



CELEBREX® 200 mg
(Celecoxib)
Cápsulas

ADVERTENCIA: RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES Y GASTROINTESTINALES GRAVES

Eventos cardiovasculares trombóticos

- Los fármacos anti-inflamatorios no esteroides (AINE) provocan un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares trombóticos graves, incluidos el infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, que pueden ser fatales. Este riesgo puede aparecer en una fase temprana del tratamiento y aumentar con la duración de la administración [ver *Advertencias y Precauciones (8.1)*].
- CELEBREX está contraindicado en el contexto de la cirugía de bypass de arteria coronario con injerto (CABG) [ver *Contraindicaciones (7)* y *Advertencias y Precauciones (8.1)*].

Sangrado Gastrointestinal, Ulceración y Perforación

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

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

CELEBREX 200 mg Cápsulas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de CELEBREX 200 mg contiene: 200 mg de celecoxib.

Excipiente(s)

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 15.1

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral

4. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas

5. INDICACIONES Y USO

5.1 Osteoartritis (OA)

Para el alivio de los signos y síntomas de OA.

5.2 Artritis Reumatoide (AR)

Para el alivio de los signos y síntomas de AR

5.3 Artritis Reumatoide Juvenil (ARJ)

Para el alivio de los signos y síntomas de ARJ en pacientes mayores de 2 años de edad

5.4 Espondilitis Anquilosante (EA)

Para el alivio de los signos y síntomas de EA.

5.4 Dolor Agudo

Para el alivio del dolor agudo en adultos.

5.6 Dismenorrea Primaria

Para el alivio de la dismenorrea primaria.

Dolor de Espalda Baja (LBP, por sus siglas en inglés *Low back pain*)

Los efectos antiinflamatorios y analgésicos en el tratamiento de los signos y síntomas de dolor de espalda baja.

6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

6.1 Instrucciones generales para la dosis

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

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

6.2 Osteoartritis

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

6.3 Artritis Reumatoide

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

6.4 Artritis Reumatoide Juvenil

Para ARJ, la dosis para pacientes pediátricos (mayores de 2 años de edad) se basa en el peso. Para pacientes ≥ 10 kg a ≤ 25 kg, la dosis recomendada es 50 mg dos veces al día. Para pacientes >25 , kg la dosis recomendada es 100 mg dos veces al día.

Para pacientes que tienen dificultad para deglutir las cápsulas, puede añadirse el contenido de una cápsula de CELEBREX a un puré de manzana. Se vacía cuidadosamente todo el contenido de la cápsula en una cucharita rasa de puré de manzana frío o a temperatura ambiente y se ingiere inmediatamente con agua. El contenido de la cápsula rociado en el puré de manzana es estable hasta por 6 horas en condiciones refrigeradas (2-8°C).

6.5 Espondilitis Anquilosante

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

6.6 Alivio del Dolor Agudo y Tratamiento de Dismenorrea Primaria

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

6.7 Poblaciones Especiales

Deterioro hepático

En pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh Clase B), reducir la dosis en un 50%. No se recomienda el uso de CELEBREX en pacientes con deterioro hepático grave [*ver Advertencias y Precauciones (8.5), Uso en Poblaciones Específicas (11.6) y Farmacología Clínica (13.3)*].

Metabolizadores Deficientes de Sustratos de CYP2C9

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

En pacientes con ARJ que se sabe o se sospecha de ser metabolizadores deficientes del CYP2C9, considerar el uso de un tratamientos alternativos [ver *Uso en Poblaciones específicas (11.8)*, y *Farmacología Clínica (13.5)*].

Dolor Espalda Baja (LBP, por sus siglas en inglés *Low back pain*)

La dosis habitual para adultos es de 100 mg de celecoxib por vía oral dos veces al día, por la mañana y por la tarde después de la comida.

7. CONTRAINDICACIONES

CELEBREX está contraindicado en los siguientes pacientes:

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

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1 Eventos Trombóticos Cardiovasculares

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

En el ensayo APC (Prevención de Adenoma con Celecoxib), la razón de peligro para el criterio de valoración compuesto de muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular fue 3.4 (95% CI 1.4-8.5) para CELEBREX 400 mg dos veces al día y 2.8 (95% CI 1.1 – 7.2) con CELEBREX 200 mg dos veces al día comparado con placebo. Las tasas acumuladas para este criterio de valoración compuesto a lo largo de 3 años fueron 3.0% (20/671 participantes) y 2.5% (17/685 participantes), respectivamente, comparado con 0.9% (6/679 participantes) con tratamiento con placebo. Los aumentos en ambos grupos de dosis de celecoxib frente a los pacientes tratados con placebo se debieron principalmente a un aumento en la incidencia de infarto de miocardio.

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

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

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

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

Pacientes post IM

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

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

8.2 Sangrado, Ulceración y Perforación Gastrointestinal

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

Factores de Riesgo de Sangrado GI, Ulceración y Perforación

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

Las tasas de úlceras complicadas y sintomáticas fueron del 0.78% a los nueve meses para todos los pacientes del estudio CLASS, y de 2.19% para el subgrupo de ASA en dosis bajas. Los pacientes de 65 años de edad tuvieron un incidente de 1.40% a los nueve meses, 3.06% cuando también consumían ASA.

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

- Usar la dosis efectiva más baja durante la duración más breve posible.
- Evitar la administración de más de un AINE a la vez.
- Evitar el uso en pacientes con mayor riesgo, a menos que se espere que los beneficios superen el mayor riesgo de sangrado. En estos pacientes, así como en los que sufren sangrado GI activo, considerar terapias alternativas a los AINES.

- Mantener la alerta por signos y síntomas de ulceración y sangrado GI durante la terapia con AINEs.
- Si hay sospechas de un evento GI adverso grave, iniciar sin demora la evaluación y el tratamiento, y no administrar CELEBREX hasta haber descartado un evento GI adverso grave.
- En el entorno de un uso concomitante con aspirina en bajas dosis para la profilaxis cardíaca, monitorear más de cerca a los pacientes en busca de evidencias de sangrado GI [*ver Interacciones Medicamentosas (10)*].

8.3 Hepatotoxicidad

Efectos Hepáticos

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

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

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

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

8.4 Hipertensión

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

Las tasas de hipertensión del ensayo CLASS en los pacientes tratados con CELEBREX, ibuprofeno y diclofenaco fueron 2,4%, 4,2% y 2,5%, respectivamente.

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

8.5 Insuficiencia Cardíaca y Edema

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

Además se ha observado retención de líquido y edema en algunos pacientes que toman AINE. El uso de celecoxib puede amortiguar los efectos CV de varios agentes terapéuticos que se usan para tratar estas

afecciones médicas (p. ej., diuréticos, inhibidores de la ECA o bloqueadores del receptor de angiotensina [BRA] [ver *Interacciones Medicamentosas (10)*]).

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

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

8.6 Toxicidad Renal e Hiperpotasemia

Toxicidad Renal

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

Asimismo, se ha visto toxicidad renal en pacientes en quienes las prostaglandinas renales tienen un rol compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas y, de manera secundaria, en el flujo sanguíneo renal, lo cual puede precipitar una descompensación renal evidente. Los pacientes en mayor riesgo de esta reacción son aquellos con función renal deteriorada, deshidratación, hipovolemia, insuficiencia cardíaca, disfunción del hígado, aquellos que toman diuréticos, inhibidores ECA, o ARB y los adultos mayores. La discontinuación de la terapia con AINE usualmente es seguida por recuperación al estado previo al tratamiento.

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

Debe corregirse el estado del volumen en pacientes hipovolémicos antes de comenzar con CELEBREX. Debe controlarse la función renal en pacientes con deterioro renal o hepático, insuficiencia cardíaca, deshidratación o hipovolemia durante el uso de CELEBREX [ver *Interacciones Medicamentosas (10)*]. Debe evitarse el uso de CELEBREX en pacientes con enfermedad renal avanzada, a menos que se espere que los beneficios superen el riesgo de empeorar la función renal. Si se usa CELEBREX en pacientes con enfermedad renal avanzada, estos deberán supervisarse en busca de signos que muestren un empeoramiento de la función renal.

Hiperpotasemia

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

8.7 Reacciones Anafilactoides

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

Deberá buscarse ayuda de emergencia si ocurre una reacción anafilactoide.

8.8 Exacerbación del Asma Sensible a la Aspirina

Una subpoblación de pacientes asmáticos puede tener asma sensible a la aspirina, que puede incluir rinosinusitis crónica complicada por pólipos nasales; broncoespasmo grave y potencialmente fatal; y/o

intolerancia a la aspirina y otros AINEs. Como se ha informado una reactividad cruzada entre la aspirina y otros AINEs en dichos pacientes con sensibilidad a la aspirina, CELEBREX está contraindicado en pacientes que sufren esta forma de sensibilidad a la aspirina [ver *Contraindicaciones (7)*]. Cuando se usa CELEBREX en pacientes con asma preexistente (sin sensibilidad a la aspirina conocida), deberá supervisarlos en busca de cambios en los signos y síntomas del asma.

8.9 Reacciones Cutáneas Graves

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

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

8.10 Cierre Prematuro del Ducto Arterioso Fetal

Celecoxib puede causar un cierre prematuro del conducto arterioso. Debe evitarse el uso de AINEs, incluido CELEBREX, en mujeres embarazadas a partir de las 30 semanas de gestación (tercer trimestre) [ver *Uso en Poblaciones Específicas (11.1)*].

8.11 Toxicidad Hematológica

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

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

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

8.12 Enmascaramiento de Inflamación y Fiebre

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

8.13 Controles de Laboratorio

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

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

8.14 Coagulación Intravascular Diseminada (CID)

Debido al riesgo de coagulación intravascular diseminada con el uso de CELEBREX en pacientes pediátricos con ARJ de inicio sistémico, deberá controlarse a estos pacientes para detectar signos y

síntomas de coagulación o sangrado anormales, e informarles a ellos y a sus cuidadores para que informen sobre estos síntomas lo más pronto posible.

9. REACCIONES ADVERSAS

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

- Eventos Trombóticos Cardiovasculares [*ver Advertencias y Precauciones (8.1)*]
- Sangrado GI, Ulceración y Perforación [*ver Advertencias y Precauciones (8.2)*]
- Hepatotoxicidad [*ver Advertencias y Precauciones (8.3)*]
- Hipertensión [*ver Advertencias y Precauciones(8.4)*]
- Insuficiencia Cardíaca y Edema [*ver Advertencias y Precauciones (8.5)*]
- Toxicidad Renal e Hiperpotasemia [*ver Advertencias y Precauciones (8.6)*]
- Reacciones Anafilactoides [*ver Advertencias y Precauciones (8.7)*]
- Reacciones Cutáneas Graves [*ver Advertencias y Precauciones (8.9)*]
- Toxicidad Hematológica [*ver Advertencias y Precauciones (8.11)*]

9.1 Experiencia de Ensayos Clínicos

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

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

Ensayos Controlados en Artritis Previos a la Comercialización

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

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

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

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

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

NAP = Naproxeno 500 mg dos veces al día;

DCF = Diclofenaco 75 mg dos veces al día;

IBU = Ibuprofeno 800 mg tres veces al día.

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

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

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

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

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

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

Auditivas y vestibulares: Sordera, tinnitus.

Frecuencia cardiaca y ritmo: Palpitación, taquicardia.

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

Metabólicas y nutricionales: Aumento de BUN, aumento de CPK, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipopotasemia, aumento de NPN, aumento de creatinina, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de peso.

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

Plaquetas (sangrado o coagulación):	Equimosis, epistaxis, trombocitemia.
Psiquiátricas:	Anorexia, ansiedad, aumento del apetito, depresión, nerviosismo, somnolencia.
Hémicas:	Anemia.
Respiratorias:	Bronquitis, broncoespasmo, broncoespasmo agravado, tos, disnea, laringitis, neumonía.
Piel y apéndices:	Alopecia, dermatitis, reacción de fotosensibilidad, prurito, rash eritematoso, rash maculopapular, trastorno cutáneo, piel seca, aumento de la sudoración, urticaria.
Trastornos del sitio de aplicación:	Celulitis, dermatitis de contacto.
Urinarias:	Albuminuria, cistitis, disuria, hematuria, micción frecuente, cálculo renal.

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

Cardiovasculares:	Síncope, insuficiencia cardiaca congestiva, fibrilación ventricular, embolia pulmonar, accidente cerebrovascular, gangrena periférica, tromboflebitis.
Gastrointestinales:	Obstrucción intestinal, perforación intestinal, sangrado gastrointestinal, colitis con sangrado, perforación esofágica, pancreatitis, íleo.
Generales:	Sepsis, muerte súbita
Hepáticos y biliares:	Colelitiasis
Hémicos y linfáticos:	Trombocitopenia
Nerviosos:	Ataxia, suicidio [ver <i>Interacciones Medicamentosas (10.1)</i>].
Renales:	Insuficiencia renal aguda.

El estudio de seguridad a Largo Plazo de Celecoxib en Artritis

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

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

Estudio en Artritis Reumatoide Juvenil

En un estudio doble ciego, controlado activo, de 12 semanas, 242 pacientes con ARJ de 2 a 17 años de edad fueron tratados con celecoxib o naproxeno; 77 pacientes con ARJ fueron tratados con celecoxib 3 mg/kg dos veces al día; 82 pacientes fueron tratados con celecoxib 6 mg/kg dos veces al día y 83 pacientes fueron tratados con naproxeno 7,5 mg/kg dos veces al día. Los eventos adversos más comunes ($\geq 5\%$) en los pacientes tratados con celecoxib fueron dolor de cabeza, fiebre (pirexia), dolor abdominal superior, tos, nasofaringitis, dolor abdominal, náuseas, artralgia, diarrea y vómitos. Las experiencias adversas que ocurrieron de manera más común ($\geq 5\%$) para pacientes tratados con naproxeno fueron dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre, dolor abdominal superior, diarrea, tos, dolor abdominal y mareos (Tabla 2). Comparado con naproxeno, celecoxib a dosis de 3 y 6 mg/kg dos veces al día no tuvo un efecto nocivo observable en el crecimiento y desarrollo durante el transcurso del estudio en doble ciego de 12 semanas. No hubo diferencia sustancial en el número de exacerbaciones clínicas de uveítis o de características sistémicas de ARJ entre los grupos de tratamiento.

En el estudio de extensión de etiqueta abierta, de 12 semanas de doble ciego descrito anteriormente, se trató a 201 pacientes con ARJ con celecoxib 6 mg/kg dos veces al día. La incidencia de eventos adversos fue similar a la observada durante el estudio en doble ciego; no se observó la aparición de eventos adversos inesperados de importancia clínica.

Tabla 2: Eventos Adversos Ocurridos en $\geq 5\%$ de Pacientes con ARJ en Cualquier Grupo de Tratamiento, por Clasificación por Órganos y Sistemas (% de pacientes con eventos)

Grupo Sistémico Término Preferido	Todas la Dosis Dos Veces al Día		
	Celecoxib 3 mg/kg N = 77	Celecoxib 6 mg/kg N = 82	Naproxeno 7.5 mg/kg N = 83
Cualquier Evento	64	70	72
Trastornos Oculares	5	5	5
Gastrointestinales	26	24	36
Dolor abdominal NOS	4	7	7
Dolor abdominal superior	8	6	10
Vómitos NOS	3	6	11
Diarrea NOS	5	4	8
Náuseas	7	4	11
Generales	13	11	18
Pirexia	8	9	11
Infecciones	25	20	27
Nasofaringitis	5	6	5
Lesión y Envenenamiento	4	6	5
Investigaciones*	3	11	7
Musculoesqueléticos	8	10	17
Artralgia	3	7	4
Sistema Nervioso	17	11	21
Dolor de cabeza NOS	13	10	16
Mareos (excl. vértigo)	1	1	7
Respiratorios	8	15	15
Tos	7	7	8
Piel y Subcutáneos	10	7	18

*Pruebas de laboratorio anormales, las cuales incluyen: Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado, Bacteriuria NOS presente, Aumento de creatina fosfoquinasa en sangre, Hemocultivo positivo, Aumento de glucosa en sangre, Aumento de presión arterial, Aumento de ácido úrico en sangre, Disminución de hematocrito, Hematuria presente, Disminución de hemoglobina, Pruebas de función hepática NOS anormales, Proteinuria presente, Aumento de transaminasas NOS, Análisis de orina NOS anormal.

Otros Estudios Previos a la Aprobación

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

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

Ensayos APC y PreSAP

Reacciones adversas por los estudios a largo plazo, controlados con placebo en prevención de pólipos: La exposición a CELEBREX en los ensayos APC y PreSAP fue 400 a 800 mg diarios hasta por 3 años.

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

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

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

Trastornos del sistema nervioso:	Infarto cerebral.
Trastornos oculares:	Flotadores vítreos, hemorragia conjuntival.
Oído y laberinto:	Laberintitis.
Trastornos cardiacos:	Angina inestable, incompetencia de la válvula aórtica, aterosclerosis en las arterias coronarias, bradicardia sinusal, hipertrofia ventricular.
Trastornos vasculares:	Trombosis venosa profunda.
Trastornos del sistema reproductor y las mamas:	Quiste ovárico.

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

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

9.2 Experiencia Posterior a la Comercialización

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

Cardiovascular: Vasculitis, trombosis venosa profunda

General: Reacción anafilactoide, angioedema

Hígado y biliares: Necrosis del hígado, hepatitis, ictericia, insuficiencia hepática

Hémico y linfático: Agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia

Metabólico: Hipoglucemia, hiponatremia

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

Renal: Nefritis intersticial

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

Tabla 3: Interacciones Medicamentosas con Celecoxib Clínicamente Significativas

Medicamentos que Interfieren con la Hemostasis	
<i>Impacto Clínico:</i>	<ul style="list-style-type: none"> Celecoxib y anticoagulantes como la warfarina tienen un efecto sinérgico sobre el sangrado. El uso concomitante de Celecoxib y anticoagulantes tiene un mayor riesgo de causar sangrado grave en comparación con el uso de cualquiera de los medicamentos por sí solo. La liberación de serotonina por parte de las plaquetas tiene un rol importante en la hemostasis. Estudios epidemiológicos de control de casos y de cohortes mostraron que el uso concomitante de medicamentos que interfieren con la recaptación de serotonina y un AINE puede potenciar el riesgo de sangrado más que un AINE por sí solo.
<i>Intervención:</i>	Controlar a pacientes con uso concomitante de CELEBREX junto con anticoagulantes (p. ej., warfarina), agentes antiplaquetarios (p. ej., aspirina), inhibidores selectivos de captación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) para detectar signos de sangrado [ver <i>Advertencias y Precauciones (8.11)</i>].
Aspirina	
<i>Impacto Clínico:</i>	Los estudios clínicos controlados mostraron que el uso concomitante de AINE

	<p>y dosis analgésicas de aspirina no produce ningún efecto terapéutico mayor que el uso de los AINE por sí solos. En un estudio clínico, el uso concomitante de AINE y aspirina se relacionó con una incidencia significativamente importante de reacciones GI adversas, en comparación con uso de los AINE por sí solos [ver <i>Advertencias y Precauciones (8.2)</i>].</p> <p>En dos estudios realizados en voluntarios sanos y en pacientes con osteoartritis y enfermedad cardíaca establecida respectivamente, celecoxib (200-400 mg diarios) ha demostrado no tener interferencia con el efecto antiplaquetario cardioprotector de la aspirina (100-325 mg).</p>
<i>Intervención:</i>	<p>El uso concomitante de CELEBREX y de dosis analgésicas de aspirina no suele recomendarse a causa del aumento en el riesgo de sangrado [ver <i>Advertencias y Precauciones (8.11)</i>].</p> <p>CELEBREX no es un sustituto de la aspirina en bajas dosis para protección cardiovascular.</p>
Inhibidores de la ECA, Bloqueantes de Receptores de Angiotensina y Betabloqueantes	
<i>Impacto Clínico:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Los AINE pueden disminuir el efecto antihipertensor de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), bloqueantes de receptores de la angiotensina (BRA) o los betabloqueantes (incluido el propranolol). • En pacientes de edad avanzada, con disminución del volumen (incluidos los que están en terapia con diuréticos) o los que tienen disfunción renal, la coadministración de un AINE con inhibidores de la ECA o RBA puede generar un deterioro de la función renal, lo que incluye una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos generalmente son reversibles.
<i>Intervención:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Durante el uso concomitante de CELEBREX e inhibidores de la ECA, RBA o betabloqueantes, controlar la presión arterial para asegurarse de tener la presión arterial deseada. • Durante el uso concomitante de CELEBREX e inhibidores de la ECA o de RBA en pacientes mayores, con disminución del volumen o que tienen la función renal disminuida, controlar para detectar signos de empeoramiento de la función renal [ver <i>Advertencias y Precauciones (8.6)</i>]. • Cuando estos medicamentos se administran en forma concomitante, los pacientes deben estar bien hidratados. Debe evaluarse la función renal al principio del tratamiento concomitante y en forma periódica a partir de ese momento.
Diuréticos	
<i>Impacto Clínico:</i>	<p>Los estudios clínicos, así como las observaciones posteriores a la comercialización, mostraron que los AINE reducían el efecto natriurético de los diuréticos de asa (p. ej., furosemida) y los diuréticos tiazídicos en algunos pacientes. Se ha atribuido este efecto a la inhibición de la síntesis de la prostaglandina renal por parte de los AINE.</p>
<i>Intervención:</i>	<p>Durante el uso concomitante de CELEBREX con diuréticos, observar a los pacientes en busca de signos de empeoramiento de la función renal, además de suponer una eficacia diurética que incluye efectos antihipertensores [ver <i>Advertencias y Precauciones (8.6)</i>].</p>
Digoxina	
<i>Impacto Clínico:</i>	<p>Se ha informado que el uso concomitante de Celecoxib con digoxina aumenta la concentración sérica y prolonga la vida media de la digoxina.</p>
<i>Intervención:</i>	<p>Durante el uso concomitante de Celecoxib y digoxina, controlar los niveles de digoxina sérica.</p>
Litio	
<i>Impacto Clínico:</i>	<p>Los AINE han producido elevaciones en los niveles de litio plasmático y</p>

	reducciones en la eliminación de litio renal. La concentración mínima media de litio aumentó 15%, y la eliminación renal disminuyó en aproximadamente 20%. Se ha atribuido este efecto a la inhibición de la síntesis de la prostaglandina renal por parte de los AINE.
<i>Intervención:</i>	Durante el uso concomitante de CELEBREX y litio, controlar a los pacientes para detectar signos de toxicidad con litio.
Metotrexato	
<i>Impacto Clínico:</i>	El uso concomitante de los AINE y el metotrexato puede aumentar el riesgo de toxicidad con metotrexato (p. ej., neutropenia, trombocitopenia, disfunción renal). CELEBREX no tiene efecto sobre la farmacocinética del metotrexato.
<i>Intervención:</i>	Durante el uso concomitante de CELEBREX y metotrexato, controlar a los pacientes para detectar signos de toxicidad con metotrexato.
Ciclosporina	
<i>Impacto Clínico:</i>	El uso concomitante de CELEBREX y ciclosporina puede aumentar la nefrotoxicidad causada por ciclosporina.
<i>Intervención:</i>	Durante el uso concomitante de CELEBREX y ciclosporina, controlar a los pacientes para detectar signos de empeoramiento de la función renal.
AINE y Salicilatos	
<i>Impacto Clínico:</i>	El uso concomitante de Celecoxib con otros AINE o salicilatos (p. ej., diflunisal, salsalato) aumenta el riesgo de toxicidad GI, con poco o ningún aumento de la eficacia [ver <i>Advertencias y Precauciones (8.2)</i>].
<i>Intervención:</i>	No se recomienda el uso concomitante de Celecoxib con otros AINE o salicilatos.
Pemetrexed	
<i>Impacto Clínico:</i>	El uso concomitante de CELEBREX y pemetrexed puede aumentar el riesgo de mielosupresión relacionada con pemetrexed, toxicidad renal y GI (ver la información para prescribir pemetrexed).
<i>Intervención:</i>	Durante el uso concomitante de CELEBREX y pemetrexed, en pacientes con insuficiencia renal cuyos signos de eliminación de creatinina van de 45 a 79 mL/min, controlar para detectar mielosupresión, y toxicidad renal y GI. Los AINE con vidas medias de eliminación cortas (p. ej., diclofenaco, indometacina) deben evitarse por un período de dos días antes, del día de la administración y dos días después de la administración de pemetrexed. Si faltan datos respecto de la interacción potencial entre pemetrexed y los AINE con vidas medias más largas (p. ej., meloxicam, nabumetona), los pacientes que reciben estos AINE deben interrumpir la dosis durante al menos cinco días antes, en el día de la administración y dos días después de la administración de pemetrexed.
Inhibidores e Inductores de CYP2C9	
<i>Impacto Clínico:</i>	El metabolismo de celecoxib está predominantemente mediado por el citocromo P450 (CYP) 2C9 en el hígado. La coadministración de celecoxib con medicamentos que se saben que inhiben el CYP2C9 (p. ej., fluconazol) puede aumentar la exposición y la toxicidad de celecoxib, mientras que la coadministración con inductores CYP2C9 (p. ej., rifampina) puede hacer que la eficacia de celecoxib quede comprometida.
<i>Intervención:</i>	Debe evaluarse el historial médico de cada paciente cuando se considera la opción de prescribir celecoxib. Puede garantizarse un ajuste de la dosis cuando se administra celecoxib con inhibidores o inductores CYP2C9 [ver <i>Farmacología Clínica (13.3)</i>].
Sustratos de CYP2D6	
<i>Impacto Clínico:</i>	Los estudios <i>in vitro</i> indican que celecoxib, aunque no sea un sustrato, es un

	inhibidor de CYP2D6. Por lo tanto, hay potencial para una interacción medicamentosa <i>in vivo</i> con medicamentos que son metabolizados por el CYP2D6 (p. ej., atomoxetina), y celecoxib puede aumentar la exposición y la toxicidad de estos medicamentos.
<i>Intervención:</i>	Debe evaluarse el historial médico de cada paciente cuando se considera la opción de prescribir celecoxib. Puede garantizarse un ajuste de la dosis cuando se administra celecoxib con sustratos CYP2D6 [<i>ver Farmacología Clínica (13.3)</i>].
Corticosteroides	
<i>Impacto Clínico:</i>	El uso concomitante de corticosteroides con CELEBREX puede aumentar el riesgo de ulceración o sangrado GI.
<i>Intervención:</i>	Debe controlarse a los pacientes con uso concomitante de CELEBREX con corticosteroides para detectar signos de sangrado [<i>ver Advertencias y Precauciones (8.2)</i>].

11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

11.1 Embarazo

Embarazo Categoría C. Embarazo categoría D a partir de las 30 semanas de gestación en adelante.

Resumen de Riesgos

El uso de AINE, incluido CELEBREX, durante el tercer trimestre de embarazo aumenta el riesgo de cerramiento prematuro del ducto arterioso fetal. Debe evitarse el uso de AINE, incluido CELEBREX, en mujeres embarazadas desde las 30 semanas de gestación.

No hay estudios adecuados y apropiadamente controlados de CELEBREX en mujeres embarazadas. Los datos de los estudios de observación respecto de los riesgos embriofetales del uso de AINE en mujeres durante los primeros o segundos trimestres de embarazo no son concluyentes. En la población estadounidense general, todos los embarazos clínicamente reconocidos, independientemente de la exposición a medicamentos, tienen una tasa original de 2-4% para deformaciones importantes y de 15-20% para pérdidas de embarazos. En estudios de reproducción animal, se observaron muertes embriofetales y un aumento de las hernias diafragmáticas en ratas que recibían celecoxib a diario durante el período de organogénesis, en dosis orales que eran de aproximadamente 6 veces la dosis humana máxima recomendada de 200 mg dos veces al día. Además, se observaron anomalías estructurales (p. ej., defectos de septo, costillas fusionadas, esternones fusionados y esternones deformados) en conejos que recibieron dosis diarias orales de celecoxib durante el período de organogénesis a aproximadamente 2 veces la DMRH [*ver Datos*]. Basados en datos de animales, se ha mostrado que las prostaglandinas tienen un rol importante en la permeabilidad vascular endométrica, la implantación de blastocitos y la decidualización. En estudios de animales, la administración de inhibidores de síntesis de prostaglandina como celecoxib, generó un aumento en las pérdidas pre y pos implantación.

Consideraciones Clínicas

Trabajo de Parto o Parto

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

Datos

Datos Humanos

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

Datos Animales

Celecoxib a dosis orales ≥ 150 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la exposición en humanos a 200 mg dos veces al día medida por el AUC₀₋₂₄) causó un aumento en la incidencia de defectos del septo

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

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

11.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

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

11.3 Mujeres y Varones con Potencial Reproductor

Infertilidad

Mujeres

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

11.4 Uso Pediátrico

CELEBREX está aprobado para el alivio de los signos y síntomas de la Artritis Reumatoide Juvenil en pacientes mayores de 2 años de edad. No se ha estudiado la seguridad y eficacia más allá de los seis meses en niños. No se ha evaluado la toxicidad cardiovascular a largo plazo en niños expuestos a CELEBREX y se desconoce si los riesgos a largo plazo pueden ser similares a los vistos en adultos expuestos a CELEBREX u otros AINES selectivos y no selectivos de la COX-2 [(ver Recuadro de Advertencia, Advertencias y Precauciones (8.12)].

Se estudió el uso de celecoxib en pacientes de 2 años a 17 años de edad con ARJ de curso pauciarticular, poliarticular o en pacientes con ARJ de inicio sistémico en un estudio farmacocinético, en doble ciego, controlado con comparador activo, de seguridad y eficacia, con una extensión de etiqueta abierta de 12 semanas. No se ha estudiado celecoxib en pacientes menores de 2 años de edad, en pacientes con un peso corporal menor a 10 kg (22 lb) y en pacientes con características sistémicas activas. Los pacientes con ARJ de inicio sistémico (sin características sistémicas activas) parecen estar en riesgo de desarrollar pruebas de laboratorio anormales de coagulación. En algunos pacientes con ARJ de inicio sistémico, tanto celecoxib como naproxeno se asociaron con una prolongación leve del tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) pero no del tiempo de protrombina (PT). Cuando se administran AINES incluyendo celecoxib en

pacientes con ARJ de inicio sistémico, debe monitorearse a los pacientes en busca de signos y síntomas de coagulación o sangrado anormales debido al riesgo de coagulación intravascular diseminada. Debe monitorearse a los pacientes con ARJ de inicio sistémico con respecto al desarrollo de pruebas anormales de coagulación [ver *Dosis y Administración (6.4), Advertencias y Precauciones (8.12), Reacciones Adversas (9.3)*].

Debe considerarse terapias alternativas para el tratamiento de ARJ en pacientes pediátricos identificados como metabolizadores deficientes de CYP2C9 [ver *Metabolizadores Deficientes de sustratos de CYP2C9 (11.8)*].

11.5 Uso Geriátrico

Los pacientes mayores, en comparación con pacientes más jóvenes, corren un mayor riesgo de reacciones adversas cardiovasculares, gastrointestinales y/o renales graves relacionadas con los AINE. Si el beneficio anticipado para los pacientes mayores supera estos riesgos potenciales, la dosis deberá comenzar en el extremo inferior del rango de dosis y deberá controlarse a los pacientes para detectar efectos adversos [ver *Advertencias y Precauciones (8.1, 8.2, 8.3, 8.6 y 8.13)*].

Del número total de pacientes que recibieron CELEBREX en los ensayos clínicos previos a la aprobación, más de 3,300 tenían 65-74 años de edad, mientras que aproximadamente 1,300 pacientes adicionales tenían más de 75 años de edad. No se observaron diferencias sustanciales en la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes. En estudios clínicos que compararon la función renal medida por GFR, BUN y creatinina, y la función plaquetaria medida por el tiempo de sangrado y la agregación plaquetaria, los resultados no fueron diferentes entre los voluntarios adultos mayores y jóvenes. Sin embargo, al igual que con otros AINES, incluyendo aquellos que inhiben la COX-2 de manera selectiva, ha habido más informes espontáneos posteriores a la comercialización de eventos GI fatales e insuficiencia renal aguda en los pacientes adultos mayores que en los pacientes jóvenes [ver *Advertencias y Precauciones (8.4, 8.6)*].

11.6 Falla Hepática

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

11.7 Falla Renal

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

11.8 Metabolizadores Deficientes de Sustratos de CYP2C9

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

12. SOBREDOSIS

Los síntomas luego de una sobredosis aguda de AINE se limitan usualmente a letargo, somnolencia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico, los cuales han sido generalmente reversibles con atención complementaria. Hubo casos de sangrado gastrointestinal. Hubo hipertensión, insuficiencia renal aguda, depresión respiratoria y coma, pero fueron raros [ver *Advertencias y Precauciones (8.1, 8.2, 8.4 y 8.6)*].

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

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

Para información adicional sobre tratamientos en caso de sobredosis, comunicarse con un centro de control de intoxicaciones (1-800-222-1222).

13. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

13.1 Mecanismo de Acción

Celecoxib tiene propiedades analgésicas antiinflamatorias, y antipiréticas.

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

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

13.2 Farmacodinámica

Plaquetas

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

Retención de Líquido

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

13.3 Farmacocinética

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

Absorción

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

estable se alcanzan en o antes del Día 5. En la Tabla 4, se muestra los parámetros farmacocinéticos de celecoxib en un grupo de participantes sanos.

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

Valores Medios (% CV) de los Parámetros PK				
C_{máx}, ng/mL	T_{máx}, hr	t_½ efectiva, hr	V_{SS}/F, L	CL/F, L/hr
705 (38)	2.8 (37)	11.2 (31)	429 (34)	27.7 (28)

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

Efectos de los Alimentos

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

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

En voluntarios adultos jóvenes, la exposición sistémica global (AUC) de celecoxib fue equivalente cuando se administró celecoxib como cápsula intacta o cuando se roció el contenido de una cápsula en puré de manzana. No hubo alteraciones significativas en la C_{máx}, T_{máx} o t_½ después de administración del contenido de una cápsula en puré de manzana [ver *Dosis y Administración* (6)].

Distribución

En participantes sanos, celecoxib se une altamente a las proteínas (~97%) dentro del rango de dosis clínica. Estudios *in vitro* indican que celecoxib se une principalmente a la albúmina y, en un menor grado, a la α₁ glicoproteína ácida. El volumen de distribución aparente en estado estable (V_{SS}/F) es aproximadamente 400 L, lo que sugiere una distribución extensa en los tejidos. Celecoxib no se une de forma preferente a los eritrocitos.

Eliminación

Metabolismo

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

Excreción

Celecoxib se elimina predominantemente por metabolismo hepático recuperándose una cantidad mínima (<3%) del fármaco inalterado en la orina y las heces. Luego de una dosis oral única del fármaco radiomarcado, el 57% de la dosis se excretó en las heces y el 27% se excretó en la orina. El metabolito primario tanto en la orina como en las heces fue el metabolito ácido carboxílico (73% de la dosis), con cantidades bajas del glucurónido también en la orina. Parece que la baja solubilidad del fármaco prolonga el proceso de absorción haciendo las determinaciones de la vida media terminal (t_½) más variables. La vida media efectiva es aproximadamente 11 horas en condiciones de ayuno. La depuración plasmática aparente (CL/F) es aproximadamente 500 mL/min.

Poblaciones Específicas

Geriátrica

En estado estable, los participantes adultos mayores (mayores de 65 años de edad) tuvieron una $C_{\text{máx}}$ 40% mayor y un AUC 50% mayor comparado con los participantes jóvenes. En mujeres adultas mayores, la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de celecoxib son mayores que los de los hombres adultos mayores, pero estos aumentos se deben predominantemente al menor peso corporal en las mujeres adultas mayores. Por lo general no es necesario ajustar la dosis en el adulto mayor. Sin embargo, para pacientes que pesan menos de 50 kg, iniciar la terapia a la dosis más baja recomendada [ver *Dosis y Administración (6.7)* y *Uso en Poblaciones Específicas (11.5)*].

Pediátrica

Se evaluó la farmacocinética en estado estable de celecoxib administrado como suspensión oral de investigación en 152 pacientes con ARJ de 2 a 17 años de edad que pesaron ≥ 10 kg con ARJ de curso pauciarticular o poliarticular y en pacientes con ARJ de inicio sistémico. El análisis de farmacocinética poblacional indicó que la depuración oral (no ajustada para el peso corporal) de celecoxib aumenta menos que proporcionalmente al aumento creciente de peso; con pacientes de 10 kg y 25 kg el análisis pronosticó tener una depuración de 40% y 24% menor, respectivamente, comparado con un paciente adulto con RA de 70 kg.

La administración dos veces al día de cápsulas de 50 mg a pacientes con ARJ que pesan ≥ 12 a ≤ 25 kg y cápsulas de 100 mg a pacientes con ARJ que pesan > 25 kg debe lograr concentraciones plasmáticas similares a las observadas en un ensayo clínicos que demostró la no inferioridad de celecoxib con respecto a naproxeno 7.5 mg/kg dos veces al día [ver *Dosis y Administración (6.4)*]. No se ha estudiado celecoxib en pacientes con ARJ menores de 2 años de edad, en pacientes con un peso corporal menor de 10 kg (22 lbs) o más allá de 24 semanas.

Raza

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

Insuficiencia Hepática

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

Insuficiencia Renal

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

Estudios de Interacción Medicamentosa

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

Los estudios in vivo han mostrado lo siguiente:

Aspirina

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

Litio

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

Fluconazol

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

Otros Fármacos

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

13.5 Farmacogenómica

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

14. INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO A PACIENTES

Debe aconsejarse a los pacientes que lean las etiquetas que acompañan a cada prescripción dispensada. Hay que informarles a los pacientes, sus familias o cuidadores sobre la siguiente información antes de que comiencen la terapia con CELEBREX, y en forma periódica durante el curso de la terapia.

Eventos Trombóticos Cardiovasculares

Hay que avisarles a los pacientes para que estén alertas a los síntomas de eventos trombóticos cardiovasculares, incluidos dolor en el pecho, dificultad respiratoria, debilidad o dificultad en el habla, y que informen cualquiera de esos síntomas a su proveedor de atención de la salud de inmediato [ver *Advertencias y Precauciones (8.1)*].

Sangrado, Ulceración y Perforación Gastrointestinal

Hay que avisarles a los pacientes para que informen síntomas de ulceraciones y sangrado, lo cual incluye dolor epigástrico, dispepsia, melena y hematemesis a su proveedor de atención de la salud. En el entorno de uso concomitante de aspirina en dosis bajas para profilaxis cardíaca, debe informársele a los pacientes sobre el aumento del riesgo y sobre los signos y síntomas del sangrado GI [ver *Advertencias y Precauciones (8.2)*].

Hepatotoxicidad

Hay que informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de advertencia para la hepatotoxicidad (p. ej., náusea, fatiga, letargo, prurito, diarrea, ictericia, sensibilidad del cuadrante superior derecho y síntomas “parecidos a la gripe”). Si ocurren estos, debe instruirse a los pacientes para que detengan el consumo de CELEBREX y busquen terapia médica inmediata [ver *Advertencias y Precauciones (8.3), Uso en Poblaciones Específicas (11.6)*].

Insuficiencia Cardíaca y Edema

Debe aconsejarse a los pacientes para que estén alertas por los síntomas que indican una insuficiencia cardíaca congestiva, entre ellos dificultad respiratoria, aumento de peso inexplicable, o edema, y que se

comuniquen con su proveedor de atención de la salud si sienten dichos síntomas [*ver Advertencias y Precauciones (8.5)*].

Reacciones Anafilactoides

Debe informársele a los pacientes sobre los signos y síntomas de una reacción anafilactoide (p. ej., dificultad respiratoria, hinchazón del rostro o la garganta). Debe instruirse a los pacientes para que busquen ayuda inmediata de emergencia si tienen estos síntomas [*ver Contraindicaciones (7) y Advertencias y Precauciones (8.7)*].

Reacciones Cutáneas Adversas

Hay que informar a los pacientes que detengan el consumo de CELEBREX inmediatamente si desarrollan cualquier tipo de erupción y que se comuniquen con su proveedor de atención de la salud lo antes posible [*ver Advertencias y Precauciones (8.9)*].

Fertilidad Femenina

Hay que avisarles a las mujeres con potencial reproductivo y que desean quedar embarazadas que los AINE, incluido CELEBREX, pueden estar relacionados con una demora reversible en la ovulación [*ver Uso en Poblaciones Específicas (11.3)*].

Toxicidad Fetal

Hay que avisarles a las mujeres embarazadas que eviten el uso de CELEBREX y de otros AINE a partir de las 30 semanas de gestación, debido al riesgo del cerramiento prematuro del conducto arterioso fetal [*ver Advertencias y Precauciones (8.10) y Uso en Poblaciones Específicas (11.1)*].

Evitar Uso Concomitante de AINE

Debe informársele a los pacientes que no se recomienda el uso concomitante de CELEBREX junto con otros AINE o salicilatos (p.ej., diflunisal, salsalato) debido al mayor riesgo de toxicidad gastrointestinal, y poco o nada de aumento en la eficacia [*ver Advertencias y Precauciones (8.2) e Interacciones Medicamentosas (10)*]. Se debe alertar a los pacientes que los AINE pueden estar presentes en medicamentos de “venta libre” para tratar resfriados, fiebre o insomnio.

Uso de AINE y Aspirina en Dosis Bajas

Debe informársele a los pacientes que no deben usar aspirina en dosis bajas en forma concomitante con CELEBREX hasta que hablen con su proveedor de atención de la salud [*ver Interacciones Medicamentosas (10)*].

15. DATOS FARMACÉUTICOS

15.1 Lista de excipientes

Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Lactosa Monohidrato, Lauril sulfato de sodio, Povidona (K29/32) y Agua purificada.

15.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida

15.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque

15.4 Precauciones especiales de conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque

15.5 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Sin requisitos específicos

Fabricado por: Pfizer Pharmaceuticals LLC. - PUERTO RICO
Acondicionado por: PFIZER S.A. DE CV. - MÉXICO

Teléfono: +511-615-2100 (Perú), +591-2-2112202 (Bolivia)