) y *clearance* de celecoxib. En insuficiencia renal grave, no se espera una alteración del *clearance* de celecoxib ya que la principal vía de eliminación es hepática para metabolitos inactivos.

Efectos renales: El papel de las enzimas COX-1 y COX-2 en la fisiología renal aún no se conoce plenamente. El celecoxib reduce la excreción urinaria de PGE₂ y del 6-ceto-PGF_{1α} (un metabolito del prostaciclina), pero no altera el nivel sérico de tromboxano B₂ (TXB₂), y la excreción urinaria de 11-deidro-TXB₂, un metabolito del tromboxano inalterado (ambos resultantes del actividad del COX-1). Estudios específicos demostraron que celecoxib no produce disminución del ritmo de filtración glomerular en personas de la tercera edad o en pacientes con insuficiencia renal crónica. Estos estudios también demostraron reducciones transitorias en la excreción fraccionada de sodio. En los estudios conducidos en pacientes con artritis, una incidencia comparable de edema periférico fue observada en relación a la verificada con inhibidores inespecíficos del COX (que también presentan actividad inhibitoria del COX- 2). Esto fue más frecuente en pacientes que recibían terapia diurética concomitante. Sin embargo, no se observaron aumentos de las incidencias de hipertensión e insuficiencia cardíaca y el edema periférico fue leve y autolimitante.

Datos de Seguridad Preclínica

Datos de seguridad no -clínicos revelaron la ausencia de riesgo especial para humanos con base en los estudios convencionales de toxicidad de dosis repetida, mutabilidad o cancerigenocidad.

El celecoxib en dosis orales ≥150 mg/Kg/día (aproximadamente 2 veces la dosis de exposición humana en 200 mg dos veces al día, medido por ABC0-24), causó un aumento del incidencia de defectos del septo ventricular, un evento raro, y alteraciones fetales, tales como costillas hundidas, esternón hundido y esternón deforme cuando se trataron conejos durante toda la organogénesis. Se observó un aumento dosis-dependiente en la hernia diafragmática cuando los ratones recibieron celecoxib en dosis orales ≥30 mg/Kg/día (aproximadamente 6 veces la dosis de exposición humana con base en la ABC0-24 en 200 mg dos veces al día) durante toda la organogénesis. Estos efectos son esperados con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. En ratones, la exposición al celecoxib durante el desarrollo embrionario inicial resultó en pérdidas preimplantación y posimplantación, y redujo la sobrevivencia embrionaria/fetal.

Toxicología

En ratones jóvenes se ha encontrado un aumento en la incidencia de hallazgos experimentales de espermatocle con o sin alteraciones secundarias, así como hipoespermia epididimal mínima, así como insignificante dilatación de los túbulos seminíferos. Estos hallazgos reproductivos aparentemente relacionados con el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg

tratamiento, no aumentaron la incidencia o severidad con la dosis, y pueden indicar una exacerbación de una condición espontánea. No se observaron hallazgos reproductivos similares en estudios con cachorros jóvenes y adultos o en ratones adultos tratados con celecoxib. La relevancia clínica de esta observación es desconocida.

INDICACIONES

Este medicamento está indicado para el tratamiento de ~~las señales y~~ los síntomas del osteoartritis (OA) y de artritis reumatoide (AR); alivio de ~~las señales~~ los signos y síntomas del espondilitis anquilosante (EA); ~~alivio~~ manejo del dolor ~~agudo (principalmente en el posoperatorio de cirugía ortopédica o dental y en afecciones musculoesqueléticas),~~ alivio de los síntomas del y tratamiento de la dismenorrea primaria y del lumbalgia (vea ~~Características Farmacológicas y Advertencias y Precauciones~~).

DOSIFICACIÓN

El celecoxib en las dosis de hasta 200 mg dos veces al día puede ser administrado con o sin alimentos.

Ya que los riesgos cardiovasculares de celecoxib pueden aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, se debe usar la menor dosis diaria eficaz durante el menor período posible.

Uso en Adultos:

Uso para el tratamiento de dolor agudo:

~~Analgesia aguda (posoperatorio y enfermedades osteomusculares, tales como, lumbalgia, entorsis, por ejemplo): la dosis recomendada de celecoxib es de 400 mg, inicialmente, seguidos de una dosis de 200 mg por vía oral, después de 12 horas si es necesario, en el primer día del tratamiento. En los días siguientes, administrar 200 mg dos veces al día, según lo requerido. En los estudios de eficacia y seguridad en esas indicaciones la medicación fue utilizada por hasta 15 días.~~

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

Tratamiento de la dismenorrea primaria: la dosis recomendada de celecoxib es de 400 mg, inicialmente, seguidos de una dosis de 200 mg, ~~después de 12 horas~~ si fuese necesario, por vía oral, en el primer día del tratamiento. Durante los días siguientes, la dosis recomendada es de 200 mg dos veces al día, según lo requerido, ~~que generalmente son 3 días.~~

PRIMER DÍA DE TRATAMIENTO	DIAS SIGUIENTES
--------------------------------------	------------------------

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg

400 mg (2 cápsulas de 200 mg) + 200 mg (Según lo requerido)	200 mg dos veces al día (Según lo requerido)
--	---

~~Uso para el tratamiento de dolor crónico: Todo antiinflamatorio debe ser usado en la menor dosis diaria eficaz durante el menor período posible, inclusive en el manejo de enfermedades crónicas. El tiempo adecuado debe ser a criterio médico.~~

Tratamiento Sintomático de la Osteoartritis (OA): La dosis recomendada de celecoxib es de 200 mg administrado en dosis única por vía oral o 100 mg dos veces al día.

Tratamiento Sintomático del Artritis Reumatoide (AR): La dosis recomendada de celecoxib es de 100 o 200 mg dos veces al día por vía oral.

Espondilitis anquilosante (EA): La dosis recomendada de celecoxib es de 200 mg en dosis única por vía oral o 100 mg dos veces al día. ~~Algunos pacientes presentaron beneficios con una dosis diaria total de 400 mg.~~ Si no observa mejoría después de 6 semanas, se puede administrar una dosis de 400 mg al día [51,52]. Si tampoco se observa mejoría con esta dosis, después de 6 semanas, debe buscarse un tratamiento alternativo.

Deficiencia de metabolizadores CYP2C9 (metabolizadores lentos): celecoxib debe ser administrado con cautela a pacientes con deficiencia o sospecha de deficiencia de metabolizadores CYP2C9 basado en la historia previa/experiencia con otros sustratos CYP2C9. En estos pacientes, dosis de 400 mg dos veces al día pueden resultar en la exposición a dosis de celecoxib que son más altas que aquellas para las cuales la seguridad ha sido estudiada del riesgo de presentar reacciones adversas dosis-dependientes Considerar el inicio de tratamiento con la mitad de la ~~menor~~ dosis recomendada (vea Interacciones Medicamentosas y Características Farmacológicas - Propiedades Farmacocinéticas - Metabolismo).

~~**Lumbalgia:** La dosis recomendada de celecoxib es de 200 mg o 400 mg diarios, administrados como dosis única de 200 mg, o dos veces al día. Algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis diarias totales de 400 mg.~~

Uso en personas de la tercera edad

Generalmente, no hay necesidad de ajustar la dosis. Sin embargo, en pacientes de la tercera edad que pesan menos de 50 Kg es aconsejable iniciar la terapia con la menor dosis recomendada.

Insuficiencia Hepática

No hay necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child Pugh).

Iniciar celecoxib con la menor dosis recomendada en pacientes con artritis o dolor con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child Pugh).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg

No se estudiaron pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child Pugh) (ver el ítem 5. Advertencias y Precauciones – Efectos hepáticos). ~~El uso de celecoxib en pacientes con insuficiencia grave no es recomendado (vea Advertencias y Precauciones – Efectos hepáticos).~~

Insuficiencia Renal

~~No hay necesidad de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.~~ **Se dispone de información limitada en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, por lo que estos pacientes deben ser tratados con precaución.** No existe experiencia clínica en pacientes con compromiso renal grave (vea Advertencias y Precauciones – Efectos renales).

Coadministración con fluconazol

El celecoxib debe ser administrado con la menor dosis recomendada a pacientes bajo tratamiento con fluconazol, un inhibidor del CYP2C9. Se debe tener cautela cuando otros inhibidores del CYP2C9 son coadministrados con celecoxib (vea Interacciones Medicamentosas).

Uso en Pacientes Pediátricos

El celecoxib no fue estudiado en pacientes menores de 18 años de edad. **No está indicado su uso en estos pacientes.**

Este medicamento no debe ser partido, abierto o masticado.

RESULTADOS DE EFICACIA

Estudios Clínicos Osteoartritis (OA)

~~El celecoxib demostró una reducción significativa en el dolor articular en comparación con el placebo. El celecoxib fue evaluado para el tratamiento de las señales y síntomas de la osteoartritis de la rodilla y el coxofemoral en aproximadamente 4.200 pacientes de estudios clínicos controlados por placebo y por agente activo con hasta 12 semanas de duración. En pacientes con osteoartritis, el tratamiento con celecoxib 100 mg dos veces al día los 200 mg en una dosis única diaria resultó en mejora del índice de osteoartritis de WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities), un índice compuesto de dolor, rigidez, y medidas funcionales en osteoartritis. En tres estudios de 12 semanas de duración en osteoartritis acompañada de dolor y enrojecimiento, las dosis de celecoxib de 100 mg dos veces al día o 200 mg dos veces al día proporcionaron reducción significativa del dolor dentro de 24-48 horas después del inicio de la administración. En dosis de 100 mg dos veces al día o 200 mg dos veces al día, la eficacia del celecoxib mostró ser semejante a la del naproxeno 500 mg dos veces al día. Dosis de 200 mg dos veces al día no proporcionaron beneficio adicional encima del observado con 100 mg dos veces al día. Una dosis diaria total de 200 mg mostró ser igualmente eficaz que sea administrada como 100 mg dos veces al día o como 200 mg en~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg

~~dosis única diaria.~~

~~Se logró un alivio similar y significativo del dolor con celecoxib 100 mg o 200 mg dos veces al día y naproxeno 500 mg dos veces al día en un ensayo de 12 semanas, controlado con placebo, de fase III. Se logró un alivio similar y significativo del dolor con celecoxib 100 mg o 200 mg dos veces al día y naproxeno 500 mg dos veces al día en 1.003 pacientes con osteoartritis de la rodilla. Además de aliviar del dolor, hubo mejoría significativa en el funcionamiento físico y rigidez articular.~~

Artritis Reumatoide (AR)

~~El celecoxib demostró una reducción significativa en la sensibilidad/ dolor articular y en la hinchazón articular en comparación con el placebo. El celecoxib fue evaluado para el tratamiento de las señales y síntomas de artritis reumatoide en aproximadamente 2.100 pacientes en estudios clínicos controlados por placebo y por agente activo con hasta 24 semanas de duración. El celecoxib mostró ser superior al placebo en estos estudios, cuando se utilizó el Índice de Respuesta del American College of Rheumatology 20 (ACR20), un índice compuesto de medidas clínicas, de laboratorio y funcionales de la artritis reumatoide. Las dosis de celecoxib 100 mg dos veces al día y 200 mg dos veces al día presentaron eficacia semejante y ambas fueron comparables a la eficacia del naproxeno 500 mg dos veces al día.~~

~~Aunque el celecoxib en las dosis de 100 mg dos veces al día y 200 mg dos veces al día haya proporcionado eficacia global semejante, algunos pacientes obtuvieron beneficio adicional con la dosis de 200 mg dos veces al día. Dosis de 400 mg dos veces al día no proporcionaron beneficio adicional por encima del observado con 100 mg 200 mg dos veces al día.~~

~~El celecoxib fue igualmente eficaz como el naproxeno y superior al placebo en la superación de señales y síntomas de la artritis reumatoide en un estudio multicéntrico, doble ciego (n=1.149). El celecoxib 100 mg dos veces al día, 200 mg dos veces al día, 400 mg dos veces al día y naproxeno 500 mg dos veces al día fueron igualmente eficaces y superiores al placebo en la superación de señales y síntomas de la artritis reumatoide. El celecoxib, en todas las dosis, fue más seguro del que el naproxeno en el que dice respecto a la ocurrencia de úlceras gastrointestinales.~~

Analgesia en dolor agudo, incluyendo Dismenorrea Primaria

~~En modelos de analgesia aguda de dolor postquirúrgico oral, ortopédico y dismenorrea primaria, el celecoxib alivió el dolor clasificado por los pacientes como moderado a grave. Dosis únicas de celecoxib proporcionaron alivio del dolor dentro de un período de 60 minutos (vea Dosificación).~~

Postquirúrgico

~~En una revisión sistemática de 10 estudios aleatorizados (9 dentales, 1 ortopédica; n=1.785 pacientes), significativamente más pacientes tratados con una dosis única~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg

~~postquirúrgica de celecoxib 400 mg alcanzaron por lo menos 50% de alivio del dolor en 4 a 6 horas (43%) en comparación al celecoxib 200 mg (34%) o placebo (4,7%). La necesidad para la medicación de rescate fue reducida en ambos grupos de celecoxib (400 mg: 63%; 200 mg: 74%; placebo: 91%)~~

~~Dolor agudo en lesión de tejidos blandos~~

~~Los resultados de estudios demostraron que celecoxib (dosis de ataque de 400 mg seguida de 200 mg dos veces por día) fue tan eficaz como los AINEs no selectivos en el tratamiento de dolor agudo. Usando medidas de eficacia normalizadas, los grupos de tratamiento de los pacientes demostraron una reducción clínicamente significativa en el dolor inicial y un rápido retorno a la función normal.~~

~~Espondilitis Anquilosante (EA)~~

~~Celecoxib fue evaluado en pacientes con espondilitis anquilosante en dos estudios clínicos controlados por placebo y por agente activo con 6 y 12 semanas de duración.~~

~~El celecoxib en dosis de 100 mg dos veces al día, 200 mg en dosis única diaria y 400 mg en dosis única diaria mostró ser estadísticamente superior al placebo en estos estudios para las tres medidas de eficacia primaria que evalúan la intensidad de dolor global (Escala Visual Analógica), actividad de la enfermedad global (Escala Visual Analógica) y comprometimiento funcional (Índice Funcional de Espondilitis Anquilosante de Bath). En el estudio de 12 semanas, no hubo diferencia en el nivel de mejoría entre las dosis de 200 mg y 400 mg de celecoxib en una comparación de alteración media en relación al basal, sin embargo hubo un mayor porcentaje de pacientes que respondieron al celecoxib 400 mg (53%) que al celecoxib 200 mg (44%), utilizando la Evaluación de los criterios de respuesta de Espondilitis Anquilosante (ASAS 20). La ASAS 20 define respuesta de un paciente al tratamiento con mejoría en relación al valor de base de por lo menos 20% y mejoría absoluta de por lo menos 10 mm, en una escala de 0 a 100 mm, en por lo menos, tres de cuatro de los siguientes dominios: evaluación global del paciente, dolor, Índice Funcional de Espondilitis Anquilosante de Bath e inflamación. El análisis de respuesta también demostró ausencia de alteración en las tasas de respuesta en períodos superiores a 6 semanas.~~

~~El celecoxib redujo significativamente el dolor y la incapacidad funcional asociada a la espondilitis anquilosante en comparación con el placebo, sin diferencia en la eficacia en comparación al ketoprofeno, en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de 6 semanas.~~

~~Estudios en Dismenorrea~~

~~Se realizaron dos estudios para evaluar la eficacia del celecoxib en dismenorrea, ambos aleatorios, doble ciegos, con 3 brazos cruzados, que compararon celecoxib (n=253) naproxeno (n=251) y placebo (n=256).~~

~~En los dos estudios las pacientes recibieron la dosis inicial del medicación definida aleatoriamente (celecoxib 400 mg, naproxeno 550 mg o placebo) en el primer día del ciclo~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg

~~menstrual y, si era necesario, dosis de las mismas medicaciones (celecoxib 200 mg, naproxeno 550 mg y placebo) eran repetidas cada 12 horas durante 3 días.~~

~~En todas las medidas de eficacia utilizadas (tiempo hasta el alivio del dolor, reducción de la intensidad del dolor en las 8 y 12 horas después de la dosis inicial; mantenimiento de la intensidad de la analgesia durante los 3 días de tratamiento cuando fuese necesario y el uso de medicación analgésica de rescate) celecoxib y naproxeno fueron estadísticamente superiores al placebo ($p < 0,001$). La evaluación del paciente en relación la eficacia del tratamiento también fue superior ($p < 0,01$) en los brazos en los que se usaron los medicamentos activos.~~

~~En estos dos estudios diseñados de forma idéntica en mujeres con edades entre 18 a 44 años, el celecoxib 400 mg (seguido de 200 mg cada 12h) fue más eficaz, al medirse utilizando las escalas de dolor, en el tratamiento de la dismenorrea primaria en comparación con placebo. En cada estudio, las escalas de medida de eficacia primaria fueron significativamente mejores con celecoxib y naproxeno en comparación con el placebo. Tanto celecoxib como naproxeno fueron bien tolerados y aliviaron el dolor menstrual dentro de 1 hora después de la administración.~~

Lumbalgia

~~El celecoxib fue utilizado para tratar pacientes que presentaban lumbalgia no neuropática preexistente con duración de ≥ 12 semanas. En la siguiente tabla se presentan los resultados de eficacia de 5 estudios clínicos utilizando la Escala de Evaluación del Intensidad del dolor del Paciente (escala visual analógica de 100 mm), a partir de la línea de base al final del tratamiento:~~

~~Escala de Evaluación de la Intensidad del dolor del Paciente en Estudio Clínico de Lumbalgia~~

Estudio ID (Duración) Tratamiento (DDT)	N	Línea de Base Intensidad del dolor^c	Alteración en la Intensidad del dolor^c	Valor de p para Diferencia del Tratamiento^c
Estudio 244 (12 semanas)^a Placebo	477	7 6, 6	- 30 1	- -
celecoxib 200 mg	483	7 3, 6	- 35 9	0,0 503
Estudio 245 (12 semanas)^a Placebo	494	7 5, 7	- 26 2	- -
celecoxib 200 mg	483	7 2, 8	- 32 2	0,0 427
Estudio 1165 (6 semanas)^b				

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg

celecoxib 400 mg	402	6 5, 5 6, 6, 4	- 34 76 - 30 4	0,0 08 - -
tramadol 200 mg	389			
Estudio 1338 (6 semanas)^b	386	6 5, 9 6 6, 6	- 34 78 - 34 4	0,5 95 - -
celecoxib 400 mg				
tramadol 200 mg	385			
Estudio 1174 (4 semanas)	410	6 5, 4 6 5, 9 6	- 26 72 - 34 7 - 29 3	- ≤0,001 No Evaluado
Placebo				
celecoxib 400 mg	410			
loxoprofeno 180 mg	407			

~~N = Número de pacientes ofreciendo datos en la línea de base y final del tratamiento. DDT = dosis diaria total.~~

~~Escala de Evaluación de la Intensidad del dolor del Paciente: medida de eficacia comprimaria en esos estudios, junto con la Evaluación Global del Paciente con Lumbalgia (diferencias significativas en el tratamiento favorecieron celecoxib sobre el placebo en los Estudios 244 y 245) y el Cuestionario Roland Morris de Incapacidad (diferencia significativa en el tratamiento favoreció celecoxib sobre el placebo en el Estudio 244).~~

~~La medida de eficacia primaria en estos estudios fue el porcentaje de pacientes que apreciaron un mínimo de 30% de mejora en la Escala de Evaluación Numérica del dolor, ya que los resultados en ambos estudios mostraron superioridad estadística de celecoxib sobre el tramadol.~~

~~^aBasado en el Método de Mínimos Cuadrados de modelos de Análisis de Covariancia, con alteraciones en la intensidad del dolor calculadas por sustracción del valor en la línea de base pelo valor del fin del tratamiento; los valores de *p* fueron calculados basados en las diferencias del Método de Mínimos Cuadrados entre los grupos de tratamiento.~~

Lumbalgia aguda

~~El celecoxib proporciona alivio eficaz para la lumbalgia aguda y es tan eficaz como el diclofenaco con menor incidencia de eventos adversos gastrointestinales.~~

Lumbalgia crónica

~~Dos estudios de 6 semanas compararon la eficacia analgésica, tolerabilidad y seguridad de celecoxib 200 mg dos veces por día y un opioide, el clorhidrato de tramadol 50 mg~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg

~~cuatro veces al día en individuos con lumbalgia crónica. En general, el celecoxib fue más eficaz que el tratamiento con tramadol para lumbalgia crónica con menos eventos adversos reportados.~~ Información Adicional de Estudios Clínicos.

~~Estudios Endoscópicos~~

~~Se realizaron evaluaciones endoscópicas del tracto gastrointestinal en más de 4.500 pacientes con artritis que fueron admitidos en 5 estudios aleatorios y controlados de 12-24 semanas de duración que utilizaron agentes comparativos activos, 2 de los cuales también incluyeron controles con placebo. No hubo relación consistente entre la incidencia de úlceras gastroduodenales y la dosis de celecoxib dentro del intervalo estudiado.~~

~~La Tabla 1 resume la incidencia de úlceras endoscópicas en dos estudios de 12 semanas de duración que admitieron pacientes cuyas endoscopias basales revelaron inexistencia de úlceras.~~

~~Tabla 1 Incidencia de Úlceras Gastroduodenales de los Estudios Endoscópicos en 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	5,0% (13/221)	2,7% (6/210)
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 versus todos los otros tratamientos~~

~~La Tabla 2 resume los datos de dos estudios de 12 semanas que incluyeron pacientes cuyas endoscopias basales revelaron ausencia de úlceras. Los pacientes fueron sometidos a intervalos entre las endoscopias cada 4 semanas para proveer informaciones sobre el riesgo de úlcera en función del tiempo.~~

~~Tabla 2 Incidencia de Úlceras Gastroduodenales en Estudios de Endoscopias seriadas en 3 meses en Pacientes con Osteoartritis y Artritis Reumatoide~~

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg

ibuprofeno 800 mg tres veces al día	43,0% (42/323)	6,2% (15/241)	9,6% (21/219)	23,3% (78/334)
--	--------------------------	-------------------------	-------------------------	--------------------------

~~*p < 0,05 celecoxib versus naproxeno con base en los intervalos y análisis acumulativos~~

~~p < 0,05 celecoxib versus ibuprofeno con base en los intervalos y análisis acumulativos~~

~~Se realizó un estudio aleatorio y doble ciego de 6 meses de duración en 430 pacientes con artritis reumatoide, en el cual un examen endoscópico fue realizado en el 6° mes.~~

~~La incidencia de úlceras endoscópicas en pacientes recibiendo celecoxib 200 mg dos veces al día fue de 4% versus 15% para pacientes recibiendo diclofenaco SR (liberación prolongada) 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 ($\leq$ 325 mg/día). En los grupos de celecoxib, la tasa de úlcera endoscópica pareció ser mayor en los usuarios de ácido acetilsalicílico que en los no usuarios. Sin embargo, la tasa aumentada de úlceras en estos usuarios de ácido acetilsalicílico fue menor que la tasa de úlceras endoscópicas observada en los grupos con agentes comparativos activos, con o sin ácido acetilsalicílico.~~

~~No se estableció correlación entre los hallazgos de los estudios endoscópicos y la incidencia relativa de eventos serios clínicamente significativos en el tracto gastrointestinal superior. Se observó sangrado serio clínicamente significativo en el tracto gastrointestinal superior, aunque poco frecuentemente, en pacientes que recibían celecoxib en estudios controlados y abiertos (vea Advertencias y Precauciones Efectos Gastrointestinales (GI)).~~

~~Metanálisis en Seguridad Gastrointestinal de Estudios en Osteoartritis y Artritis Reumatoide~~

~~Un análisis de 31 estudios clínicos controlados aleatorios en osteoartritis (OA) y artritis reumatoide (AR), con la participación de 39.605 pacientes con osteoartritis (OA) (n=25.903), artritis reumatoide (AR) (n=3.232) o pacientes con otras condiciones (n=10.470), comparó la incidencia de eventos adversos gastrointestinales en pacientes tratados con celecoxib con la incidencia en pacientes recibiendo placebo o AINEs (incluyendo naproxeno, diclofenaco e ibuprofeno). La incidencia clínica de úlcera y sangrado del úlcera con celecoxib en la dosis diaria total de 200 mg 400 mg fue de 0,2%, comparada con la incidencia de 0,6% con AINEs (RR=0,35; 95% IC 0,22 0,56).~~

~~Estudio de Seguridad Prolongada del celecoxib en Artritis (CLASS) incluyendo el uso concomitante de ácido acetilsalicílico~~

~~En un estudio prospectivo prolongado de resultados de seguridad conducido en la fase posterior a la comercialización en aproximadamente 5.800 pacientes con osteoartritis y 2.200 pacientes con artritis reumatoide, los pacientes recibieron celecoxib 400 mg dos veces al día (4 veces y 2 veces las dosis recomendadas para osteoartritis y artritis reumatoide, respectivamente, ibuprofeno 800 mg 3 veces/día o diclofenaco 75 mg dos veces al día (dosis terapéuticas usuales). las exposiciones medianas para el celecoxib (n=3.987) y el diclofenaco (n=1.996) fueron de 9 meses mientras que con el ibuprofeno~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg

~~(n=1.985) fue de 6 meses.~~

~~Las tasas acumulativas de Kaplan Meier en 9 meses se ofrecieron para todos los análisis. El endpoint primario de este estudio fue la incidencia de úlceras complicadas (sangrado gastrointestinal, perforación u obstrucción). Los pacientes podían tomar ácido acetilsalicílico (AAS) en baja dosis concomitante (≤ 325 mg/día) como profiláctico cardiovascular (subgrupos de AAS: celecoxib, n=882; diclofenaco, n=445; ibuprofeno, n=412). Las diferencias de incidencia de úlceras complicadas entre el celecoxib y el grupo combinado de ibuprofeno y diclofenaco no fueron estadísticamente significativas. Los pacientes que recibían celecoxib y AAS en baja dosis concomitantes presentaron tasas 4 veces mayores de úlceras complicadas en comparación con los que no recibieron AAS. (Vea Advertencias y Precauciones Efectos Gastrointestinales). Los resultados para celecoxib se encuentran en la tabla 3.~~

~~Tabla 3 Efectos del Coadministración de ácido acetilsalicílico en baja dosis sobre las Tasas de Úlcera Complicada con celecoxib 400 mg Dos Veces al día (Tasas de Kaplan Meier en 9 meses [%])~~

	No usuarios de ácido acetilsalicílico n=3.105	Usuarios de ácido acetilsalicílico n=882
Úlceras Complicadas	0,32	1,12

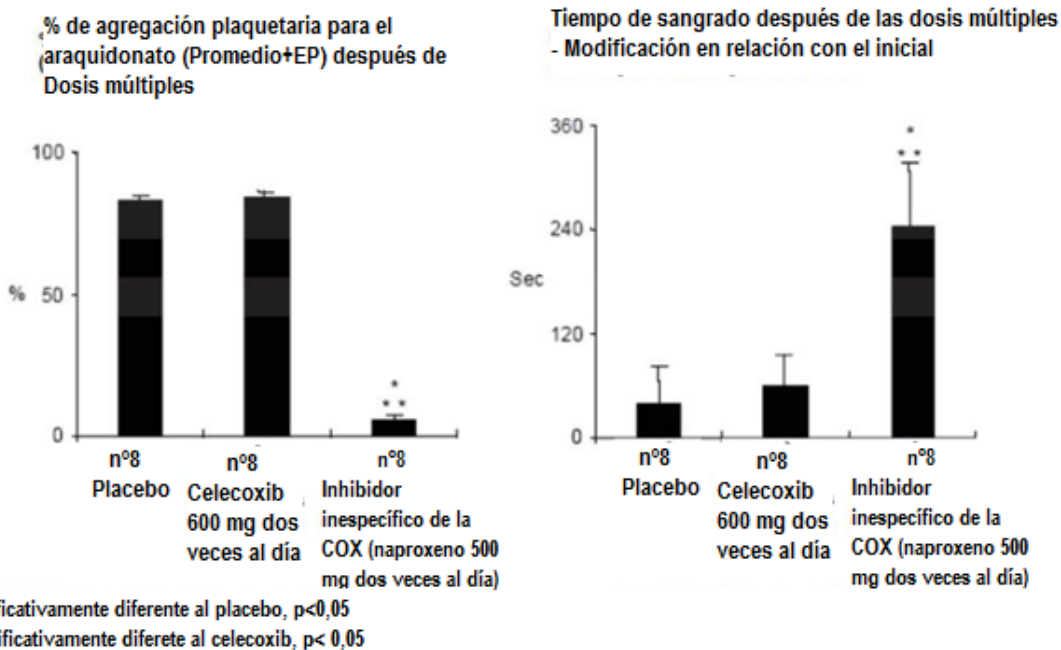
~~Función Plaquetaria~~

~~En voluntarios sanos, el celecoxib en dosis terapéuticas y en dosis múltiples de 600 mg dos veces al día (tres veces la dosis más alta recomendada) no presentó efecto sobre la agregación plaquetaria y tiempo de sangrado en comparación con el placebo. Todos los controles activos (Inhibe dolores inespecíficos del COX) redujeron significativamente la agregación plaquetaria y prolongaron el tiempo de sangrado (vea el Figura 1).~~

~~Figura 1. Efecto de la dosis alta de celecoxib (600 mg dos veces al día) en la agregación plaquetaria y tiempo de sangrado en individuos saludables~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg



~~Estudio de celecoxib versus omeprazol y diclofenaco en Pacientes bajo Riesgo de Osteoartritis y Artritis Reumatoide (CON DOLOR)~~

~~En este estudio prospectivo de 24 semanas en pacientes con edad ≥ 60 años o con historial de úlcera gastroduodenal (Excluyendo usuarios de ácido acetilsalicílico en baja dosis), el porcentaje de pacientes con eventos gastrointestinales clínicamente significativos (desenlace primario compuesto) fue menor en pacientes tratados con celecoxib 200 mg dos veces al día comparado con los pacientes tratados con diclofenaco SR (liberación prolongada) 75 mg dos veces al día + omeprazol 20 mg una vez al día. Este resultado se basa en la disminución clínicamente significativa en la hemoglobina (≥ 2 g/dL) y/o hematocrito ($\geq 10\%$) de origen gastrointestinal definida o supuesta. Los resultados de los desenlaces individuales de ese endpoint compuesto fueron los siguientes:~~

Desenlace compuesto gastrointestinal predefinido	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)
Desenlaces	N (%) de pacientes	
Homorragia gastroduodenal	3 (0,1)	3 (0,1)
Homorragia del intestino grueso	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Homorragia gastrointestinal aguda de origen desconocido	1 (<0,1)	0 (0,0)
Diminución clínicamente significativa en la hemoglobina (≥ 2 g/dL) y/o hematocrito ($\geq 10\%$) de origen gastrointestinal definido	5 (0,2)	24 (1,1)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg

Diminución clínicamente significativa en la hemoglobina (≥ 2g/dL) y/o hematocrito ($\geq 10\%$) de origen gastrointestinal supuestamente oculto	10 (0,4)	53 (2,3)
Total*	20 (0,9)	81 (3,6)

~~Para los siguientes componentes del desenlace compuesto gastrointestinal predefinido, no hubo eventos en ninguno de los grupos de tratamiento: obstrucción del salida gástrica; perforación gastroduodenal, del intestino delgado o del intestino grueso; hemorragia del intestino delgado. Todos los eventos que comprenden el desenlace compuesto gastrointestinal fueron evaluados por un grupo de especialistas independiente que no tiene conocimientos de que grupo aleatorio de tratamiento hacía parte el paciente.~~

~~En un análisis de tiempo para ocurrencia de un desenlace, $p < 0,0001$ para la comparación entre el grupo de tratamiento con celecoxib y el grupo de tratamiento con omeprazol + diclofenaco para este desenlace.~~

~~Seguridad Cardiovascular – Estudios a Largo Plazo involucrando Pacientes con Pólipos Adenomatosos Esperádicos~~

~~Se llevaron a cabo dos estudios con celecoxib con la participación de pacientes con pólipos adenomatosis esporádicos por ej., estudio APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) y el estudio PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). En el estudio APC, hubo un aumento relacionado con la dosis en el desenlace compuesto de muerte cardiovascular, infarto del miocardio y accidente vascular encefálico (juzgado) con celecoxib comparado al placebo por más de 3 años de tratamiento. El estudio PreSAP no demostró un aumento de riesgo estadísticamente significativo para el mismo desenlace.~~

~~En el estudio APC, los riesgos relativos comparados al placebo para el endpoint compuesto de muerte cardiovascular, infarto del miocardio o accidente vascular encefálico (juzgado) fueron 3,4 (95% IC 1,4-8,5) con celecoxib 400 mg dos veces al día y 2,8 (95% IC 1,1-7,2) con celecoxib 200 mg dos veces al día. Las tasas acumulativas para el desenlace compuesto por más de 3 años de estudio fueron de 3,0% (20/671) y 2,5% (17/685) para grupos de tratamiento con celecoxib 200 mg y 400 mg dos veces al día, respectivamente, comparadas con el 0,9% (6/679) para el grupo placebo. Los aumentos para ambos grupos de dosis de celecoxib versus placebo se debieron principalmente al infarto del miocardio.~~

~~En el estudio PreSAP, el riesgo relativo comparado con el placebo para el mismo desenlace compuesto fue de 1,2 (95% IC 0,6-2,4) con celecoxib 400 mg una vez al día.~~

~~Las tasas acumulativas para el desenlace compuesto por más de 3 años fueron de 2,3% (21/933) comparadas con el 1,9% (12/628 individuos), para el grupo placebo.~~

~~Seguridad Cardiovascular – Estudio de Larga Duración y Prevención del Alzheimer~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg

~~con uso de Anti-inflamatorios (ADAPT)~~

~~Los datos del estudio ADAPT no presentaron un aumento significativo del riesgo cardiovascular con el celecoxib 200 mg dos veces por día en comparación con placebo. El riesgo relativo en comparación al placebo para un desenlace semejante (muerte por alteración cardiovascular, infarto del miocardio o accidente cerebrovascular -AVC) fue de 1,14 (95% CI 0,61-2,12) con celecoxib 200 mg dos veces por día.~~

~~Seguridad Cardiovascular – Metaanálisis de Estudios con Uso Crónico~~

~~No se realizó ningún estudio clínico a largo plazo controlado y delineado específicamente para evaluar la seguridad cardiovascular en la administración crónica de celecoxib con cualquier duración. Sin embargo, se realizó un metanálisis de los datos de seguridad (eventos adversos considerados serios por el investigador) de 39 estudios clínicos completos con celecoxib, de hasta 65 semanas de duración, representando 41.077 pacientes~~

~~(23.030 (56,1%) pacientes expuestos al celecoxib dosis diaria total de 200 mg-800 mg, 13.990 (34,1%) pacientes expuestos a los AINEs no selectivos y 4.057 (9,9%) pacientes expuestos al placebo).~~

~~En este análisis, la tasa de eventos considerados para el desenlace compuesto de muerte cardiovascular, infarto del miocardio no fatal y accidente vascular encefálico no fatal fue similar entre celecoxib (n=19.773; 0,96 eventos/100 pacientes-año) y el tratamiento con AINEs no selectivos (n=13.990; 1,12 eventos/100 pacientes-año) (RR=0,90; 95% IC 0,60-1,33). Este patrón de efecto fue mantenido con o sin el uso del ácido acetilsalicílico (≤ 325 mg). Hubo una incidencia mayor de infarto del miocardio no fatal (RR=1,76; 95% IC 0,93-3,35); entretanto, hubo una tendencia de accidente vascular encefálico no fatal menor (RR=0,51; 95% IC 0,23-1,10) y la incidencia de muerte cardiovascular fue similar (RR=0,57; 95% IC 0,28-1,14) para celecoxib comparado con los AINEs no selectivos combinados.~~

~~En este análisis, la tasa de eventos considerados del desenlace compuesto de muerte cardiovascular, infarto del miocardio no fatal y accidente vascular encefálico no fatal fueron de 1,42/100 paciente-año para el tratamiento con celecoxib (n=7.462) y 1,20/100 pacientes/año para placebo (n=4.057) (RR=1,11; 95% IC 0,47-2,67). Este patrón de efecto fue mantenido con o sin el uso de ácido acetilsalicílico (≤ 325 mg). Hubo tendencia mayor de incidencia de infarto del miocardio no fatal (RR=1,56; 95% IC 0,21-11,90) y de muerte cardiovascular (RR=1,26; 95% IC 0,33-4,77), y la de accidente vascular encefálico no fatal fue similar (RR=0,80; 95% IC 0,19-3,31) para celecoxib comparado con el placebo.~~

~~Seguridad Cardiovascular~~

~~Los resultados de seguridad cardiovascular fueron evaluados en el estudio CLASS (ver la descripción del estudio). Las tasas acumulativas Kaplan-Meier para los eventos adversos~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg

~~tromboembólicos cardiovasculares serios reportados por el investigador (incluyendo infarto del miocardio, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, angina inestable, ataque isquémico transitorio y accidente cerebrovascular isquémico) no demostraron diferencias entre los grupos de tratamiento con celecoxib, diclofenaco o ibuprofeno. Las tasas acumulativas en todos los pacientes en el noveno mes para celecoxib, diclofenaco e ibuprofeno fueron 1,2%, 1,4% y 1,1% respectivamente. Las tasas acumulativas en pacientes que no estaban utilizando el ácido acetilsalicílico en el noveno mes en cada uno de los 3 grupos de tratamiento fueron menores que 1%. Las tasas acumulativas para infarto del miocardio en pacientes no usuarios de ácido acetilsalicílico en el noveno mes en cada uno de los 3 grupos de tratamiento fueron menores que 0,2%. No había grupo placebo en el estudio CLASS, el que limita la posibilidad de determinar si no hubo aumento de riesgo de eventos cardiovasculares en 3 de los medicamentos probados o si todos tuvieron el riesgo aumentado en un grado similar.~~

EFFECTOS ADVERSOS (no deseados)

Experiencia en Estudios Clínicos

Las siguientes reacciones adversas al medicamento (RAMs) fueron identificadas con tasas de incidencia mayores al 0,01% en el grupo del celecoxib y mayores que aquellas relatadas en el grupo placebo, durante 12 estudios clínicos controlados por activo y/o placebo con duración de hasta 12 semanas de tratamiento en las dosis diarias de 100 mg até 800 mg en adultos. Las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento (RAMs) son actualizadas con base en un agrupamiento más reciente de datos de 89 estudios clínicos controlados, aleatorios, representando la exposición clínica en 38.102 pacientes recibiendo celecoxib. Las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento (RAMs) son definidas como: muy comunes ($\geq 10\%$), comunes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), no comunes ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), raras ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$) y muy raras ($< 0,01\%$). las reacciones adversas al medicamento (RAMs) están listadas en la tabla 41 por clase de sistema de órganos y son clasificadas de acuerdo con la frecuencia en orden decreciente.

Tabla 41. Reacciones Adversas al Medicamento (RAMs) en 12 Estudios Clínicos Controlados por Placebo y/o con Control activo y la Frecuencia de Reacciones Adversas al Medicamento (RAMs) en 89 Estudios Clínicos Controlados, aleatorios, para dolor e Inflamación con dosis Diarias de 25 mg-800 mg en la Población Adulta	
Infecciones e infestaciones Común:	Bronquitis, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior, infección del trato urinario Faringitis, rinitis
No común:	
Desordenes del sistema linfático y sanguíneo No común:	Anemia Trombocitopenia
Rara:	
Desordenes del Sistema inmunológico No común:	Hipersensibilidad

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg

Desordenes Psiquiátricos Común: No común: Raro:	Insomnio Ansiedad Estado de confusión
Desorden del sistema nervoso Común: No común:	Vértigo Hipertonía, somnolencia
Desordenes del visión No común:	Visión borrosa
Desordenes del oído y laberinto No común:	Zumbido
Desordenes cardíacos No común: Raro:	Palpitación Insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia, taquicardia
Desordenes vasculares Común: Raro:	Hipertensión (incluyendo empeoramiento de la hipertensión) Rubor
Desordenes respiratorios, torácico y mediastino Común:	Tos
Desordenes gastrointestinales Común: No común: Raro: Muy raro:	Vómito, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia Úlcera gástrica, enfermedades dentales Úlcera duodenal, úlcera esofágica Perforación intestinal, pancreatitis
Desordenes hepatobiliares No común:	Aumento de las enzimas hepáticas (incluye aumento de alanina aminotransferasas y aspartato aminotransferasa)
Desordenes del pele y tejido subcutáneo Común: No común: Raro: Muy raro:	Prurito (incluye prurito generalizado), erupción Urticaria, equimosis Angioedema, alopecia Dermatitis
Desordenes Generales Común: no común:	Edema periférico Edema facial, enfermedad similar a la gripe
Lesión, envenenamiento y condiciones de procedimiento No común:	Lesión

Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) adicionales a continuación fueron identificadas con tasas de incidencia mayores que del placebo en los estudios a largo plazo de prevención de pólipos con duración de hasta 3 años en las dosis diarias de 400

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg

mg hasta 800 mg (vea Características Farmacológicas – Propiedades Farmacodinámicas – Seguridad cardiovascular – Estudios a largo plazo con la participación de pacientes con pólipos adenomatosos esporádicos). Las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento (RAMs) de la tabla 52 fueron determinadas con base en estudios de largo plazo de prevención de pólipos y son definidas como: Muy comunes ($\geq 10\%$) comunes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), no comunes ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$). las reacciones adversas al medicamento (RAMs) están listadas por clases de sistema de órganos y clasificadas de acuerdo con la frecuencia en orden decreciente.

Tabla 52. Reacciones Adversas de Estudios Clínicos para Prevención de Pólipos con duración de hasta 3 años y dosis diarias de 400 mg-800 mg	
Infecciones e infestaciones Común: No común:	Otitis, infección fúngica** Infección por <i>Helicobacter</i> , herpes zoster, erisipela, infección en heridas, gingivitis, labirintitis, infección bacteriana
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas No común:	Lipoma
Psiquiátrico No común:	Desordenes del sueño
Sistema nervoso No común:	Infarto cerebral
Desordenes de la visión No común:	Hemorragia conjuntival, depósitos en el humor vítreo
Desordenes del oído y labirinto No común:	Hipoacusia
Desordenes cardíacos Común: No común:	Infarto del miocardio, angina pectoris Angina inestable, insuficiencia del valva aórtica, aterosclerosis de la arteria coronaria, bradicardia sinusal, hipertrofia ventricular
Desordenes vasculares Muy común: No común:	Hipertensión* Trombosis venosa profunda, hematoma
Desordenes respiratorios, torácicos y del mediastino Común: No común:	Disnea Disfonía
Desordenes gastrointestinales Muy común: Común: No común:	Diarrea* Vómito*, disfagia, síndrome del intestino irritable, enfermedad de reflujo gastroesofágico, náusea, divertículo Hemorragia del hemorroide, evacuaciones frecuentes, ulceración oral, estomatitis

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

Desordenes hepatobiliares Común:	Aumento del enzima hepática (incluye aumento de alanina aminotransferasis y aspartato aminotransferasa)
Desordenes de la piel y tejido subcutáneo No común:	Dermatitis alérgica
Desordenes musculoesqueléticos y tejido conjuntivo Común: No común:	Espasmos musculares quiste sinovial
Desordenes renales y urinario Común: No común:	Nefrolitiasis Polución nocturna
Desordenes del sistema reproductivo y mama Común: No común:	Hemorragia vaginal, prostatitis, hiperplasia prostática benigna Quiste ovárico, síntomas de menopausia, sensibilidad en la mama, dismenorrea
Desordenes generales No común:	Edema
Investigaciones en laboratorios Común: No común:	Elevación de la creatinina sérica, elevación del antígeno prostático específico, aumento de peso Elevación del potasio y sodio sérico, reducción del testosterona sérica, reducción del hematocrito, aumento en los niveles de hemoglobina
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento No común:	Fractura del pie, fractura de miembro inferior, fractura, Epicondilitis, ruptura del tendón

* Hipertensión, vómito, diarrea y aumento del enzima hepática están incluidos encima porque esos eventos fueron relatados más frecuentemente en estos estudios, con 3 años de duración, comparados con las reacciones citadas, que incluyeron reacciones adversas de estudios de 12 semanas de duración.

** Infecciones provocadas por hongos fueron principalmente infecciones no sistémicas.

Experiencia poscomercialización

Las reacciones adversas identificadas después de la comercialización se reportan abajo. Aunque estas hayan sido identificadas como reacciones a partir de reportes postcomercialización, los datos de los pruebas fueron consultados para estimar la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg

frecuencia. Según lo mencionado arriba, las frecuencias se basan en un agrupamiento de pruebas representando exposición en 38.102 pacientes. Las frecuencias son definidas como: Muy común ($\geq 10\%$), común ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), no 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).

Desordenes del sistema inmunológico: Muy raro: reacción anafiláctica.

Desordenes psiquiátricos: Raro: alucinación.

Desordenes del sistema nervoso: Muy raro: hemorragia cerebral, meningitis aséptica, ageusia, anosmia.

Desordenes de la visión: No común: conjuntivitis.

Desordenes vasculares: Muy raro: vasculitis.

Desordenes respiratorios, torácica y del mediastino: Raro: embolia pulmonar, neumonitis

Desordenes gastrointestinales: Raro: hemorragia gastrointestinal.

Desordenes hepatobiliares: Raro: hepatitis; Muy raro: insuficiencia hepática, hepatitis fulminante, necrosis hepática (vea el ítem 5. Advertencias y Precauciones – Efectos hepáticos), colestasis, hepatitis colestásica, ictericia.

Desordenes en la piel y tejido subcutáneo: Raro: reacción de fotosensibilidad; Muy raro: síndrome de Stevens- Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), dermatitis exfoliante.

Desordenes renales y urinarios: Raro: insuficiencia renal aguda (vea el ítem 5. Advertencias y precauciones. – Efectos renales), hiponatremia; Muy raro: nefritis túbulointersticial, síndrome nefrótica, glomerulonefritis por lesión mínima.

Desordenes del sistema reproductivo y mamario: Raro: Desordenes menstruales; Desconocido[†]: infertilidad femenina (reducción de la fertilidad femenina) (vea el ítem 5. Advertencias y Precauciones – Fertilidad).

Desordenes generales: No común: angina.

Mujeres con la intención de quedar embarazadas fueron excluidas de todos los estudios; por lo tanto, la consulta del banco de datos de pruebas por la frecuencia de ese evento no fue razonable.

Otras reacciones adversas

En estudios clínicos con control por activo o por placebo, la tasa de interrupción debido a los eventos adversos fue de 7,1% para pacientes que recibieron celecoxib y 6,1% para los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg

que recibieron placebo. Las razones más comunes por interrupción debido a eventos adversos en los grupos de tratamiento que recibieron celecoxib fueron dispepsia y dolor abdominal (citadas como razones para interrupción en 0,8% y 0,7% de los pacientes con celecoxib, respectivamente). Entre los pacientes recibiendo placebo, 0,6% interrumpieron por causa de dispepsia y 0,6% fueron apartados por dolor abdominal.

Atención: este producto es un medicamento que posee nueva indicación terapéutica en el país y, aunque las investigaciones hayan indicado eficacia y seguridad aceptables, aunque esté indicado y se haya utilizado correctamente, pueden ocurrir eventos adversos imprevisibles o desconocidos. En ese caso, notifique los eventos adversos.

CONTRAINDICACIONES

Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al celecoxib o con cualquier componente de la fórmula. El celecoxib está contraindicado, también, en pacientes con hipersensibilidad a las sulfonamidas.

Este medicamento no debe ser administrado a pacientes que hayan presentado asma, urticaria o reacciones alérgicas después del uso de ácido acetilsalicílico u otros anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo otros inhibidores específicos del ciclooxigenasas 2 (COX-2). Reacciones graves, algunas fatales, fueron descritas en tales pacientes (vea Advertencias y Precauciones). **En raros casos se han presentado reacciones anafilácticas fatales y asmáticas severas.**

No debe ser administrado a pacientes con ~~enfermedades hepáticas y con insuficiencia renal~~ **hepática grave (albumina sérica < 25 g/L o Child-Pugh ≥ 10).**

Este medicamento está contraindicado en el tratamiento del dolor peri-operatorio en pacientes sometidos a la cirugía de revascularización del miocardio (vea Advertencias y Precauciones).

Ulceración péptica activa o hemorragia gastrointestinal.

En el embarazo y en mujeres con potencial para concebir, salvo que utilicen un método efectivo de contracepción. Se ha demostrado que celecoxib causa malformaciones en especies animales. El riesgo potencial en humanos durante el embarazo es desconocido, pero no puede excluirse.

El uso de estos medicamentos está contraindicado en pacientes que padezcan enfermedad isquémica cardíaca, hayan presentado un accidente isquémico cerebral o tengan insuficiencia cardíaca de grado II a IV.

Enfermedad inflamatoria intestinal.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Al prescribir estos fármacos, los médicos deben tener especial precaución si los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg

pacientes presentan factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus, si son fumadores o presentan enfermedad arterial periférica.

- Debido al riesgo de que se produzcan eventos cardiovasculares severos con el uso de AINEs, a excepción del Ácido Acetilsalicílico, debe evaluarse cuidadosamente la condición del paciente antes de prescribir estos medicamentos.

- Se debe utilizar la dosis mínima efectiva con la que se obtengan efectos beneficiosos y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

- La necesidad de continuar el tratamiento debe ser evaluada periódicamente

- Existe el riesgo de sangramiento estomacal severo, que potencialmente amenaza la vida.

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

- Síntomas de toxicidad gastrointestinal severa tales como inflamación, sangramiento, ulceración y perforación del intestino grueso y delgado pueden ocurrir en cualquier momento con o sin síntomas previos, en pacientes en terapia crónica con AINEs, por lo que se debe estar alerta frente a la presencia de síntomas de ulceración o sangrado.

- Se han reportado severas reacciones cutáneas que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en pacientes en tratamiento con Valdecoxib; por lo que se debe discontinuar el medicamento ante la aparición de rash cutáneo o ante los primeros signos de hipersensibilidad. Se han producido reacciones anafilactoideas en pacientes asmáticos, sin exposición previa a AINEs, pero que han experimentado previamente rinitis con o sin pólipos nasales o que exhiben broncoespasmo potencialmente fatal después de tomar Ácido Acetilsalicílico u otro AINE.

Efectos cardiovasculares

Eventos cardiovasculares trombóticos: celecoxib puede causar un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares (CV) trombóticos graves, infarto del miocardio (IM) y accidente vascular encefálico, que puede ser fatal. Todos los antiinflamatorios no esteroides pueden tener un riesgo similar. Este riesgo puede aumentar con la dosis, duración del tratamiento y factor de riesgo cardiovascular basal. Pacientes con historia médica conocida de enfermedad cardiovascular pueden estar bajo un riesgo mayor. Para minimizar el riesgo potencial para un evento adverso cardiovascular en pacientes tratados con celecoxib, se debe usar la menor dosis eficaz por el menor período posible. Médicos y pacientes deben permanecer alertas para el desenvolvimiento de tales eventos, aunque en la ausencia de síntomas cardiovasculares previos. Los pacientes deben ser informados sobre los señales y síntomas de toxicidad cardiovascular grave y las medidas a ser tomadas si estos ocurriesen (vea Características Farmacológicas – Propiedades Farmacodinámicas).

Se observó incidencia aumentada de infarto del miocardio y accidente vascular encefálico en dos grandes estudios clínicos controlados con un antiinflamatorio no esteroide,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg

selectivo para COX-2 diferente de celecoxib, para el tratamiento del dolor en los primeros 10-14 días después de la cirugía de revascularización del miocardio (vea Contraindicaciones).

El celecoxib no es un sustituto del ácido acetilsalicílico en la profilaxis de enfermedad cardiovascular tromboembólica debido a la falta de efectos sobre la función plaquetaria. Ya que el celecoxib no inhibe la agregación plaquetaria, la terapia antiplaquetaria (por ex., ácido acetilsalicílico) no se debe discontinuar.

Hipertensión: Así como ocurre con todos los AINEs, celecoxib puede llevar al inicio de una nueva hipertensión o empeorar la hipertensión preexistente, de las cuales puede contribuir para un aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares. Los AINEs, incluyendo celecoxib, deben ser usados con cautela en pacientes con hipertensión. La presión sanguínea debe ser cuidadosamente monitoreada en el inicio y durante la terapia con celecoxib.

Retención hídrica y edema: así como ocurre con otros medicamentos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, se observó retención hídrica y edema en pacientes que recibieron celecoxib. Por lo tanto, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión preexistente deben ser cuidadosamente monitoreados. El celecoxib debe ser usado con cautela en pacientes con función cardíaca comprometida, edema preexistente, u otras condiciones que predispongan o empeoren la retención hídrica, incluyendo **aquellos que hacen uso de diuréticos, o bajo riesgo de hipovolemia.**

Efectos gastrointestinales (GI)

Perforaciones, úlceras o hemorragias gastrointestinales altas y bajas ocurrieron en pacientes tratados con celecoxib. Las personas de la tercera edad son pacientes con mayor riesgo para el desarrollo de esas complicaciones gastrointestinales con AINEs, al igual que pacientes con enfermedad cardiovascular, pacientes en uso concomitante de ácido acetilsalicílico, glucocorticoides u otros AINEs, pacientes que hacen uso de alcohol o pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal previa o enfermedad activa, tales como úlceras, hemorragia gastrointestinal o condiciones inflamatorias. La mayor parte de los reportes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales en personas de la tercera edad o pacientes debilitados.

Aunque se haya demostrado una reducción significativa del riesgo de desarrollo de complicaciones gastrointestinales comúnmente asociadas al uso de antiinflamatorios, este riesgo no se elimina completamente por el uso de celecoxib.

Para reducir el riesgo potencial de un efecto adverso GI, se debe utilizar la menor dosis eficaz durante el menor período de tiempo posible.

Efectos renales

Los AINEs, incluyendo celecoxib, pueden causar toxicidad renal. Estudios clínicos con celecoxib mostraron efectos renales similares a aquellos observados con un AINEs

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

comparativo. Pacientes bajo un riesgo mayor de toxicidad renal son aquellos con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática y personas de la tercera edad. Tales pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados durante el tratamiento con celecoxib.

Se debe tener cuidado al iniciar el tratamiento en pacientes con deshidratación. Es aconsejable rehidratar al paciente antes de iniciar el tratamiento con celecoxib.

Enfermedad renal avanzada: La función renal debe ser cuidadosamente monitoreada en pacientes con enfermedad renal avanzada en uso de celecoxib (vea el ítem 8. Posología y Modo de Usar).

Reacciones anafilácticas

Así como ocurre con AINEs en general, se presentaron reacciones anafilácticas en pacientes expuestos al celecoxib (vea Contraindicaciones).

Reacciones graves en la piel

Efectos graves en la piel, algunos fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica, fueron reportadas muy raramente en asociación al uso de celecoxib. Los pacientes parecen tener un riesgo mayor para estos eventos durante el inicio de la terapia, el inicio del evento ocurre en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. El celecoxib se debe discontinuar ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otra señal de hipersensibilidad.

Efectos hepáticos

No se estudiaron pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). El uso de celecoxib en pacientes con insuficiencia hepática grave no es recomendado. Pacientes con insuficiencia hepática moderada debe utilizar celecoxib con cuidado (clase B de Child-Pugh), iniciando con la menor dosis recomendada (vea Dosificación).

Raros casos de reacciones hepáticas severas, incluyendo hepatitis fulminante (algunas con consecuencia fatal), necrosis del hígado y falencia hepática (algunas con consecuencias fatales o que requieren trasplante de hígado) fueron relatados con celecoxib.

Un paciente con señales y/o síntomas de disfunción hepática, o que haya presentado prueba de función hepática anormal, debe ser monitoreado cuidadosamente en relación a la alteración hepática más grave mientras esté en tratamiento con celecoxib.

Uso con anticoagulantes orales

El uso concomitante de AINEs con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de hemorragia y debe ser administrado con cautela. Anticoagulantes orales incluyen warfarina/tipo cumarínico y nuevos anticoagulantes orales (por ejemplo, apixabana

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

dabigatrana y rivaroxabana). En pacientes en terapia concomitante con warfarina o agentes similares, se reportaron eventos hemorrágicos serios, algunos de ellos fatales. Debido a que se reportó aumento del tiempo de protrombina (INR), la anticoagulación/INR debe ser monitoreada en pacientes utilicen warfarina/anticoagulante tipo cumarínico después del inicio del tratamiento con celecoxib o después del cambio de dosis (vea Interacciones Medicamentosas).

General

Al reducir la inflamación, celecoxib puede reducir la utilidad de señales diagnósticas, como fiebre, en la detección de infecciones.

Se debe evitar el uso concomitante de celecoxib y un AINE, diferente del ácido acetilsalicílico.

Inhibición del CYP2D6

El celecoxib demostró ser un inhibidor moderadamente potente del CYP2D6. Para los medicamentos que son metabolizados por CYP2D6, puede ser necesario una reducción de la dosis durante el inicio del tratamiento con celecoxib o un aumento de la dosis al final del tratamiento con celecoxib (vea Interacciones Medicamentosas).

Uso en Niños

No se evaluó la seguridad y la eficacia en personas menores de 18 años de edad.

Fertilidad

Basado en el mecanismo de acción, el uso de AINEs, incluyendo el celecoxib, puede retardar o prevenir la ruptura de folículos ováricos, lo que puede estar asociado con la infertilidad reversible en algunas mujeres. En las mujeres que presentan dificultad para concebir o que están pasando por una investigación de infertilidad, se debe considerar la suspensión de AINEs, incluyendo el celecoxib.

Uso durante el embarazo

No existen estudios en gestantes humanas. Estudios en animales demostraron toxicidad reproductiva (vea Características Farmacológicas - datos de Seguridad Preclínica). La relevancia de estos datos para humanos no se conoce.

Así como ocurre con otros medicamentos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, celecoxib puede causar inercia uterina y cierre prematuro del ducto arterial y se debe ser evitado durante el tercer trimestre de embarazo.

El celecoxib debe ser usado durante el embarazo solamente si, a criterio médico, el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar adversamente el embarazo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg

Datos de estudios epidemiológicos sugieren un riesgo aumentado de aborto espontáneo después el uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al inicio del embarazo. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas se ha relacionado con el aumento de pérdida pre y post-implantación.

El celecoxib es un medicamento clasificado en la categoría C de riesgo de embarazo. Por lo tanto, este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientación médica o del odontocirujano.

Uso durante la lactancia

Estudios en ratas demostraron que el celecoxib es excretado en la leche en concentraciones semejantes a las del plasma. La administración de celecoxib a lactantes presentó baja excreción de celecoxib en la leche materna.

Debido a la posibilidad de reacciones adversas en lactantes por el celecoxib, el médico debe tomar una decisión en cuanto a la interrupción de la lactancia o la suspensión del medicamento, considerando la importancia de ese para la madre.

Efectos en la Habilidad de Dirigir y Operar Máquinas

El efecto de celecoxib en la habilidad de dirigir o de operar máquinas no se estudió, sin embargo, considerando sus propiedades Farmacodinámicas y perfil de seguridad como un todo, es improbable que haya efectos sobre esas habilidades.

Este producto contiene el colorante amarillo de TARTRAZINA que puede causar reacciones de naturaleza alérgica, entre las que se encuentra asma bronquial, especialmente en personas alérgicas al ácido acetilsalicílico.

PRECAUCIONES:

- Efectuar seguimiento de los pacientes en tratamiento crónico con AINEs por signos y síntomas de ulceración o sangramiento del tracto gastrointestinal.

- Efectuar monitoreo de transaminasas y enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con AINEs, especialmente en aquellos tratados con Nimesulida, Sulindaco, Diclofenaco y Naproxeno

- Usar con precaución en pacientes con compromiso de la función cardíaca, hipertensión, terapia diurética crónica, y otras condiciones que predisponen a retención de fluidos, debido a que los AINEs pueden causar la retención de fluidos además de edema periférico.

- Se puede producir insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial con hematuria, síndrome nefrótico, proteinuria, hiperkalemia, hiponatremia, necrosis papilar renal y otros cambios medulares renales.

- Pacientes con falla renal preexistente están en mayor riesgo de sufrir insuficiencia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg

renal aguda. Una descompensación renal se puede precipitar en pacientes en tratamiento por AINEs, debido a una reducción dosis dependiente en la formación de prostaglandinas afectando principalmente a ancianos, lactantes, prematuros, pacientes con falla renal, cardíaca o disfunción hepática, glomerulonefritis crónica, deshidratación, diabetes mellitus, septicemia, pielonefritis y depleción de volumen extracelular en aquellos que están tomando inhibidores de la ECA, y/o diuréticos

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Generales

El metabolismo del celecoxib está mediado, predominantemente, por el citocromo P450 (CYP) 2C9 en el hígado. Pacientes con deficiencia o sospecha de deficiencia de metabolizadores CYP2C9, basados en el historial previo/experiencia con otros sustratos CYP2C9, deben utilizar celecoxib con cautela, una vez que pueden presentar niveles plasmáticos altos anormales debido a la reducción del *clearance* metabólico. Considerar el inicio del tratamiento con mitad de la menor dosis recomendada (vea Dosificación Características Farmacológicas - Propiedades Farmacocinéticas – Metabolismo).

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

La administración concomitante de celecoxib con inductores de CYP2C9, como rifampicina, carbamazepina y barbitúricos, puede llevar a una disminución en las concentraciones plasmáticas de celecoxib. Por tanto, un aumento de la dosis de celecoxib puede ser necesaria cuando el celecoxib sea coadministrado con inductores de CYP2C9.

Estudio de farmacocinética clínica y estudios *in vitro* indican que el celecoxib, aunque no sea un sustrato, también es un inhibidor del CYP2D6. Por tanto, existe un potencial para interacción medicamentosa *in vivo* con fármacos metabolizados por el CYP2D6.

Interacciones Específicas

Interacción de celecoxib con warfarina o agentes similares: vea Advertencias y Precauciones – Uso con anticoagulantes orales

Fluconazol y ketoconazol: la administración concomitante de fluconazol, 200 mg/día, resultó en un aumento de dos veces la concentración plasmática de celecoxib. Este aumento se debe a la inhibición del metabolismo del celecoxib vía CYP2C9 proporcionada por el fluconazol. El celecoxib debe ser introducido con la menor dosis recomendada en pacientes que reciben el inhibidor del CYP2C9, fluconazol (vea Dosificación). El ketoconazol, un inhibidor del CYP3A4, no mostró inhibición clínicamente relevante en el metabolismo de celecoxib.

Dextrometorfano y metoprolol: La administración concomitante de celecoxib 200 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg

dos veces al día resultó en aumento de 2,6 veces y 1,5 veces en las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano y metoprolol (sustratos CYP2D6), respectivamente. Esos aumentos se deben a la inhibición del celecoxib al metabolismo del sustrato CYP2D6 vía CYP2D6. Por tanto, la dosis de medicamentos, como el sustrato CYP2D6, puede necesitar una reducción cuando el tratamiento con celecoxib sea iniciado o aumentado cuando el tratamiento con celecoxib termine (vea Advertencias y Precauciones – Uso con anticoagulantes orales).

Anti-hipertensivos, incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), antagonistas del angiotensina II (también conocidos como bloqueadores del receptor del angiotensina, BRAs), diuréticos y betabloqueadores: la inhibición de las prostaglandinas puede reducir el efecto de los anti-hipertensivos, incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y/o antagonistas del angiotensina II (BRAs), diuréticos y betabloqueadores. Esa interacción se debe considerar en pacientes que reciben celecoxib junto con IECAs y/o antagonistas del angiotensina II (BRAs), diuréticos y betabloqueadores.

En pacientes de la tercera edad, con depleción de volumen (incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos) o con función renal comprometida, la coadministración de AINEs, incluyendo inhibidores selectivos del COX-2, con inhibidores del ECA, antagonistas del angiotensina II o diuréticos, puede resultar en la deterioro de la función renal, incluyendo posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. Por tanto, la administración concomitante de esos medicamentos se debe hacer con cuidado. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y la necesidad clínica de monitorear la función renal debe ser evaluada al inicio del tratamiento concomitante y después periódicamente.

Resultados del estudio con lisinopril: En un estudio clínico de 28 días en pacientes con hipertensión fase I y II controlada con lisinopril, la administración de celecoxib 200 mg dos veces al día, cuando comparado al tratamiento con placebo, no resultó en aumentos clínicamente significativos en la presión arterial sistólica o diastólica media diaria determinado por medio de monitoreo ambulatorio de la presión arterial por 24 horas. Entre los pacientes que recibieron concomitantemente celecoxib 200 mg dos veces al día, 48% fueron considerados no responsivos al lisinopril en la visita clínica final (definido como presión arterial diastólica medida con manguito >90 mmHg o presión arterial diastólica medida con manguito aumentada en >10% en relación a la línea de base), en comparación con 27% de los pacientes que recibieron placebo concomitante; esa diferencia fue estadísticamente significativa.

Ciclosporina: debido a su efecto sobre las prostaglandinas renales, los AINEs pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad asociada a la ciclosporina.

Diuréticos: estudios clínicos mostraron que los AINEs pueden reducir el efecto natriurético del furosemida y tiazídicos en algunos pacientes a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales.

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

Metotrexato: No se observaron interacciones farmacocinéticas y clínicamente importantes en un estudio clínico entre celecoxib y metotrexato.

Anticonceptivos orales: En un estudio de interacción, celecoxib no demostró efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética del prototipo de un anticonceptivo oral combinado (1 mg noretindrona/ 0,035 mg etinilestradiol).

Litio: En individuos sanos, los niveles plasmáticos de litio aumentaron aproximadamente 17% en individuos recibiendo litio asociado al celecoxib. Pacientes bajo tratamiento con litio deben ser monitoreados cuidadosamente cuando celecoxib sea introducido o retirado.

Ácido acetilsalicílico: Celecoxib en la interface del efecto antiplaquetario con bajas dosis de ácido acetilsalicílico (vea Advertencias y Precauciones – Efectos Gastrointestinales). Por causa de la ausencia de efectos sobre las plaquetas, celecoxib no es un sustituto para el ácido acetilsalicílico en la profilaxis de la enfermedad cardiovascular.

Otros: No se observaron interacciones clínicamente importantes en el uso de celecoxib y antiácidos (aluminio y magnesio), omeprazol, glibenclamida (gliburida), fenitoína o tolbutamida.

SOBREDOSIS

La experiencia clínica referente a la sobredosis es limitada. Dosis única hasta 1200 mg y múltiples dosis de hasta 1200 mg dos veces al día fueron administradas en individuos saludables sin efecto adverso clínico significativo. En los casos de sospecha de sobredosis, se debe proveer un soporte médico apropiado. La diálisis probablemente no es un método eficiente de remoción de la droga por causa de la alta ligación de esta a las proteínas plasmáticas.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente a no más de ~~30~~**25** °C. Proteger de la luz y humedad.

El plazo de validez es de ~~48~~**XX** meses a partir de la fecha de fabricación impresa en el empaque del producto.

No use este medicamento con la fecha de vencimiento caducada. Guárdelo en su empaque original.

El celecoxib 200 mg viene en presentación de cápsula de cuerpo blanco y tapa ~~amarilla~~ **anaranjada**, que contiene polvo de color blanco.

Antes de usar, observe el aspecto del medicamento. Si estando dentro del plazo de validez usted observa algún cambio en el aspecto, consulte el farmacéutico para saber si puede utilizarlo.

Mantenga el medicamento fuera del alcance de los niños.

Reg. ISP N° _____

Fabricado por: Eurofarma Laboratorios S.A., Rod. Pres. Castelo Branco, Km 35,6 – N° 3565, Itapevi – SP, Brasil. Importado por: Eurofarma Chile S.A. Camino a Melipilla 7073. Cerrillos. Santiago. Chile Distribuido por: Droguería de Eurofarma Chile S.A., Caupolicán

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg

9291, Bodegas E, F y G, Quilicura, Stgo.

Bibliografía

- Derry S, Moore RA: Single dosis oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013; 2013(10):1.
- Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al: Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis. JAMA 1999; 282(20):1921-1928.
- Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen J, et al: Treatment of osteoarthritis with celecoxib, la cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. Mayo Clin Proc 1999; 74:1095-1105.
- Dougados M, Behier J-M, Jolchine I, et al: Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis. Arthritis and Rheum 2001; 44(1):180-185.
- Daniels S, Robbins J, West CR et al: Celecoxib in the treatment of primary dysmenorrhea: results from two randomized, double-blind, active- and placebo-controlled, crossover studies. Clin Ther. 2009 Jun; 31(6):1192- 208.
- Cardenas-Estrada, E. et al. (2009) Efficacy and safety of celecoxib in the treatment of acute pain due to ankle sprain in a Latin American and Middle Eastern population. J Int Med Res. 37. P.1937-1951 Petri M. et al. (2004) Celecoxib effectively treats patients with acute shoulder tendinitis/bursitis. J Rheumatol. 31. p.1614-1620.
- Ralha, L. et al. (2008) Efficacy and tolerability of celecoxib versus diclofenac: Results of a multicenter, randomized, double blind, non-inferiority study in subjects with acute low back pain. Revista Brasileira de Medicina. 65 (11). p.378-387.
- O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM et al: The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo- oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. J Int Med Res. 2009 Nov-Dec; 37(6):1789-