

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg****1. Nombre del producto farmacéutico**

CELECOXIB CAPSULAS 200 mg

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.**2. Composición cualitativa y cuantitativa****Cada cápsula contiene:** Celecoxib BP 200 mgLista completa de excipientes:

N°	Nombre de los excipientes	Referencia en farmacopea
1.	Celulosa microcristalina	BP
2.	Lactosa	BP
3.	Povidona K-30	BP
4.	Alcohol Isopropilico	BP
5.	Laurilsulfato de Sodio	BP
	Verde oscuro / Cápsula de gelatina con cubierta	IHS
	dura verde oscuro de tamaño "2"	

Composición de la cápsula cuerpo y tapa color verde:**Gelatina, Agua purificada, Lauril sulfato de sodio, Metilparabeno, Propilparabeno, Colorante FD&C azul N°1, Colorante D&C amarillo N°10, Dióxido de titanio.****3. Forma farmacéutica**

Cápsula.

4. Particulares clínicos**4.1.Indicaciones Terapéuticas**

Celecoxib está indicado para el tratamiento sintomático de la osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. **Alivio de los signos y síntomas de las espondilosis anquilosante. Manejo del dolor agudo. Tratamiento de la dismenorrea primaria.**

La decisión de prescribir un inhibidor COX-2 selectivo debería basarse en una valoración individual de los riesgos generales del paciente (ver secciones 4.3 y 4.4).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg****4.2.Posología y Método de Administración****Posología**

Como los riesgos cardiovasculares de Celecoxib pueden aumentar con la dosis y la duración de la exposición, debería usarse el menor tiempo posible y con la dosis efectiva más baja.

Las necesidades del paciente para el alivio sintomático y respuesta a la terapia deberían ser reevaluados periódicamente, en especial en pacientes con osteoartritis (ver secciones 4.3, 4.4, 4.8 y 5.1).

Osteoartritis

La dosis diaria recomendada es 200 mg tomados una vez al día o en dos dosis divididas. En algunos pacientes, con alivio insuficiente de los síntomas, una dosis mayor de 200 mg dos veces al día debería aumentar la eficacia. En ausencia de un aumento del beneficio terapéutico luego de dos semanas, deberían considerarse otras opciones.

Artritis reumatoide

La dosis diaria recomendada es 200 mg tomados en dos dosis divididas. La dosis podría después, si es necesario, ser aumentada a 200 mg dos veces al día. En ausencia de un aumento del beneficio terapéutico luego de dos semanas, otras opciones deberían ser consideradas.

Espondilitis anquilosante

La dosis diaria recomendada es de 200 mg tomadas una vez al día o dos en dosis divididas. En pocos pacientes, con alivio insuficiente de síntomas, una dosis aumentada de 400 mg una vez al día en dos dosis divididas podría aumentar la eficacia. En ausencia de un aumento del beneficio terapéutico luego de dos semanas, otras opciones deberían ser consideradas. La dosis diaria máxima recomendada es de 400 mg para todas las indicaciones.

Poblaciones especiales***Adultos mayores (>65 años)***

Como en adultos jóvenes, 200 mg por día deberían ser usados inicialmente. La dosis podría después, si es necesario, aumentarse a 200 mg dos veces al día. Se debe tener particular precaución en adultos mayores con un peso inferior a 50 kg. (Ver secciones 4.4 y 5.2).

Poblaciones Pediátricas

Celecoxib no está indicado para su uso en niños.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg*****Metabolizadores pobres de CYP2C9***

Los pacientes de los cuales se tiene conocimiento o se sospecha de ser metabolizadores pobres de CYP2C9 basándose en genotipo o experiencia / historia previa de otros sustratos de CYP2C9, Celecoxib debería ser administrado con precaución debido a que el riesgo de efectos adversos de dosis dependencia aumenta. Considerar reducir la dosis a la mitad del mínimo recomendado.

Insuficiencia hepática

El tratamiento debería ser iniciado con la mitad de la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada establecida con una suero albúmina de 25-35 g/L. La experiencia en estos pacientes es limitada a los pacientes cirróticos.

Insuficiencia Renal

La experiencia con Celecoxib en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada es limitada, por lo tanto, estos pacientes deberían ser tratados con precaución.

Método de administración

Celecoxib puede ser tomado con o sin alimentos.

4.3.Contraindicaciones

- Historia de hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de sus excipientes.
- Hipersensibilidad conocida a las sulfonamidas.
- Ulceración péptica activa o sangrado gastrointestinal (GI).
- Pacientes que han sufrido de asma, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria u otro tipo de reacciones alérgicas luego de ingerir ácido acetilsalisílico o AINEs (Antiinflamatorios no esteroideos) incluyendo inhibidores de COX-2 (ciclooxigenasa-2).
- Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil, a menos que utilicen un método eficaz de anticoncepción (ver sección 4.6). Celecoxib ha sido presentado como causante de malformaciones en las dos especies animales estudiadas (ver secciones 4.6 y 5.3). El riesgo potencial durante el embarazo es desconocido, pero no puede ser excluido.
- Lactancia (ver secciones 4.6 y 5.3).

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

- Disfunción hepática (suero albúmina <25 g/l o Puericultura puntaje ≥10). Pacientes con aclaramiento de creatinina estimada <30 ml/min. Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-IV).
- **No debe usarse AINEs con excepción de Ácido Acetilsalicílico en pacientes en el período post operatorio inmediato a una cirugía de by pass coronario.**

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

Complicaciones gastrointestinales superiores [perforaciones, úlceras o sangramientos (PUBs)], algunas de ellas con resultado de muerte han ocurrido en pacientes tratados con Celecoxib. Se recomienda precaución con el tratamiento de pacientes con mayor riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal con AINEs; los adultos mayores usando cualquier otro AINE o ácido acetilsalicílico concomitante o pacientes con una historia previa de enfermedad gastrointestinal, tales como ulceración y sangramiento gastrointestinal. Existe un aumento adicional de los efectos adversos gastrointestinales por el uso de Celecoxib (ulceración gastrointestinal u otras complicaciones gastrointestinales), cuando Celecoxib es administrado conjuntamente con ácido acetilsalicílico (incluso en bajas dosis). Una diferencia significativa en la seguridad gastrointestinal entre inhibidores COX-2 + ácido acetilsalicílico versus NSAIDs + ácido acetilsalicílico no ha sido demostrada en pruebas clínicas a largo plazo (ver sección 5.1).

Uso asociado de AINEs

El uso asociado de Celecoxib y un AINE no-aspirina debería ser evitado.

Efectos cardiovasculares

El aumento del número de eventos cardiovasculares, principalmente infarto al miocardio, ha sido encontrado en un estudio placebo controlado a largo plazo en sujetos con pólipos adenomatosos esporádicos tratados con Celecoxib en dosis de 200 mg BID y 400 mg BID comparados con el (ver sección 5.1).

Como los riesgos cardiovasculares de Celecoxib pueden aumentar con la dosis y la duración de la exposición, debería usarse el menor tiempo posible y la dosis diaria mínima efectiva. La necesidad del paciente por el alivio sintomático y respuesta a la terapia deberían ser evaluadas periódicamente, en especial en pacientes con osteoartritis (ver secciones 4.2, 4.3, 4.8 y 5.1). Pacientes con factores de riesgo significativos de eventos cardiovasculares (e.g.

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

hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores) deberían ser tratados con Celecoxib luego de una cuidadosa consideración (ver sección 5.1).

Inhibidores selectivos COX-2 no son un sustituto del ácido acetilsalisílico para profilaxis de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas, debido a la falta de efectos antiplaquetarios. Por lo tanto, las terapias antiplaquetarias no deberían ser descontinuadas.

Retención de líquidos y edema

Así como otras drogas conocidas por inhibir la síntesis de prostaglandinas, la retención de líquido y edema han sido observados en pacientes tomando Celecoxib. Por lo tanto, Celecoxib debería ser usado con precaución en pacientes con historia de falla cardíaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión y, en pacientes con edema preexistente por alguna otra razón, ya que la inhibición de la prostaglandina puede resultar en el deterioro de la función renal y retención de líquido. La precaución también es necesaria en pacientes con tratamientos diuréticos o con hipovolemia de igual forma.

Hipertensión

Como todos los AINEs, Celecoxib puede conducir a la aparición de una hipertensión o bien empeorar una preexistente, cualquiera de ellos puede contribuir al aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares. Por lo tanto, la presión sanguínea debe ser monitoreada muy de cerca durante el inicio de la terapia con Celecoxib y a través del curso de ésta.

Efectos hepáticos y renales

Compromiso renal o de la función hepática y especialmente disfunción cardíaca son más comunes en los adultos mayores y por lo tanto la supervisión médica debería mantenerse. Las AINEs, incluyendo Celecoxib, podrían causar toxicidad renal. Pruebas clínicas con Celecoxib han mostrado efectos similares a los observados con comparadores de AINEs. Pacientes con el mayor riesgo de toxicidad renal son aquellos con insuficiencia renal, falla cardíaca, disfunción hepática, los que toman diuréticos, inhibidores de ACE, receptores antagonistas de angiotensina II y los adultos mayores (ver sección 4.5). Dichos pacientes deberían ser monitoreados cuidadosamente mientras reciben el tratamiento con Celecoxib. Algunos casos de reacciones hepáticas severas, incluyendo hepatitis fulminante (algunos con resultado de muerte), necrosis hepática y falla hepática (algunos con resultado de muerte o con necesidad de trasplante de hígado), han sido reportados con el uso de Celecoxib. Entre los casos reportados durante el inicio, la mayoría de los eventos hepáticos adversos fueron desarrollados luego de un mes después de iniciado el tratamiento con Celecoxib (ver sección 4.8).

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

Si durante el tratamiento, los pacientes sufren deterioro de cualquiera de las funciones de los órganos descritos anteriormente, se deberían tomar las medidas adecuadas y habría que considerar la discontinuación de la terapia con Celecoxib.

Inhibición de CYP

Celecoxib inhibe la CYP2D6. Aunque no es un inhibidor potente de esta enzima, una reducción en la dosis puede ser necesaria para drogas con dosis valorada individualmente que son metabolizadas por CYP2D6 (ver sección 4.5).

Los pacientes conocidos por ser metabolizadores pobres de CYP2C9 deberían ser tratados con precaución (ver sección 5.2.).

Piel y reacciones de hipersensibilidad sistémica

Reacciones en la piel serias, algunas de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica han sido reportadas muy raramente asociadas al uso de Celecoxib (ver sección 4.8). Al parecer los pacientes tienen mayor riesgo de presentar estas reacciones en una etapa temprana de la terapia: el comienzo de la reacción ocurre, en la mayoría de los casos, dentro del primer mes de tratamiento. Reacciones serias de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia, angioedema y erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, o síndrome de hipersensibilidad)), han sido reportados en pacientes recibiendo Celecoxib (ver sección 4.8). Los pacientes con historial de alergia a la sulfonamida u otra alergia cutánea están expuestos a un mayor riesgo de reacciones serias a la piel o reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.3). Celecoxib debería ser discontinuado frente a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones en las mucosas u otro signo de hipersensibilidad.

General

Celecoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación. En pacientes que están siendo tratados con warfarina, han ocurrido serios eventos de sangramiento. La combinación de Celecoxib con warfarina y cualquier otro anticoagulante debe ser llevada a cabo muy cuidadosamente (ver sección 4.5).

La cápsula de Celecoxib contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la lactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deberían tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg****Interacciones farmacodinámicas**

La actividad anticoagulante debería ser monitoreada particularmente durante los primeros días luego de iniciado el tratamiento o cambiada la dosis de Celecoxib en pacientes bajo tratamiento de warfarina u otros anticoagulantes ya que, estos pacientes, tienen un aumento del riesgo de complicaciones por sangramiento. Por lo tanto, pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales deberían ser monitoreados muy de cerca por su tiempo de protrombina INR, particularmente durante los primeros días de iniciada la terapia con Celecoxib o su dosis es cambiada (ver sección 4.4). Eventos de sangramiento asociados con el aumento del tiempo de protrombina han sido reportados, predominantemente en los adultos mayores y en pacientes en tratamiento con Celecoxib y warfarina, algunos de ellos fatales.

Los AINEs podrían reducir el efecto de diuréticos y productos antidepresivos medicinales. Como para los AINEs, el riesgo de insuficiencia renal aguda, la cual es usualmente reversible, podría verse aumentada en algunos pacientes con compromiso de la función renal (por ejemplo pacientes deshidratados, pacientes en uso de diuréticos o pacientes adultos mayores) cuando inhibidores ACE II o angiotensina son combinados con alguna AINEs, incluyendo Celecoxib (ver sección 4.4). Por lo tanto, la combinación debería ser administrada con precaución, especialmente en adultos mayores. Los pacientes deberían ser hidratados adecuadamente y debe tenerse en consideración el monitoreo de la función renal luego de iniciación o en terapia concomitante y de manera periódica luego de aquello. En un estudio clínico de 28 días en pacientes con hipertensión, Etapa I y II lisinopril controlada, la administración de 200 mg de Celecoxib BID no arrojó aumentos clínicamente significativos. Cuando se comparó con el tratamiento placebo, en media diaria de presión sanguínea sistólica o diastólica, como se determina aplicando un monitoreo ambulatorio de presión sanguínea de 24 horas. Entre los pacientes tratados con Celecoxib 200 mg BID, el 48% fueron considerados insensibles al lisinopril al final de la visita clínica (definidos como presión sanguínea diastólica >90 mmHg o bien presión sanguínea diastólica aumentada >10% comparadas con los datos de referencia), comparado con el 27% de pacientes tratados con placebo; esta diferencia fue estadísticamente significativa.

La coadministración de una AINE con ciclosporina o tacrolimus ha sido sugerida para aumentar el efecto nefrotóxico de la ciclosporina y el tacrolimus. La función renal debería ser monitoreada cuando Celecoxib y cualquiera de esas drogas son combinadas.

Celecoxib puede ser usado con una baja dosis de ácido acetilsalisílico pero no es un sustituto de profilaxis cardiovascular. En los estudios enviados, como con otras AINEs. Un riesgo aumentado de ulceración gastrointestinal u otras complicaciones gastrointestinales comparadas al uso de Celecoxib por sí solo, fue presentado con la administración concomitante de una baja dosis de ácido acetilsalisílico (ver sección 5.1).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg****Interacciones farmacocinéticas****Efectos de Celecoxib en otras drogas**

Celecoxib es un inhibidor de CYP2D6. Durante el tratamiento con Celecoxib, las concentraciones del sustrato dextrometorfano de CYP2D6 aumentaron en un 136%.

Las concentraciones de plasma de las drogas que son sustratos de esta enzima podrían verse incrementados cuando Celecoxib es usado concomitantemente. Dentro de los ejemplos de drogas que son metabolizadas por CYP2D6, están los antidepresivos (tricíclicos y SSRIs), neurolépticos, drogas antiarrítmicas, etc. Los sustratos CYP2D6 con dosis individuales pueden necesitar ser reducidas cuando el tratamiento con Celecoxib es iniciado o aumentado.

Estudios In vitro han mostrado algo del potencial de Celecoxib para inhibir el metabolismo catalizado de CYP2C19. La significancia clínica de este descubrimiento in vitro es desconocida. Ejemplos de drogas que son metabolizadas por CYP2C19 son el diazepam, citalopram y la imipramina.

En un estudio de interacción, Celecoxib no tiene efectos relevantes on la farmacocinética de anticonceptivos orales (1 mg noretisterona /35 mcg etinilestradiol).

Celecoxib no afecta la farmacocinética de la tolbutamida (CYP2C9 sustrato), o la glibenclamida en una medida clínicamente pertinente.

En pacientes con artritis reumatoide, Celecoxib no tuvo efectos significantes estadísticamente en la farmacocinética (plasma, aclaramiento renal) del metotrexato (en dosis reumatológicas). Sin embargo, un monitoreo adecuado de la toxicidad relacionada al metotrexato debería considerarse cuando se combinan ambas drogas.

En sujetos sanos, la coadministración de Celecoxib 200 mg dos veces al día con 450 mg de litio dos veces al día como resultado un aumento en la media del Cmax de un 16% y en AUC de un 18% de litio. Por lo tanto, pacientes en tratamiento con litio deberían ser monitoreados muy de cerca cuando Celecoxib es introducido o retirado.

Efectos de otras drogas en Celecoxib

En individuos que son metabolizadores pobres de CYP2C9 y demostraron exposición sistémica aumentada al Celecoxib, el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP2C9 podrían resultar en aumentos posteriores a la exposición a Celecoxib. Tales combinaciones deberían ser evitadas en metabolizadores pobres conocidos de CYP2C9 (ver secciones 4.2 y 5.2).

Debido a que Celecoxib es predominantemente metabolizado por CYP2C9, la mitad de la dosis recomendada debería ser usada en pacientes que reciben fluconazol. El uso en

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

concomitancia de una dosis única de 200 mg de Celecoxib y 200 mg una vez al día de fluconazol, un inhibidor potente de CYP2C9, resultó en un aumento del 60% del Cmax en Celecoxib Cmax y en un 130% del AUC. El uso concomitante de inductores de CYP2C9 tales como rifampicina, carbamazepina y barbitúricos pueden reducir las concentraciones de plasma de Celecoxib.

Ketoconazol o antiácidos no han observado afectar la farmacokinética de Celecoxib.

Poblaciones pediátricas

Los estudios de interacción sólo han sido efectuados en adultos.

4.6. Embarazo y lactancia**Embarazo**

Estudios en animales (ratas y conejos) han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones (ver secciones 4.3 y 5.3). La inhibición de la síntesis de las prostaglandinas podría afectar adversamente el embarazo. Información proveniente de estudios epidemiológicos, sugiere un riesgo aumentado de aborto espontáneo luego del uso de inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas en etapas tempranas del embarazo. El riesgo potencial en el embarazo es desconocido pero no puede ser excluido. Celecoxib, con otras drogas inhibidoras de la síntesis de prostaglandinas, pueden causar inercia uterina y el cierre prematuro de los ductos arteriales durante el último trimestre. Celecoxib está contraindicado en el embarazo y en mujeres que pueden quedar embarazadas (ver secciones 4.3 y 4.4). Si una mujer quedara embarazada durante el tratamiento, el uso de Celecoxib debería ser discontinuado.

Lactancia

Celecoxib es excretado en la leche de ratas en período de lactancia en concentraciones similares a las que hay en el plasma. La administración de Celecoxib a un número limitado de mujeres en período de lactancia ha mostrado una muy baja transferencia de Celecoxib en la leche materna. Las mujeres que toman Celecoxib no deberían amamantar.

Fertilidad

Basado en el mecanismo de acción, el uso de AINEs, incluyendo Celecoxib, podría retrasar o prevenir la ruptura de los folículos ováricos, los cuales han sido asociados con infertilidad reversible en algunas mujeres.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg****4.7.Efectos en la habilidad de conducir y operar otras maquinarias automatizadas**

Pacientes que sufren de mareos, vértigo o somnolencia mientras toman Celecoxib deberían abstenerse de conducir u operar maquinaria.

4.8.Efectos indeseables

Las reacciones adversas están listadas por clase de sistema de órganos y reanqueadas por frecuencia en la **Tabla 1**, reflejando información de las siguientes fuentes:

- Las reacciones adversas reportadas en pacientes con osteoartritis y con artritis reumatoide a una tasa de incidencia superiores a 0.01% y superiores a aquellas reportadas por el placebo durante 12 pruebas clínicas placebo y/o activo-controladas de una duración de 12 semanas con dosis diarias de Celecoxib de 100 mg a 800 mg. En estudios adicionales usando comparadores de NSAID no selectivos, aproximadamente 7400 pacientes con artritis han sido tratados con Celecoxib con dosis diarias de hasta 800 mg, incluyendo a 2300 pacientes tratados durante año o más.
- Las reacciones adversas reportadas, a tasas de incidencia mayores a las del placebo, en sujetos tratados con 400 mg de Celecoxib diarios en pruebas de prevención de pólipos que duraron hasta 3 años (las pruebas APC y PreSAP; ver sección 5.1, Propiedades farmacodinámicas: Seguridad cardiovascular – estudios a largo plazo involucrando pacientes con pólipos adenomatosos esporádicos).
- Las reacciones adversas de la droga como espontáneamente reportaron encuestas post-venta durante un período en el cual un estimado de >70 millones de pacientes fueron tratados con Celecoxib (variadas dosis, duraciones e indicaciones). Aunque éstas fueron identificadas como reacciones de los reportes post-venta, los datos de las pruebas fueron consultadas para estimar frecuencia. Las frecuencias se basan en un meta-análisis acumulativo con encuestas de estudio que representan la exposición en 38102 pacientes.

Tabla 1. Reacciones adversas de las drogas en pruebas clínicas de *Clinical Trials y Surveillance Experience* (MedDRA términos Preferidos)^{1,2}

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

Clase de sistema de órganos	Frecuencia de la reacción adversa al fármaco					
	Muy común (≥1/10)	Común (≥1/100 a <1/10)	Poco común (≥1/1000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1000)	Muy raro (<1/10.000)	Frecuencia desconocida (Experiencia post-venta)
Infecciones e infestaciones		Sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infección				
Sangre y desórdenes del sistema linfático			Anemia	Leucopenia, trombocitopenia	Pancitopenia ⁴	
Desórdenes del sistema inmune		Alergia agravada (hipersensibilidad)			Shock anafiláctico ⁴ , anafilaxis ⁴ (reacción anafiláctica) ⁴	
Desórdenes nutricionales y del Metabolismo			Hipercalemia			
Desórdenes psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad, depresión, cansancio	Confusión (estado confusional), alucinaciones ⁴		
Desórdenes del sistema nervioso		Mareo, hipertonia, dolor de cabeza ⁴	Infarto cerebral ¹ , paraestesia, somnolencia	Ataxia, alteración del gusto	Hemorragia intracraneal severa ⁴ , meningitis aséptica ⁴ , epilepsia agravada ⁴ , ageusia ⁴ , anosmia ⁴	
Desórdenes visuales			Visión borrosa, conjuntivitis ⁴	Hemorragia ocular ⁴	Oclusión arterial retiniana y venosa ⁴	
Desórdenes del oído			Tinnitus, hipoacusis ¹			

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

Desórdenes cardíacos		Infarto al miocardio ¹	Falla cardíaca, palpitaciones, taquicardia	Arritmia ⁴		
Desórdenes vasculares	Hipertensión ¹ (incluyendo hipertensión			Embolia pulmonar ⁴ , lavado ⁴	Vasculitis ⁴	
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos		Faringitis, rinitis, tos, disnea ¹	Broncoespasmo ⁴			
Desórdenes gastrointestinales		Nausea ⁴ , dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, vómitos ¹ , disfagia ¹	Constipación, gastritis, estomatitis, agravación de la inflamación gastrointestinal, eructos	Hemorragia ⁴ gastrointestinal, duodenal, esofágica, intestinal y ulceración colónica; perforación intestinal, esofagitis, melaena, pancreatitis, colitis/ colitis agravada ⁴		
Desórdenes hepatobiliares			Función hepática anormal, elevación de las enzimas hepáticas (incluyendo aumento de SGOT y SGPT)	Hepatitis ⁴	Falla hepática ⁴ (a veces fatal o con requerimiento de trasplante), hepatitis fulminante ⁴ (algunas con resultado de muerte), necrosis del hígado, colestasis ⁴ , hepatitis, colestática ⁴ , ictericia ⁴	

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

Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo		Erupción, prurito (incluye prurito generalizado)	Urticaria, esquimosis ⁴	Angioedema ⁴ , alopecia, fotosensibilidad	Dermatitis exfoliativa ⁴ , eritema multiforme ⁴ , síndrome de Stevens-Johnson ⁴ , necrosis epidermal tóxica ⁴ , erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) o síndrome de hipersensibilidad ⁴ , pustulosis extrema generalizada aguda AGE ⁴ , erupción bulosa ⁴ (dermatitis bulosa)	
Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Artralgia ⁴	Calambres en las piernas		Miositis ⁴	
Desórdenes renales y urinarios			Aumento de la creatinina, aumento de BUN	Falla renal aguda ⁴ , hiponatremia ⁴	Nefritis intersticial ⁴ , síndrome nefrótico ⁴ , enfermedad de cambios mínimos ⁴	

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

Desórdenes del sistema reproductivo y pechos				Desorden menstrual NOS4		Baja en la fertilidad femenina ³
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración		Síntomas como el resfrío (enfermedad tipo influenza), edema/retención de líquidos periférico	Edema facial, dolor de pecho ⁴			
Lesiones, envenenamiento y condiciones procesales		Lesión accidental (lesiones)				

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

	¹Las reacciones adversas a la droga ocurridas en las pruebas de prevención de pólipos, representan sujetos tratados con Celecoxib 400 mg diarios en 2 estudios clínicos con una duración de 3 años (el APC y PreSAP). Las reacciones adversas a la droga anotadas arriba para las pruebas de prevención de pólipos sólo son aquellas que han sido previamente reconocidas en la experiencia de vigilancia post-venta, o las que han ocurrido más frecuentemente que en pruebas de artritis. ²Además, las siguientes reacciones adversas, previamente desconocidas, ocurridas en las pruebas de prevención de pólipos representando sujetos tratados con Celecoxib 400 mg diariamente en 2 pruebas clínicas que duraron hasta 3 años (APC y pruebas PreSAP): Común: angina de pecho, síndrome de intestino irritable, nefrolitiasis, aumento de la creatina en la sangre, hiperplasia prostática benigna, aumento de peso. Poco común: infección helicobacter, herpes zoster, erisipelas, bronconeumonía, laringitis, infección gingival, lipoma, volantes vítreos, hemorragia conjuntiva, trombosis venosa profunda, disfonía, hemorragia hemorroidal, movimientos intestinales frecuentes, ulceración de la boca, dermatitis alérgica, ganglios, nicturia, hemorragia vaginal, sensibilidad en los pechos, fractura de los miembros inferiores, aumento de sodio en la sangre. ³Mujeres intentando de quedar embarazadas están excluidas de todas las pruebas, debido a que la consulta de la base de datos por la frecuencia de este evento no era razonable. ⁴Las frecuencias se basan en meta análisis acumulativos con encuestas de pruebas representando la exposición de 38102 pacientes
--	--

En los datos finales (adjudicados) de las pruebas APC y PreSAP en pacientes tratados con Celecoxib 400 mg diariamente hasta por 3 años (información recabada en ambos estudios; ver sección 5.1 para los resultados de las pruebas individuales), la tasa de exceso sobre el placebo para infarto al miocardio fue de 7.6 eventos en 1000 pacientes (poco común) y no hubo tasa de exceso por derrame cerebral (tipos no determinados) sobre el placebo.

4.9.Sobredosis

No existe experiencia clínica de sobredosis.

Dosis individuales hasta de 1200 mg y múltiples dosis hasta de 1200 mg dos veces al día han sido administradas a sujetos sanos por nueve días sin mostrar efectos clínicamente adversos.

En el caso de sospecha de sobredosis, los cuidados médicos apropiados deben ser entregados, por ejemplo, por eliminación de contenidos gástricos, supervisión clínica y, de ser necesario, la institución de tratamiento sintomático.

La diálisis es un método eficiente para remover la droga debido a la alta unión de la proteína.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg****5. Propiedades farmacológicas****5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antiinflamatorio no esterooidal y drogas antireumáticas, AINEs, Coxibs.

Código ATC: M01AH01.

Mecanismo de acción

Celecoxib es un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 (COX-2) dentro del rango de dosis clínica (200-400 mg diariamente). No hubo inhibición estadísticamente significativa de COX-1 (como inhibición ex vivo de la formación de tromboxano B2 [TxB2] formation) fue observada en este rango de dosis en voluntarios sanos.

Efectos farmacodinámicos

La ciclooxigenasa es responsable de la generación de prostaglandinas. Dos isoformas, COX-1 y COX-2, han sido identificadas. COX-2 es el isoforme de la enzima que ha sido mostrada para ser inducida por estímulo proinflamatorio y ha sido postulada para ser primariamente responsable por la síntesis de mediadores del dolor, inflamación y fiebre. COX-2 está también involucrada en la ovulación, implantación y cierre de los ductos arteriales, regulación de la función renal y las funciones del sistema nervioso central (inducción de la fiebre, percepción del dolor y función cognitiva). También puede jugar un rol en la curación de las úlceras. COX-2 ha sido identificada en tejidos alrededor de úlceras gástricas en el hombre pero su relevancia en la curación de las úlceras no ha sido establecida.

La diferencia de la actividad antiplaquetaria entre algunos COX-1 inhibiendo AINEs e inhibidores selectivos COX-2 pueden ser clínicamente significativos en pacientes con riesgo de reacciones tromboembólicas. Los inhibidores selectivos COX-2 reducen la formación de (y por lo tanto posiblemente endotelial) prostacilina sin afectar el tromboxano plaquetario.

Celecoxib es un pirazol diaril sustituido, químicamente similar a otras sulfonamidas no arilaminas (e.g. tiazidas, furosemida) pero que difiere de las sulfonamidas arilaminas (por ejemplo Sulfametoxizol y otros antibióticos sulfonamidas).

Se ha observado un efecto dependiente de la dosis sobre la formación de TxB2 después del uso de altas dosis de Celecoxib. Sin embargo, en sujetos sanos, en pequeños estudios de dosis múltiples con 600 mg de BID (tres veces la dosis más alta recomendada) Celecoxib no tiene efecto en la agregación plaquetaria y tiempo de sangrado comparado con el placebo.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg****Eficacia clínica y seguridad**

~~Varios estudios clínicos han sido ejecutados confirmando la eficacia y seguridad en el tratamiento de la osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. Celecoxib fue evaluado para el tratamiento de la inflamación y el dolor de OA de la rodilla y cadera en aproximadamente 4200 pacientes en placebo y pruebas activas controladas hasta por 24 semanas de duración. Fue evaluado también para el tratamiento de la inflamación y el dolor de RA en aproximadamente 2100 pacientes en placebo y las pruebas activas controladas hasta por 24 semanas de duración. Celecoxib en dosis diarias de 200 mg — 400 mg proporcionó alivio del dolor dentro de las 24 horas de dosis. Celecoxib fue evaluado para el tratamiento de espondilitis anquilosante en 896 pacientes en placebo y pruebas activo controladas hasta por 12 semanas de duración. Celecoxib en dosis de 100 mg BID, 200 mg QD, 200 mg BID y 400 mg QD en estos estudios ha demostrado un significativo alivio del dolor, actividad global de la enfermedad y función en espondilitis anquilosante.~~

~~Cinco estudios doble ciegos aleatorios han sido conducidos incluyendo endoscopia gastrointestinal superior en aproximadamente 4500 pacientes libres de la ulceración inicial (dosis de Celecoxib de 50 mg — 400 mg BID). En doce semanas de estudios — endoscópicos Celecoxib (100 — 800 mg por día) fue asociado con una significativa baja en el riesgo de úlceras gastroduodenales comparado con naproxeno (1000 mg por día) e ibuprofeno (2400 mg por día). Los datos fueron inconsistentes en comparación con el diclofenaco (150 mg por día). En dos de los estudios de 12 semanas, el porcentaje de pacientes con ulceración gastroduodenal endoscópica no fue significativamente diferente entre el placebo y Celecoxib 200 mg BID y 400 mg BID.~~

~~En un futuro a largo plazo, el resultado del estudio de seguridad (6 a 15 meses de duración, estudio CLASS), 5800 pacientes con OA y 2200 con RA recibieron Celecoxib 400 mg BID (4 veces y 2 veces la dosis recomendada para pacientes con OA y RA respectivamente), ibuprofeno 800 mg TID o diclofenaco 75 mg BID (ambos en dosis terapéuticas).~~

~~El 22% de los pacientes registrados tomaron concomitantemente dosis bajas de ácido acetilsalisílico (≤ 325 mg/día), primariamente para profilaxis cardiovascular. Para el endpoint primario de úlceras complicadas (definidas como sangramiento gastrointestinal, perforación u obstrucción) Celecoxib no fue significativamente diferente que, incluso, ibuprofeno o diclofenaco individualmente. También para el grupo combinado de AINEs, no hubo diferencia estadísticamente significativa para úlceras complicadas. (Riesgo relativo 0.77,95% CI 0.41-1.46, basado en la duración del estudio completo. Para el endpoint combinado y úlceras complicadas y sintomáticas, la incidencia fue significativamente más~~

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

~~baja en el grupo de Celecoxib, comparados con los del grupo de AINEs, riesgo relativo 0.66, 95% CI 0.45-0.97 pero no entre Celecoxib y diclofenaco. Aquellos pacientes usando Celecoxib y en concomitancia con dosis bajas de ácido acetilsalisílico experimentaron 4 veces tasas más altas de úlceras complicadas si se comparan con aquellos que usaron Celecoxib solamente. La incidencia de bajas importantes en la hemoglobina (≥ 2 g/dL), confirmado a través de pruebas repetidas, fueron significativamente más bajas en pacientes que usan Celecoxib comparados con los del grupo de los AINEs, riesgo relativo 0.29, 95% CI 0.17-0.48. La incidencia significativamente más baja en este evento con Celecoxib, fue mantenido con o sin el uso del ácido acetilsalisílico.~~

~~En un estudio de seguridad prospectiva de 24 semanas, pacientes de ≥ 60 años de edad o que tenían una historia de úlceras gastroduodenales (usuarios de ASA excluidos), los porcentajes de pacientes con disminución de hemoglobina (≥ 2 g/dL) y/o hematocrito ($\geq 10\%$) de GI de origen definido o presunto, fueron más bajos en pacientes tratados con Celecoxib 200 mg dos veces diariamente (N=2238) comparados con pacientes tratados con diclofenaco R 75 mg dos veces al día más omeprazol 20 mg una vez al día (N=2246) (0.2% vs 1.1% para origen GI definido, $p=0.004$; 0.4% vs. 2.4% por origen presunto de GI, $p=0.0001$). Las tasas de complicaciones GI tales como perforación, obstrucción o hemorragia fueron muy bajas y sin diferencias entre los grupos de tratamiento (4-5 por grupo).~~

Seguridad cardiovascular — estudios a largo plazo involucrando sujetos con pólipos adenomatosos esporádicos

~~Des estudios involucrando sujetos con pólipos adenomatosos esporádicos fueron conducidos con Celecoxib i.e., el estudio APC (Prevención de Adenoma con Celecoxib) y el PreSAP (Prevención de Pólipos Adenomatosos Espontáneos). En el estudio APC, hubo un aumento dosis relacionado en la en el compuesto endpoint de muerte cardiovascular, infarto al miocardio o derrame cerebral (adjudicado) con Celecoxib comparado al placebo sobre tres años de tratamiento. El estudio PreSAP no demostró un aumento estadísticamente significativo en el riesgo aumentado por el mismo compuesto endpoint. En el estudio de APC, el riesgo relativo comparado al placebo par el compuesto endpoint (adjudicado)~~

~~de muerte cardiovascular, infarto al miocardio o ataque fulminante fueron de 3.4 (95% CI~~

~~1.4-8.5) con Celecoxib y de 2.8 (95% CI 1.1-7.2) con Celecoxib 200 mg dos veces al día. Tasas acumulativas para el endpoint del compuesto sobre tres años fueron de~~

~~3.0% (20/671 sujetos) y 2.5% (17/685 sujetos) respectivamente, comparado con 0.9% (6/679 sujetos) para el placebo. Los aumentos para ambos grupos, dosis Celecoxib versus~~

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

~~placebo fueron principalmente debido a un aumento en la incidencia de infarto al miocardio.~~

~~En el estudio PreSAP, el riesgo relativo comparado con el placebo para este mismo endpoint de compuesto (adjudicado) fue de 1.2 (95% CI 0.6 – 2.4) con Celecoxib 400 mg una vez al día comparado con el placebo. Tasas acumulativas para este compuesto endpoint sobre tres años fueron de 2.3% (21/933 sujetos) y 1.9% (12/628 sujetos), respectivamente. La incidencia de infarto al miocardio (adjudicado) fue de 1.0% (9/933 sujetos) con Celecoxib 400 mg una vez al día y 0.6% (4/628 sujetos) con placebo.~~

~~Datos de un tercer estudio a largo plazo, ADAPT (Estudio para la prevención antiinflamatoria del Alzheimer), no arrojó un aumento significativo del riesgo cardiovascular con Celecoxib 200 mg BID comparado con el placebo. El riesgo relativo comparado con el placebo para un compuesto endpoint similar (CV muerte, MI, ataque fulminante) fue de 1.14 (95% CI 0.61 – 2.12) con Celecoxib 200 mg dos veces al día. La incidencia de infarto al miocardio fue de 1.1% (8/717 pacientes) con Celecoxib 200 mg dos veces al día y 1.2% (13/1070 pacientes) con placebo.~~

5.2. Propiedades farmacocinéticas**Absorción**

Celecoxib es bien absorbido, alcanzando su peak en las concentraciones de plasma luego de 2 a 3 horas aproximadamente. Dosificación con comida (comidas altas en grasas) Demora la absorción en una hora aproximadamente.

Distribución

La unión de la proteína del plasma es de cerca del 97 % en concentraciones terapéuticas de plasma y la droga no está preferencialmente ligada a los eritrocitos.

Metabolismo

El metabolismo de Celecoxib es primariamente mediado vía citocromo P450 2C9. Tres metabolitos, inactivos como inhibidores de COX-1 or COX 2, han sido identificados en el plasma humano por ejemplo, un alcohol primario, el correspondiente ácido carboxílico y su glucorónido conjugado.

La actividad del citocromo P450 2C9 es reducida en individuos con polimorfismo genéticos que llevan a reducir la actividad enzimática, tales como aquellos homocigóticos para el polimorfismo CYP2C9*3.

En un estudio farmacocinético de Celecoxib 200 mg administrado una vez al día en voluntarios sanos, genotipados como CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, o CYP2C9*3/*3, el Cmax

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

mediano y AUC 0-24 de Celecoxib en el día 7 fueron de aproximadamente 4 veces y 7 veces, respectivamente, en sujetos genotipados como CYP2C9*3/*3 comparados con otros genotipos.

En tres estudios de dosis única separada, involucrando a un total de 5 sujetos genotipados como CYP2C9*3/*3, dosis-única AUC 0-24 aumentados aproximadamente por 3-veces comparado con metabolizadores normales. Se estima que la frecuencia de los homocigóticos de genotipo *3/*3 es 0.3-1.0% entre diferentes grupos étnicos.

Los pacientes de los cuales se sabe, o se sospecha de ser metabolizadores pobres de CYP2C9, basado en historia/experiencia previa con otros sustratos CYP2C9, se les debería administrar Celecoxib con precaución (ver sección 4.2).

Diferencias clínicamente significativas no fueron halladas en parámetros farmacocinéticos de Celecoxib entre adultos mayores afroamericanos y caucásicos.

La concentración de plasma de Celecoxib es aproximadamente 100% aumentada en mujeres (>65 años).

Comparado con sujetos con función hepática normal, pacientes con discapacidad hepática media tuvo un aumento medio de Cmax de un 53% y en AUC de 26% de Celecoxib. Los valores correspondientes en pacientes con deterioro hepático moderado fueron de 41% y 146% respectivamente. La capacidad metabólica en pacientes con deterioro moderado fue mejor correlacionado a sus valores de albumina. El tratamiento debería ser iniciado con la mitad de la dosis recomendada en pacientes con deterioro hepático moderado (con suero albúmina 25- 35 g/L). Pacientes con deterioro hepático severo (suero albúmina <25 g/l) no han sido estudiados y Celecoxib está contraindicado en este grupo de pacientes.

Hay poca experiencia respecto de Celecoxib en el deterioro renal. La farmacocinética de Celecoxib no ha sido estudiada en pacientes con deterioro renal pero es improbable que sea marcadamente cambiada en estos pacientes. Por lo tanto, precaución es aconsejable cuando se trate a pacientes con deterioro renal. El deterioro renal severo está contraindicado.

Eliminación

Celecoxib es principalmente eliminado por el metabolismo. Menos del 1 % es excretada sin alteraciones en la orina. La variabilidad inter-sujeto en la exposición a Celecoxib es cerca de 10 veces. Celecoxib exhibe farmacocinética dosis- y tiempo-independiente en el rango terapéutico de la dosis. La eliminación mitad-vida es de 8-12 horas. Las concentraciones de plasma en estado estacionario son alcanzadas dentro de 5 días de tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg****5.3.Datos de seguridad preclínica**

Estudios de toxicidad embriofetal en dosis dependientes, arrojaron hernia diafragmática en fetos de rata y malformaciones cardiovasculares en fetos de conejo a exposiciones sistémicas de droga libre aproximadamente 5X (rata) y 3X (conejo) más altas que aquellas alcanzadas usando la dosis máxima diaria recomendada (400 mg).

Hernia diafragmática fue también vista en estudios de toxicidad peri-post natal en ratas, el cual incluyó exposición durante un período organogenético. En un estudio posterior, a la más baja exposición sistémica donde esta anomalía ocurrió en un animal único, el margen estimado relativo a la dosis máxima recomendada diariamente para uso humano fue de 3X. En animales, la exposición a Celecoxib durante desarrollo embrionario temprano, resultó en pérdidas durante la implantación y la post-implantación. Estos efectos son esperados siguiendo la inhibición de la síntesis de la prostaglandina.

Celecoxib fue excretado en la leche de ratas. En un estudio peri-post natal practicado en ratas, se observó toxicidad en los cachorros.

Basado en estudios convencionales, la genotoxicidad y la carcinogenicidad, no se observó riesgo especial para los humanos, más allá de aquellos direccionados en otras secciones del SmPC. En un estudio de toxicidad de dos años, un aumento de trombosis no adrenal se observó en la rata macho en altas dosis.

6. Particularidades farmacéuticas**6.1.Lista de Excipientes**

N°	Nombre de los excipientes	Referencia en farmacopea
1.	Celulosa microcristalina	BP
2.	Lactosa	BP
3.	Povidona K-30	BP
4.	Alcohol Isopropil	BP
5.	Laurilsulfato de Sodio	BP

~~Verde oscuro / Cápsula de gelatina con cubierta~~ IHS
~~dura verde oscuro de tamaño "2"~~

Composición de la cápsula cuerpo y tapa color verde:

Gelatina, Agua purificada, Lauril sulfato de sodio, Metilparabeno, Propilparabeno, Colorante FD&C azul N°1, Colorante D&C amarillo N°10, Dióxido de titanio.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

CELECOXIB CÁPSULAS 200 mg

6.2.Incompatibilidades

No establecido.

6.3.Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a menos de 30°C.

6.4.Naturaleza y contenidos de embalaje primario

Cápsulas en blíster de Alu/ Alu foil en estuche de cartulina impreso junto con inserto de información al paciente.