

## PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar CELEBREX con seguridad y eficacia. Véase la información completa para la prescripción de CELEBREX.

CELEBREX® (celecoxib) cápsulas

Aprobación inicial en los EE. UU.: 1998

**ADVERTENCIA: RIESGOS CARDIOVASCULARES Y GASTROINTESTINALES**  
Véase toda la información de prescripción para conocer la advertencia completa que aparece en el recuadro.

### Riesgo cardiovascular

- CELEBREX podría incrementar el riesgo de eventos tromboticos cardiovasculares graves, infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares, los cuales pueden ser mortales. Todos los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden tener un riesgo similar. Este riesgo puede aumentar con la duración de uso. Los pacientes con cardiopatías o factores de riesgo de cardiopatías pueden correr un riesgo mayor. (5.1, 14.6)
- CELEBREX está contraindicado para el tratamiento del dolor perioperatorio en el marco de una intervención quirúrgica de injerto de revascularización coronaria (Coronary Artery Bypass Graft, CABG). (4, 5.1)

### Riesgo gastrointestinal

- Los AINE, entre ellos, CELEBREX, causan un riesgo mayor de eventos adversos gastrointestinales graves como por ejemplo: sangrado, úlceras y perforación del estómago o los intestinos, los cuales pueden ser mortales. Estos episodios pueden ocurrir en cualquier momento durante el uso y sin síntomas de advertencia. Los pacientes mayores corren un riesgo mayor de sufrir eventos gastrointestinales (GI) graves. (5.4)

## INDICACIONES Y USO

CELEBREX es un fármaco antiinflamatorio no esteroide indicado para:

- Osteoartritis (OA) (1.1)
- Artritis reumatoide (AR) (1.2)
- Artritis reumatoide juvenil (ARJ) en pacientes de 2 años de edad y mayores (1.3)
- Espondilitis anquilosante (EA) (1.4)
- Dolor agudo (DA) (1.5)
- Dismenorrea primaria (DP) (1.6)

## POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Use la dosis eficaz más baja y la más corta duración, de conformidad con las metas del tratamiento de cada paciente. (1, 5.1, 5.4)

- OA: 200 mg una vez al día o 100 mg dos veces al día (2.1, 14.1)
  - AR: de 100 a 200 mg dos veces al día (2.2, 14.2)
  - ARJ: 50 mg dos veces al día en pacientes de 10-25 kg. 100 mg dos veces al día en pacientes de más de 25 kg (2.3, 14.3)
  - EA: 200 mg una vez al día en una sola dosis o 100 mg dos veces al día. Si no se observa ningún efecto después de 6 semanas, se puede probar con 400 mg (en una sola dosis o dividida), lo cual podría surtir un efecto beneficioso (2.4, 14.4)
  - DA y DP: 400 mg al principio, seguidos de una dosis de 200 mg si es necesario el primer día. En los días subsiguientes, 200 mg dos veces al día según sea necesario (2.5, 14.5)
- Reduzca la dosis diaria en un 50% en pacientes con deterioro hepático moderado (clase B en la clasificación de Child-Pugh).
- Considere una reducción de la dosis en un 50% (o tratamiento alternativo para la ARJ) en pacientes de quienes se sabe o se sospecha, que son metabolizadores deficientes del citocromo CYP2C9 (2.6, 8.4, 8.8, 12.3).

## FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

Cápsulas: 50 mg, 100 mg, 200 mg y 400 mg (3)

## CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al celecoxib o las sulfonamidas (4)
- Antecedentes de asma, urticaria u otras reacciones de tipo alérgico después de tomar aspirina u otros AINE (4, 5.7, 5.8, 5.13)
- Uso durante el período perioperatorio en el marco de una intervención quirúrgica de injerto de revascularización coronaria (CABG) (4, 5.1)

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Eventos tromboticos cardiovasculares (CV) graves y potencialmente mortales, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Los pacientes con enfermedades o factores de riesgo cardiovasculares conocidos pueden correr un mayor riesgo (5.1, 14.6, 17.2).
- Eventos adversos gastrointestinales (GI) graves, los cuales pueden causar la muerte. El riesgo es mayor en pacientes con antecedentes de úlceras o sangrado GI, así como en pacientes que corren un alto riesgo de sufrir episodios de GI; sobre todo las personas mayores. CELEBREX debe usarse con precaución en estos pacientes (5.4, 8.5, 14.6, 17.3).
- Enzimas hepáticas elevadas y, en casos aislados, reacciones hepáticas graves. Suspenda el uso de CELEBREX inmediatamente si persisten o empeoran las enzimas hepáticas anormales (5.5, 17.4).
- Reinicio o empeoramiento de la hipertensión. Debe prestarse mucha atención a la presión arterial durante el tratamiento con CELEBREX (5.2, 7.4, 17.2).
- Retención de líquidos y edema. CELEBREX debe usarse con precaución en pacientes que padecen de retención de líquidos o insuficiencia cardíaca (5.3, 17.6).
- Necrosis de las papilas renales y otras lesiones renales con el uso a largo plazo. Use CELEBREX con precaución en personas mayores, los que tienen un deterioro de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática y los que toman diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) o antagonistas de la angiotensina II (5.6, 7.4, 8.7, 17.6).
- Reacciones anafilactoides. No use CELEBREX en pacientes con la tríada de la aspirina (5.7, 10, 17.7).
- Graves eventos adversos de la piel, tales como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), los cuales pueden causar la muerte y presentarse sin advertencias, incluso si no existe una alergia anterior conocida a la sulfá. Suspenda el uso de CELEBREX a la primera aparición de erupción o reacciones cutáneas (5.8, 17.5).

## REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas más comunes en ensayos sobre artritis (2% y placebo): dolor abdominal, diarrea, dispepsia, meteorismo, edema periférico, lesiones accidentales, mareos, faringitis, rinitis, sinusitis, infección de las vías respiratorias superiores, erupción (6.1).

**Para informar sobre SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Pfizer llamando al 1-800-438-1985 o a la Administración de Drogas y Alimentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)**

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- El uso concomitante de CELEBREX y warfarina puede dar como resultado un mayor riesgo de complicaciones de sangrado. (7.1)
- El uso concomitante de CELEBREX aumenta las concentraciones plasmáticas de litio. (7.2)
- El uso concomitante de CELEBREX podría reducir el efecto antihipertensor de los inhibidores de la ECA y los antagonistas de la angiotensina II (7.4)
- Tenga precaución con los fármacos de los que se sabe que inhiben el citocromo P450 2C9 o los metabolizados por el 2D6 debido al posible aumento de las concentraciones plasmáticas (2.6, 8.4, 8.8, 12.3)

## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Categoría C de embarazo antes de las 30 semanas de gestación; categoría D a partir de la semana 30 de gestación (5.9, 8.1, 17.8)

Véase el N.º 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía de medicación

Revisado: enero del 2011

**INFORMACIÓN COMPLETA PARA LA PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO\*  
ADVERTENCIA DEL RECUADRO**

**1. INDICACIONES Y USO**

- 1.1 Osteoartritis
- 1.2 Artritis reumatoide
- 1.3 Artritis reumatoide juvenil
- 1.4 Espondilitis anquilosante
- 1.5 Dolor agudo
- 1.6 Dismenorrea primaria

**2. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

- 2.1 Osteoartritis
- 2.2 Artritis reumatoide
- 2.3 Artritis reumatoide juvenil
- 2.4 Espondilitis anquilosante
- 2.5 Tratamiento del dolor agudo y de la dismenorrea primaria
- 2.6 Poblaciones especiales

**3. FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES**

**4. CONTRAINDICACIONES**

**5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Episodios trombóticos cardiovasculares
- 5.2 Hipertensión
- 5.3 Insuficiencia cardíaca congestiva y edema
- 5.4 Efectos gastrointestinales (GI)
- 5.5 Efectos hepáticos
- 5.6 Efectos renales
- 5.7 Reacciones anafilactoides
- 5.8 Reacciones cutáneas
- 5.9 Embarazo
- 5.10 Tratamiento corticoesteroide
- 5.11 Efectos hematológicos
- 5.12 Coagulación intravascular diseminada (CID)
- 5.13 Asma preexistente
- 5.14 Pruebas de laboratorio
- 5.15 Inflamación
- 5.16 Uso concomitante con los AINE

**6. REACCIONES ADVERSAS**

- 6.1 Ensayos sobre artritis controlados previos a la comercialización
- 6.2 Estudio de seguridad de la artritis tratada a largo plazo con celecoxib
- 6.3 Estudio sobre la artritis reumatoide juvenil
- 6.4 Otros estudios de aprobación previa
- 6.5 Ensayos de prevención de adenoma con celecoxib (APC) y prevención de pólipos adenomatosos espontáneos (PreSAP)

**7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- 7.1 Warfarina
- 7.2 Litio
- 7.3 Aspirina
- 7.4 Inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II
- 7.5 Fluconazol
- 7.6 Furosemida
- 7.7 Metotrexato
- 7.8 Uso concomitante con los AINE

**8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Dilatación y parto
- 8.3 Madres lactantes
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia hepática
- 8.7 Insuficiencia renal
- 8.8 Metabolizadores deficientes de los sustratos del citocromo CYP2C9

**10. SOBREDOSIS**

**11. DESCRIPCIÓN**

**12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 12.5 Farmacogenómica

**13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

- 13.1 Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad
- 13.2 Toxicología animal

**14. ESTUDIOS CLÍNICOS**

- 14.1 Osteoartritis
- 14.2 Artritis reumatoide
- 14.3 Artritis reumatoide juvenil
- 14.4 Espondilitis anquilosante
- 14.5 Analgesia, incluida la dismenorrea primaria
- 14.6 Estudios especiales

**16. CÓMO SE SUMINISTRA, ALMACENAMIENTO Y MANEJO  
17. INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

- 17.1 Guía de medicación
- 17.2 Efectos cardiovasculares
- 17.3 Efectos gastrointestinales
- 17.4 Efectos hepáticos
- 17.5 Reacciones cutáneas adversas
- 17.6 Aumento de peso y edema
- 17.7 Reacciones anafilactoides
- 17.8 Efectos durante el embarazo
- 17.9 Asma preexistente

\* Las secciones o subsecciones omitidas de la Información completa para la prescripción no se enumeran.

**ADVERTENCIA: RIESGOS CARDIOVASCULARES Y GASTROINTESTINALES**

**Riesgo cardiovascular**

- **CELEBREX podría incrementar el riesgo de episodios trombóticos cardiovasculares graves, infarto del miocardio y accidentes cerebrovasculares, los cuales pueden ser mortales. Todos los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden presentar un riesgo similar. Este riesgo puede aumentar con la duración de uso. Los pacientes con cardiopatías o factores de riesgo de cardiopatías pueden correr un riesgo mayor. (5.1, 14.6)**
- **CELEBREX está contraindicado para el tratamiento del dolor perioperatorio en el marco de una intervención quirúrgica de injerto de revascularización coronaria (Coronary Artery Bypass, CABG). (4, 5.1)**

**Riesgo gastrointestinal**

- **Los AINE, entre ellos, CELEBREX, causan un riesgo mayor de episodios adversos gastrointestinales graves, como por ejemplo sangrado, úlceras y perforación del estómago o los intestinos, los cuales pueden ser mortales. Estos episodios pueden ocurrir en cualquier momento durante el uso y sin síntomas de advertencia. Los pacientes mayores corren un riesgo mayor de sufrir episodios gastrointestinales graves. (5.4)**

**1. INDICACIONES Y USO**

Considere atentamente los posibles beneficios y riesgos de CELEBREX y de otras opciones de tratamiento antes de decidir usar CELEBREX. Use la dosis eficaz más baja por el período más corto, de conformidad con las metas de tratamiento del paciente en particular [véase *Advertencias y precauciones (5)*]

**1.1 Osteoartritis (OA)**

CELEBREX está indicado para aliviar los signos y síntomas de la OA [véase *Estudios clínicos (14.1)*]

**1.2 Artritis reumatoide (AR)**

CELEBREX está indicado para aliviar los signos y síntomas de la AR [véase *Estudios clínicos (14.2)*]

**1.3 Artritis reumatoide juvenil (ARJ)**

CELEBREX está indicado para aliviar los signos y síntomas de la ARJ en pacientes de 2 años de edad en adelante [véase *Estudios clínicos (14.3)*]

**1.4 Espondilitis anquilosante (EA)**

CELEBREX está indicado para aliviar los signos y síntomas de la EA [véase *Estudios clínicos (14.4)*]

**1.5 Dolor agudo (DA)**

CELEBREX está indicado para el tratamiento del DA en los adultos [véase *Estudios clínicos (14.5)*]

**1.6 Dismenorrea primaria (DP)**

CELEBREX está indicado para el tratamiento de la DP [véase *Estudios clínicos (14.5)*]

**2. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

Use la dosis eficaz más baja con la más corta duración de conformidad con las metas del tratamiento del paciente en particular. Estas dosis se pueden administrar sin tener en cuenta la hora de las comidas.

**2.1 Osteoartritis**

Para el alivio de los signos y síntomas de la osteoartritis (OA), la dosis oral recomendada es de 200 mg por día administrados en una sola dosis o 100 mg dos veces al día.

**2.2 Artritis reumatoide**

Para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoide (AR), la dosis oral recomendada es de 100 a 200 mg dos veces al día.

**2.3 Artritis reumatoide juvenil**

Para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoide juvenil (ARJ), la dosis oral recomendada para pacientes pediátricos (de 2 años de edad en adelante) se basa en el peso. Para pacientes de  $\geq 10$  kg a  $\leq 25$  kg la dosis recomendada es de 50 mg dos veces al día. Para pacientes de  $\geq 25$  kg la dosis recomendada es de 100 mg dos veces al día.

Para los pacientes que tienen dificultad para tragar cápsulas, el contenido de una cápsula de CELEBREX se puede mezclar con compota de manzana. El contenido de una cápsula completa se vacía con cuidado en una cucharadita al ras de compota de manzana fría o a temperatura ambiente y se ingiere inmediatamente con agua. El contenido de la cápsula rociado en compota de manzana es estable durante un máximo de 6 horas en condiciones de refrigeración (2-8 °C/35-45 °F).

**2.4 Espondilitis anquilosante**

Para el tratamiento de los signos y síntomas de la espondilitis anquilosante (EA), la dosis recomendada de CELEBREX es de 200 mg al día en una sola dosis (una vez al día) o en dosis divididas (dos veces al día). Si no se observa ningún efecto después de 6 semanas, podría valer la pena hacer la prueba con 400 mg al día. Si no se observa ningún efecto después de 6 semanas con 400 mg al día, es probable que no vaya a haber respuesta alguna y deben considerarse otras opciones de tratamiento.

**2.5 Tratamiento del dolor agudo y de la dismenorrea primaria**

La dosis recomendada de CELEBREX es de 400 mg al principio, seguida de una dosis adicional de 200 mg, si es necesario, el primer día. En los días subsiguientes, la dosis recomendada es de 200 mg dos veces al día según sea necesario.

**2.6 Poblaciones especiales**

**Insuficiencia hepática:** la dosis diaria recomendada de las cápsulas de CELEBREX en pacientes con deterioro hepático moderado (clase B en la clasificación de Child-Pugh) debe reducirse en un 50%. No se recomienda el uso de CELEBREX en pacientes con deterioro hepático grave [véase *Advertencias y precauciones (5.5), Uso en poblaciones específicas (8.6) y Farmacología clínica (12.3)*].

**Metabolizadores deficientes de los sustratos del citocromo CYP2C9:** a los pacientes de quienes se sabe, o se sospecha, que son metabolizadores deficientes del citocromo CYP2C9 sobre la base del genotipo o antecedentes o experiencia previa con otros sustratos del citocromo CYP2C9 (como la warfarina y la fenitoína) se les debe administrar celecoxib con precaución. Considere comenzar el tratamiento a la mitad de la dosis más baja recomendada en los metabolizadores deficientes (p. ej., CYP2C9\*3/\*3). Considere aplicar un tratamiento alternativo en pacientes de ARJ que sean metabolizadores deficientes. [véase *Uso en poblaciones específicas (8.8) y Farmacología clínica (12.5)*].

**3. FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES**

Cápsulas: 50 mg, 100 mg, 200 mg y 400 mg

**4. CONTRAINDICACIONES**

CELEBREX está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida al celecoxib, aspirina u otros AINE.
- En pacientes que han demostrado reacciones de tipo alérgico a las sulfonamidas.
- En pacientes que han sufrido de asma, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de tomar aspirina u otros AINE. Se han informado reacciones anafilactoides graves a los AINE, algunas mortales, en esos pacientes [véase *Advertencias y precauciones (5.7, 5.13)*].
- Para el tratamiento del dolor perioperatorio en el marco de una intervención quirúrgica de injerto de revascularización coronaria (CABG) [véase *Advertencias y precauciones (5.1)*].

**5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**5.1 Episodios trombóticos cardiovasculares**

El uso crónico de CELEBREX podría incrementar el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares graves, infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares, los cuales pueden ser mortales. En el ensayo de la APC (prevención de adenoma con celecoxib), el cociente de peligro para el criterio de valoración compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fue de 3.4 (95% IC 1.4 – 8.5) para 400 mg de CELEBREX dos veces al día y 2.8 (95% IC 1.1 – 7.2) con 200 mg de Celebrex dos veces al día en comparación con placebo. Las tasas acumuladas para este criterio de valoración compuesto, en un período de 3 años fueron de 3.0% (20/671 sujetos) y 2.5% (17/685 sujetos), respectivamente, en comparación con el 0.9% (6/679 sujetos) de los tratados con placebo. Los aumentos en los dos grupos de dosis de celecoxib frente a los pacientes tratados con placebo se debieron principalmente a una mayor incidencia de infarto de miocardio [véase *Estudios clínicos (14.6)*].

Todos los AINE, tanto los selectivos como los no selectivos de la COX-2, pueden tener un riesgo similar. Los pacientes con enfermedades o factores de riesgo cardiovasculares conocidos pueden correr un mayor riesgo. Para reducir al mínimo el posible riesgo de un evento cardiovascular adverso en pacientes tratados con CELEBREX debe usarse la dosis eficaz más baja y la duración más corta, de conformidad con las metas de tratamiento del paciente en particular. Tanto los médicos como los pacientes deben permanecer alertas para ver si se presentan esos eventos, incluso aunque antes no haya habido síntomas cardiovasculares. Los pacientes deben ser informados sobre los signos y/o síntomas de toxicidad cardiovascular grave y las medidas a tomar si se presentan.

No existe una evidencia consecuente de que el uso simultáneo de la aspirina mitigue el riesgo mayor de eventos trombóticos cardiovasculares graves asociados al uso de los AINE. El uso simultáneo de la aspirina y CELEBREX sí aumenta el riesgo de eventos gastrointestinales graves [véase *Advertencias y precauciones (5.4)*].

Dos ensayos clínicos grandes, controlados, de un AINE selectivo de la COX-2 distinto para el tratamiento del dolor en los primeros 10 a 14 días después de que una intervención quirúrgica de CABG revele una incidencia mayor de infarto de miocardio y de accidente cerebrovascular [véase *Contraindicaciones (4)*].

**5.2 Hipertensión**

Tal como sucede con todos los AINE, CELEBREX puede provocar el inicio de una nueva hipertensión o empeoramiento de una hipertensión preexistente, cualquiera de las cuales puede contribuir a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares. Los pacientes que toman tiazidas o diuréticos de asa pueden responder de manera deficiente a estos tratamientos cuando toman AINE. Los AINE, entre ellos CELEBREX, deben usarse con precaución en pacientes hipertensos. La presión arterial se debe vigilar de cerca durante el inicio del tratamiento con CELEBREX y en todo el curso de dicho tratamiento. Las tasas de hipertensión del estudio de seguridad de la artritis tratada

a largo plazo con celecoxib (Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study, CLASS) en pacientes tratados con CELEBREX, ibuprofeno y diclofenaco fueron del 2.4%, el 4.2% y el 2.5%, respectivamente [véase Estudios clínicos (14.6)].

### 5.3 Insuficiencia cardíaca congestiva y edema

Se han observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes que toman los AINE, entre ellos CELEBREX [véase Reacciones adversas (6.1)]. En el estudio CLASS [véase Estudios clínicos (14.6)], las tasas acumuladas de Kaplan-Meier a los 9 meses de edema periférico en pacientes tratados con 400 mg de CELEBREX dos veces al día (el cuádruple y el doble de las dosis recomendadas para OA y AR respectivamente), 800 mg de ibuprofeno tres veces al día y 75 mg de diclofenaco dos veces al día fueron del 4.5%, el 6.9% y el 4.7% respectivamente. CELEBREX debe usarse con precaución en pacientes que padecen de retención de líquidos o insuficiencia cardíaca.

### 5.4 Efectos gastrointestinales (GI)

#### Riesgo de úlcera, sangrado y perforación GI

Los AINE, entre ellos CELEBREX, pueden causar eventos gastrointestinales graves, como por ejemplo sangrado, úlceras y perforación del estómago o los intestinos delgado y grueso, los cuales pueden ser mortales. Estos eventos adversos graves pueden presentarse en cualquier momento, con o sin síntomas de advertencia, en pacientes tratados con los AINE. Solamente uno de cada cinco pacientes que presentan un evento adverso grave del tránsito esofagogastroduodenal mientras se lo trata con AINE es sintomático. Las tasas de úlceras complicadas y sintomáticas fueron del 0.78% a los 9 meses para todos los pacientes en el ensayo CLASS y del 2.19% para el subgrupo en una dosis baja de ácido acetilsalicílico (AAS). Los pacientes de 65 años de edad en adelante tuvieron una incidencia del 1.40% a los 9 meses, un 3.06% cuando también tomaban AAS [véase Estudios clínicos (14.6)]. Con una duración más larga del uso de los AINE existe una tendencia de aumento en la probabilidad de que se presente un evento gastrointestinal grave en algún momento durante el curso del tratamiento. Sin embargo, ni siquiera los tratamientos a corto plazo están libres de riesgos.

Los AINE deben recetarse con suma cautela en pacientes que tienen antecedentes de úlceras o sangrado gastrointestinal. Los pacientes con antecedentes de úlcera péptica o sangrado gastrointestinal que usan los AINE corren un riesgo más de 10 veces mayor de presentar sangrado gastrointestinal en comparación con pacientes que no tienen ninguno de esos factores de riesgo. Otros factores que aumentan el riesgo de sangrado de GI en pacientes tratados con los AINE incluyen el uso concomitante de corticoesteroides orales o anticoagulantes, una duración mayor del tratamiento con los AINE, tabaquismo, uso de alcohol, mayor edad y mala salud en general. La mayoría de los informes espontáneos de eventos GI mortales ocurren en personas mayores o pacientes debilitados, y por ende debe prestarse especial atención cuando se trata a esta población.

Para reducir al mínimo el posible riesgo de un evento GI adverso debe usarse la dosis eficaz más baja y la duración más corta de conformidad con las metas del tratamiento del paciente en particular. Tanto los médicos como los pacientes deben permanecer alerta a los signos y síntomas de úlceras y sangrado GI durante el tratamiento con CELEBREX e iniciar una evaluación y tratamiento adicional con prontitud si se sospecha de algún evento GI adverso grave. Para los pacientes que corren un alto riesgo deben considerarse tratamientos alternativos que no incluyan los AINE.

### 5.5 Efectos hepáticos

Las elevaciones limitrofes de una o más enzimas asociadas al hígado pueden ocurrir en hasta el 15% de los pacientes que toman los AINE y en ensayos clínicos con los AINE se ha informado sobre notables elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) (unas 3 o más veces el límite superior normal) en aproximadamente el 1% de los pacientes en estudios clínicos con los AINE. Estas anomalías en los análisis de laboratorio pueden progresar, permanecer sin cambio o ser transitorias con el tratamiento continuo. Se ha informado de casos aislados de reacciones hepáticas graves, entre ellas ictericia y hepatitis fulminante mortal, necrosis hepática e insuficiencia hepática (algunas con desenlaces mortales) con el uso de los AINE, entre ellos CELEBREX [véase Reacciones adversas (6.1)]. En ensayos clínicos controlados de CELEBREX, la incidencia de las elevaciones limitrofes (mayores o iguales a 1.2 veces y menos de 3 veces del límite superior normal) de las enzimas asociadas al hígado fue del 6% para CELEBREX y del 5% para el placebo y de aproximadamente un 0.2% de pacientes que tomaban CELEBREX y un 0.3% de pacientes que tomaban placebo tuvieron elevaciones notables de la ALT o AST.

Un paciente que tenga síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática, o a quien se le haya hecho un análisis cuyo resultado sea anormal, debe vigilarse de cerca para buscar evidencia del desarrollo de una reacción hepática más grave mientras se lo somete a tratamiento con CELEBREX. Si se presentan signos y síntomas clínicos indicativos de enfermedad hepática, o si se producen manifestaciones sistémicas (p. ej., eosinofilia, erupción, etc.), debe suspenderse el CELEBREX.

### 5.6 Efectos renales

La administración a largo plazo de los AINE ha dado como resultado necrosis de las papilas renales y otras lesiones renales. La toxicidad renal también se ha observado en pacientes en quienes las prostaglandinas renales desempeñan un papel compensador 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 prostaglandina y, secundario a ello, en el flujo sanguíneo renal, lo cual puede precipitar una descompensación renal evidente. Los pacientes que corren un mayor riesgo de sufrir esta reacción son aquellos que tienen deterioro en la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, los que toman diuréticos, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II y las personas mayores. La suspensión del tratamiento con los AINE por lo general va seguida de una vuelta al estado anterior al tratamiento. Los ensayos clínicos con CELEBREX han demostrado efectos renales similares a los observados con los AINE comparadores.

No hay información disponible a partir de estudios clínicos controlados respecto del uso de CELEBREX en pacientes con enfermedad renal avanzada. Por consiguiente, el tratamiento con CELEBREX no se recomienda en estos pacientes con enfermedad renal avanzada. Si debe iniciarse un tratamiento con CELEBREX se aconseja vigilar de cerca la función renal del paciente.

### 5.7 Reacciones anafilactoides

Al igual que sucede con los AINE en general, las reacciones anafilactoides han ocurrido en pacientes sin exposición anterior conocida a CELEBREX. En la experiencia posterior a la comercialización se ha informado de casos aislados de reacciones anafilácticas y angioedema en pacientes que se tratan con CELEBREX. CELEBREX no debe administrarse a pacientes con la tríada de la aspirina. Este complejo de síntomas por lo general sucede en pacientes asmáticos que padecen de rinitis con o sin pólipos nasales, o que presentan un broncoespasmo grave y potencialmente mortal después de tomar aspirina u otros AINE [véase Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.7)]. Debe procurarse atención de emergencia en los casos en que ocurran reacciones anafilactoides.

### 5.8 Reacciones cutáneas

CELEBREX es una sulfonamida y puede causar eventos adversos graves de la piel, tales como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), los cuales pueden causar la muerte. Estos eventos graves pueden ocurrir sin advertencia y en pacientes sin alergia conocida previa a la sulfa. Debe informarse a los pacientes de los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y suspenderse el uso del fármaco a la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

### 5.9 Embarazo

Hacia el final del embarazo, a partir de las 30 semanas de gestación, debe evitarse el uso de CELEBREX porque puede causar un cierre prematuro del ductus arterioso [véase Uso en poblaciones específicas (8.1)].

### 5.10 Tratamiento corticoesteroide

No se puede esperar que CELEBREX sustituya a los corticoesteroides ni que trate la insuficiencia corticoesteroide. La suspensión abrupta de los corticoesteroides puede producir una reagudización de enfermedades sensibles a los corticoesteroides. A los pacientes sometidos a un tratamiento prolongado con corticoesteroides se les debe suspender el tratamiento paulatinamente si se decide suspender los corticoesteroides.

### 5.11 Efectos hematológicos

A veces se observa anemia en pacientes tratados con CELEBREX. En ensayos clínicos controlados, la incidencia de anemia fue del 0.6% con CELEBREX y del 0.4% con placebo. A los pacientes sometidos a tratamiento a largo plazo con CELEBREX se les debe comprobar la hemoglobina o los hematocritos si presentan algún signo o síntoma de anemia o pérdida de sangre. CELEBREX generalmente no afecta a la cifra de trombocitos, el tiempo de protrombina (TP) ni el tiempo parcial de tromboplastina (Partial Thromboplastine Time, TPT), y no inhibe la agregación plaquetaria en las dosis indicadas [véase Farmacología clínica (12.2)].

### 5.12 Coagulación intravascular diseminada (CID)

CELEBREX debe usarse únicamente con precaución en pacientes pediátricos con un inicio sistémico de ARJ debido al riesgo de coagulación intravascular diseminada.

### 5.13 Asma preexistente

Los pacientes asmáticos pueden tener un asma sensible a la aspirina. El uso de aspirina en pacientes con asma sensible a la aspirina se ha asociado con broncoespasmo grave, lo cual puede causar la muerte. Puesto que se ha informado una reactividad cruzada, incluido broncoespasmo, entre la aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroides en dichos pacientes sensibles a la aspirina, no debe administrarse CELEBREX a pacientes con esta forma de sensibilidad a la aspirina y debe usarse con precaución en pacientes con asma preexistente.

### 5.14 Pruebas de laboratorio

Puesto que se pueden presentar graves úlceras del tubo gastrointestinal sin síntomas de advertencia, los médicos deben vigilar los signos o síntomas de sangrado GI. A los pacientes sometidos a tratamiento con los AINE a largo plazo se les debe hacer un hemograma y un análisis para comprobar periódicamente las características químicas. Si persisten o empeoran las pruebas anormales de hígado o riñones, debe suspenderse el CELEBREX. En ensayos clínicos controlados hubo más pruebas de nitrógeno ureico en sangre (Blood Ureic Nitrogen, BUN) elevadas en los pacientes tratados con CELEBREX en comparación con los pacientes tratados con placebo. Esta anomalía en los resultados de laboratorio también se observó en pacientes que recibieron los AINE comparadores en estos estudios. No se ha establecido la importancia clínica de esta anomalía.

## 5.15 Inflamación

La actividad farmacológica de CELEBREX para reducir la inflamación, y posiblemente la fiebre, puede disminuir la utilidad de estos signos diagnósticos para detectar complicaciones infecciosas de afecciones presumiblemente no infecciosas y dolorosas.

## 5.16 Uso concomitante con los AINE

El uso concomitante de CELEBREX con cualquier dosis de un AINE que no sea aspirina debe evitarse debido al potencial de un riesgo mayor de reacciones adversas.

## 6. REACCIONES ADVERSAS

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

Puesto que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones ampliamente distintas, las tasas de reacciones adversas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica. Sin embargo, la información sobre reacciones adversas de los ensayos clínicos proporciona una base para identificar los eventos adversos que parecen estar relacionados con el uso del fármaco y para aproximar las tasas.

### 6.1 Ensayos sobre artritis controlados previos a la comercialización

La Tabla 1 enumera todos los eventos adversos, independientemente de la causa, que se presentan en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con CELEBREX de 12 estudios controlados, llevados a cabo en pacientes de OA o AR, que incluían además un grupo de control positivo y/o de placebo. Puesto que estos 12 ensayos tuvieron diferentes duraciones, y los pacientes en los ensayos pueden no haber estado expuestos a la misma duración, estos porcentajes no captan las tasas acumuladas de presentación.

**Tabla 1: eventos adversos que se presentan en  $\geq 2\%$  de pacientes de CELEBREX de los ensayos sobre artritis controlados previos a la comercialización**

	CBX N=4146	Placebo N=1864	NAP N=1366	DCF N=387	IBU N=345
<b>Gastrointestinal</b>					
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%
Meteorismo	2.2%	1.0%	3.6%	4.1%	3.5%
Náuseas	3.5%	4.2%	6.0%	3.4%	6.7%
<b>Cuerpo completo</b>					
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%
<b>Sistema nervioso central y periférico</b>					
Mareos	2.0%	1.7%	2.6%	1.3%	2.3%
Dolor de cabeza	15.8%	20.2%	14.5%	15.5%	15.4%
<b>Psiquiátrico</b>					
Insomnio	2.3%	2.3%	2.9%	1.3%	1.4%
<b>Respiratorio</b>					
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 de las vías respiratorias superiores	8.1%	6.7%	9.9%	9.8%	9.9%
<b>Piel</b>					
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 ensayos clínicos con placebo o control activo, la tasa de suspensión debida a eventos adversos fue del 7.1% para los pacientes tratados con CELEBREX y del 6.1% para los pacientes tratados con placebo. Entre las razones más comunes de suspensión debida a eventos adversos en los grupos de tratamiento con CELEBREX se pueden mencionar dispepsia y dolor abdominal (citados como razones de la suspensión en un 0.8% y 0.7% de pacientes de CELEBREX respectivamente). Entre los pacientes tratados con placebo, el 0.6% lo suspendieron debido a dispepsia y un 0.6% se retiró por causa de dolor abdominal.

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

**Gastrointestinales:** estreñimiento, diverticulitis, disfagia, eructos, esofagitis, gastritis, gastroenteritis, reflujo gastroesofágico, hemorroides, hernia de hiato, melena, boca seca, estomatitis, tenesmo, vómitos

**Cardiovasculares:** empeoramiento de la hipertensión, angina de pecho, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio

**Generales:** empeoramiento de alergias, reacción alérgica, dolor de pecho, quiste no especificado (Not otherwise specified, NOS) edema generalizado, edema facial, fatiga, fiebre, calores, síntomas como los de la influenza, dolor, dolor periférico

**Sistema nervioso central y periférico:** calambres en las piernas, hipertonía, hipoestesia, migraña, parestesia, vértigo

**Audición y vestibular:** sordera, zumbido de oídos

**Frecuencia y ritmo cardíaco:** palpitaciones, taquicardia

**Hepáticas y biliares:** función hepática anormal, aspartato aminotransferasa (Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase, SGOT) y alanina aminotransferasa (Serum Glutamate Pyruvate Transaminase SGPT) elevadas

**Metabolismo y nutrición:** aumento de BUN, aumento de la creatinina fosfoquinasa (Creatine Phosphokinase, CPK), hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipocalcemia, aumento de nitrógeno no proteico (Non-Protein Nitrogen, NPN), aumento de la creatinina, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de peso

**Musculoesqueléticas:** artralgia, artropatía, mialgia, sinovitis, tendinitis

**Trombocíticas (sangrado o coagulación):** equimosis, epistaxis, trombocitemia

**Psiquiátricas:** anorexia, ansiedad, aumento del apetito, depresión, nerviosismo, somnolencia

**Sanguíneas:** anemia

**Respiratorias:** bronquitis, broncoespasmo, empeoramiento de broncoespasmo, tos, disnea, laringitis, neumonía

**Piel y extremidades:** alopecia, dermatitis, reacción de fotosensibilidad, prurito, erupción eritematosa, erupción maculopapular, trastornos de la piel, piel seca, aumento de la sudoración, urticaria

**Trastornos del sitio de aplicación:** celulitis, dermatitis de contacto

**Urinarias:** albuminuria, cistitis, disuria, hematuria, frecuencia en la micción, cálculo renal

Los siguientes eventos adversos graves (no se ha evaluado la causa) ocurrieron en  $< 0.1\%$  de los pacientes (casos notificados solamente en experiencia posterior a la comercialización como se indica en cursiva):

**Cardiovasculares:** síncope, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación ventricular, embolia pulmonar, accidente cerebrovascular, gangrena periférica, tromboflebitis, *vasculitis*, *trombosis venosa profunda*

**Gastrointestinales:** obstrucción intestinal, perforación intestinal, sangrado gastrointestinal, colitis con sangrado, perforación esofágica, pancreatitis, íleo

**Hepáticos y biliares:** cálculos biliares, *hepatitis*, *ictericia*, *insuficiencia hepática*

**Sangre y sistema linfático:** trombocitopenia, *agranulocitosis*, *anemia aplásica*, *pancitopenia*, *leucopenia*

**Metabolismo:** *hipoglicemia*, *hiponatremia*

**Nerviosos:** ataxia, suicidio, *meningitis aséptica*, *ageusia*, *anosmia*, *hemorragia endocraneal mortal* [véase *Interacciones farmacológicas (7.1)*]

**Renales:** insuficiencia renal aguda, *nefritis intersticial*

**Piel:** *eritema multiforme*, *dermatitis exfoliativa*, *síndrome de Stevens-Johnson*, *necrólisis epidérmica tóxica*

**Generales:** septicemia, muerte repentina, *reacción anafilactoide*, *angioedema*

### 6.2 Estudio de seguridad de la artritis tratada a largo plazo con celecoxib

[véase *Estudios especiales (14.6)*]

**Eventos hematológicos:** la incidencia de disminuciones clínicamente significativas en la hemoglobina (2 g/dl) fue más baja en pacientes tratados con 400 mg de CELEBREX dos veces al día (0.5%) comparados con pacientes tratados con 75 mg de diclofenaco dos veces al día (1.3%), o bien, con 800 mg de ibuprofeno tres veces al día (1.9%). La incidencia inferior de eventos con CELEBREX se mantuvo con o sin el uso de AAS [véase *Farmacología clínica (12.2)*].

**Retiros y eventos adversos graves:** las tasas acumuladas de Kaplan-Meier a los 9 meses para retiros causados por eventos adversos para CELEBREX, diclofenaco e ibuprofeno

fueron del 24%, 29% y 26% respectivamente. Las tasas de eventos adversos graves (es decir, que causan hospitalización o se creyó que ponían la vida en peligro o eran importantes desde algún punto de vista médico), independientemente de la causa, no fueron diferentes en los grupos de tratamiento (el 8%, 7% y 8% respectivamente).

### 6.3 Estudio sobre la artritis reumatoide juvenil

En un estudio de 12 semanas, a doble enmascaramiento, con control activo, 242 pacientes de ARJ de entre 2 y 17 años de edad fueron tratados con celecoxib o naproxeno; 77 pacientes de ARJ fueron tratados con 3 mg/kg de celecoxib BID, 82 pacientes fueron tratados con 6 mg/kg de celecoxib BID y 83 pacientes fueron tratados con 7.5 mg/kg de naproxeno BID. Los eventos adversos que ocurrieron más comúnmente ( $\geq 5\%$ ) en pacientes tratados con celecoxib fueron dolor de cabeza, fiebre (pirexia), dolor del abdomen superior, tos, nasofaringitis, dolor abdominal, náuseas, artralgia, diarrea y vómitos. Las experiencias adversas que ocurrieron con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) en los pacientes tratados con naproxeno fueron dolor de cabeza, vómitos, fiebre, dolor del abdomen superior, diarrea, tos, dolor abdominal y mareos (Tabla 2). Comparado con naproxeno, el celecoxib en dosis de 3 y 6 mg/kg BID no presentó ningún efecto nocivo observable en el crecimiento y el desarrollo durante el curso del estudio a doble enmascaramiento de 12 semanas. No hubo diferencias sustanciales en la cantidad de reagudizaciones clínicas de la uveítis ni características sistémicas de ARJ entre los grupos de tratamiento.

En un estudio de extensión de 12 semanas, al descubierto, del estudio a doble enmascaramiento descrito arriba, 202 pacientes de ARJ fueron tratados con 6 mg/kg de celecoxib BID. La incidencia de eventos adversos fue similar a la observada durante el estudio a doble enmascaramiento; no surgieron eventos adversos inesperados de importancia clínica.

**Tabla 2: eventos adversos que ocurren en  $\geq 5\%$  de pacientes de ARJ en cualquier grupo de tratamiento, por clase de órgano (% de pacientes con eventos)**

Grupo sistémico de órganos	Todas las dosis dos veces al día		
	Celecoxib 3 mg/kg N=77	Celecoxib 6 mg/kg N=82	Naproxeno 7.5 mg/kg N=83
Término preferido			
<b>Cualquier evento</b>	<b>64</b>	<b>70</b>	<b>72</b>
<b>Trastornos oculares</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
<b>Gastrointestinal</b>	<b>26</b>	<b>24</b>	<b>36</b>
Dolor abdominal no especificado	4	7	7
Dolor del abdomen superior	8	6	10
Vómitos no especificados	3	6	11
Diarrea no especificada	5	4	8
Náuseas	7	4	11
<b>General</b>	<b>13</b>	<b>11</b>	<b>18</b>
Pirexia	8	9	11
<b>Infecciones</b>	<b>25</b>	<b>20</b>	<b>27</b>
Nasofaringitis	5	6	5
<b>Lesión y envenenamiento</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>5</b>
<b>Investigaciones*</b>	<b>3</b>	<b>11</b>	<b>7</b>
<b>Musculoesquelético</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>17</b>
Artralgia	3	7	4
<b>Sistema nervioso</b>	<b>17</b>	<b>11</b>	<b>21</b>
Dolor de cabeza no especificado	13	10	16
Mareos (excluye vértigo)	1	1	7
<b>Respiratorio</b>	<b>8</b>	<b>15</b>	<b>15</b>
Tos	7	7	8
<b>Piel y subcutáneo</b>	<b>10</b>	<b>7</b>	<b>18</b>

\* Pruebas anormales de laboratorio, las cuales incluyen: tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado, bacteriuria no especificada presente, aumento de la creatinina fosfocinasa en sangre, hemocultivo positivo, aumento de glucosa en sangre, aumento de la presión arterial, aumento del ácido úrico en sangre, disminución de hematocrito, presencia de hematuria, disminución de la hemoglobina, pruebas de función hepática no especificadas anormales, presencia de proteinuria, aumento no especificado de transaminasa, análisis de orina anormal no especificado.

### 6.4 Otros estudios de aprobación previa

**Eventos adversos de estudios sobre espondilitis anquilosante (EA):** un total de 378 pacientes fueron tratados con CELEBREX en estudios de EA con placebo y control activo. Se estudiaron dosis de hasta 400 mg una vez al día. Los tipos de eventos adversos notificados en estudios de EA fueron similares a los informados en estudios de OA y AR.

**Eventos adversos de estudios sobre analgesia y dismenorrea:** unos 1,700 pacientes fueron tratados con CELEBREX en estudios sobre analgesia y dismenorrea. Todos los pacientes en estudios sobre dolor oral postoperatorio recibieron una única dosis del medicamento del estudio. Se estudiaron dosis de hasta 600 mg al día de CELEBREX en estudios sobre dismenorrea primaria y dolor ortopédico postoperatorio. Los tipos de eventos adversos en los estudios sobre analgesia y dismenorrea fueron similares a los informados en estudios sobre artritis. El único evento adverso adicional informado fue una osteítis alveolar postextracción dental (alvéolo seco) en estudios sobre dolor oral postoperatorio.

### 6.5 Ensayos de prevención de adenoma con celecoxib (APC) y prevención de pólipos adenomatosos espontáneos (PreSAP)

**Reacciones adversas de estudios a largo plazo, controlados con placebo sobre la prevención de pólipos:** la exposición a CELEBREX en los ensayos sobre APC y PreSAP fue de 400 y 800 mg diarios por un máximo de 3 años [véase Estudios especiales y Estudios de prevención de pólipos adenomatosos (14.6)].

Algunas reacciones adversas ocurrieron en porcentajes más altos de pacientes que en los ensayos sobre la artritis, previos a la comercialización (duraciones del tratamiento de 12 semanas máximo; véase Eventos adversos de ensayos controlados sobre artritis previos a la comercialización de CELEBREX, más arriba). Las reacciones adversas para las cuales estas diferencias en pacientes tratados con CELEBREX fueron mayores, comparadas con los ensayos previos a la comercialización sobre artritis, fueron como sigue:

	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%

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

<b>Trastornos del sistema nervioso:</b>	infarto cerebral
<b>Trastornos oculares:</b>	flotadores vítreos, hemorragia conjuntival
<b>Oído y laberinto:</b>	laberintitis
<b>Trastornos cardíacos:</b>	angina inestable, incompetencia de la válvula aórtica, aterosclerosis de la arteria coronaria, bradicardia sinusal, hipertrofia ventricular
<b>Trastornos vasculares:</b>	trombosis venosa profunda
<b>Trastornos del aparato reproductor y de las mamas:</b>	quiste ovárico
<b>Investigaciones:</b>	aumento de potasio en sangre, aumento de sodio en sangre, disminución de testosterona en sangre
<b>Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimientos:</b>	epicondilitis, desgarro del tendón

## 7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

**Generales:** el metabolismo del celecoxib está mediado de manera predominante por el citocromo P450 (CYP) 2C9 en el hígado. La coadministración de celecoxib con fármacos de los que se sabe que inhiben el citocromo CYP2C9 debe hacerse con precaución. Puede haber interacciones significativas cuando el celecoxib se administra junto con fármacos que inhiben el citocromo CYP2C9.

Estudios *in vitro* indican que celecoxib, aunque no es un sustrato, es un inhibidor del citocromo CYP2D6. Por ende, existe el potencial de una interacción farmacológica *in vivo* con fármacos metabolizados por el citocromo CYP2D6.

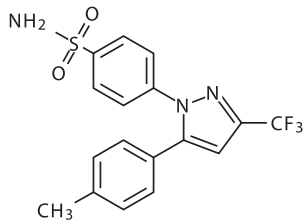
### 7.1 Warfarina

La actividad anticoagulante debe vigilarse, sobre todo en los primeros días, después de iniciar el tratamiento con CELEBREX o cambiarlo en pacientes a los que se les administra warfarina o fármacos similares, ya que estos pacientes corren un riesgo mayor de sufrir complicaciones de sangrado. El efecto de celecoxib en el efecto anticoagulante de la warfarina fue estudiado en un grupo de sujetos sanos que recibían dosis diarias de 2 a 5 mg de warfarina. En estos sujetos, el celecoxib no alteró el efecto anticoagulante de la warfarina, determinado por el tiempo de protrombina. Sin embargo, en la experiencia posterior a la comercialización se han notificado eventos graves de sangrado, algunos de ellos mortales, sobre todo en personas mayores, en asociación con aumentos en el tiempo de protrombina en pacientes a los que se les administra CELEBREX junto con warfarina.

- 7.2 Litio**  
En un estudio llevado a cabo en sujetos sanos, las concentraciones plasmáticas de litio en situación de equilibrio medio aumentaron aproximadamente un 17% en sujetos que recibían 450 mg de litio dos veces al día con 200 mg de CELEBREX dos veces al día, comparados con sujetos que recibían litio solamente. Los pacientes tratados con litio deben vigilarse de cerca cuando se introduce o se retira el CELEBREX.
- 7.3 Aspirina**  
CELEBREX se puede usar con aspirina de dosis baja. No obstante, la administración concomitante de aspirina con CELEBREX aumenta la tasa de úlceras u otras complicaciones GI en comparación con el uso de CELEBREX solo [véase *Advertencias y precauciones* (5.1, 5.4) y *Estudios clínicos* (14.6)]. **Debido a su falta de efectos plaquetarios, CELEBREX no es un sustituto de la aspirina para profilaxis cardiovascular [véase Farmacología clínica (12.2)].**
- 7.4 Inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II**  
Los informes sugieren que los AINE podrían reducir el efecto antihipertensor de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y de los antagonistas de la angiotensina II. Esta interacción debe tenerse en cuenta en pacientes que toman CELEBREX junto con los inhibidores de la ECA y los antagonistas de la angiotensina II [véase *Farmacología clínica* (12.2)].
- 7.5 Fluconazol**  
La administración concomitante de fluconazol en dosis de 200 mg una vez al día dio como resultado un aumento doble en la concentración plasmática de celecoxib. Este aumento se debe a la inhibición del metabolismo de celecoxib vía el citocromo P450 2C9 por el fluconazol [véase *Farmacología clínica* (12.3)]. CELEBREX debe introducirse a la dosis más baja recomendada en pacientes que reciben fluconazol.
- 7.6 Furosemida**  
Estudios clínicos, así como observaciones posteriores a la comercialización, han demostrado que los AINE pueden reducir el efecto natriurético de la furosemida y las tiazidas en algunos pacientes. Esta respuesta se ha atribuido a la inhibición renal de la síntesis de la prostaglandina.
- 7.7 Metotrexato**  
En un estudio de interacción de pacientes con artritis reumatoide que tomaban metotrexato, CELEBREX no tuvo efecto en la farmacocinética del metotrexato [véase *Farmacología clínica* (12.3)].
- 7.8 Uso concomitante con los AINE**  
El uso concomitante de CELEBREX con cualquier dosis de un AINE que no sea aspirina debe evitarse debido al potencial de un riesgo mayor de reacciones adversas.
- 8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**
- 8.1 Embarazo**  
Embarazo de categoría C. Embarazo de categoría D a partir de la semana 30 de gestación.  
**Efectos teratógenos:** celecoxib en dosis orales de  $\geq 150$  mg/kg al día (aproximadamente el doble de la exposición humana a 200 mg dos veces al día medido por el área bajo la curva [Area under the curve,  $AUC_{0-24}$ ], causó una incidencia mayor de comunicaciones interventriculares, un evento poco frecuente, y alteraciones en el feto, tales como fusión de costillas, fusión de esternebras y esternebras deformes cuando a los conejos se les trató durante toda la organogénesis. Se observó un aumento dependiente de la dosis en hernias diafrágicas cuando se administró a las ratas dosis orales de  $\geq 30$  mg/kg por día de celecoxib (aproximadamente 6 veces la exposición humana sobre la base del  $AUC_{0-24}$  a 200 mg dos veces al día) durante toda la organogénesis. No existen estudios en mujeres embarazadas. CELEBREX debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.  
**Efectos no teratógenos:** celecoxib produjo pérdidas preimplantatorias y postimplantatorias y redujo la supervivencia del embrión o feto en ratas en dosis orales de  $\geq 50$  mg/kg por día (aproximadamente 6 veces la exposición humana sobre la base del  $AUC_{0-24}$  a 200 mg dos veces al día). Estos cambios se esperan con la inhibición de la síntesis de prostaglandina y no son el resultado de una alteración permanente de la función reproductora, ni tampoco se esperan en exposiciones clínicas. No se han llevado a cabo estudios para evaluar el efecto de celecoxib en el cierre del ductus arterioso en humanos. Por tanto, debe evitarse el uso de CELEBREX durante el tercer trimestre del embarazo.
- 8.2 Dilatación y parto**  
Celecoxib no presentó evidencia alguna de retraso en el período de dilatación ni del parto, en dosis orales de hasta 100 mg/kg en ratas (aproximadamente 7 veces la exposición humana medido por el  $AUC_{0-24}$  en una dosis de 200 mg BID). No se conocen los efectos de CELEBREX en el período de dilatación y el parto en mujeres embarazadas.
- 8.3 Madres lactantes**  
Datos limitados de 3 informes publicados que incluyeron un total de 12 mujeres lactantes demostraron concentraciones bajas de CELEBREX en la leche materna. La dosis promedio diaria aproximada para lactantes fue de 10 a 40 mcg/kg por día, menos del 1% de la dosis terapéutica basada en el peso para un niño de 2 años de edad. Un informe de 2 lactantes de 17 y 22 meses de edad no demostró ningún evento adverso. Debe tenerse precaución cuando se administre CELEBREX a una mujer que esté amamantando.
- 8.4 Uso pediátrico**  
CELEBREX está aprobado para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoide juvenil en pacientes de 2 años de edad en adelante. No se han estudiado la seguridad ni la eficacia en niños más allá de los seis meses. La toxicidad cardiovascular a largo plazo en niños expuestos a CELEBREX no se ha evaluado y se desconoce si los riesgos a largo plazo pueden ser similares a los observados en adultos expuestos a CELEBREX u otros AINE selectivos y no selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) [(véase *Advertencia en el recuadro, Advertencias y precauciones* (5.12) y *Estudios clínicos* (14.3)].  
En un ensayo de 12 semanas, a doble enmascaramiento, con control activo, sobre la farmacocinética, seguridad y eficacia del celecoxib con una extensión al descubrimiento de 12 semanas se estudió el uso de dicho fármaco en pacientes de 2 a 17 años de edad con ARJ de evolución pauciarticular y poliarticular o en pacientes con inicio sistémico de ARJ. No se ha estudiado el celecoxib en pacientes menores de 2 años de edad, en pacientes con un peso corporal de menos de 10 kg (22 lbs) ni en pacientes con características sistémicas activas. Los pacientes con ARJ de inicio sistémico (sin características sistémicas activas) parecen correr riesgo de tener pruebas anormales en los análisis de coagulación de laboratorio. En algunos pacientes con ARJ de inicio sistémico, tanto celecoxib como naproxeno se asociaron a una prolongación leve del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) pero no del tiempo de protrombina (TP). Los AINE, entre ellos el celecoxib, deben usarse únicamente con precaución en pacientes con ARJ de inicio sistémico debido al riesgo de coagulación intravascular diseminada. Los pacientes con ARJ de inicio sistémico deben vigilarse de cerca para ver si los resultados de los análisis de coagulación son anormales [véase *Posología y administración* (2.3), *Advertencias y precauciones* (5.12), *Reacciones adversas* (6.3), *Toxicología animal* (13.2) y *Estudios clínicos* (14.3)].  
Deben considerarse otros tratamientos para tratar la ARJ en pacientes pediátricos identificados como metabolizadores deficientes del citocromo CYP2C9 [véase *Metabolizadores deficientes de los sustratos del citocromo CYP2C9* (8.8)].
- 8.5 Uso geriátrico**  
De la cantidad total de pacientes que recibieron CELEBREX en ensayos clínicos de aprobación previa, más de 3,300 tenían entre 65 y 74 años de edad, mientras que aproximadamente 1,300 pacientes adicionales tenían de 75 años de edad en adelante. No se observaron grandes diferencias en la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes. En estudios clínicos que comparan la función renal medida por el índice de filtrado glomerular (Glomerular Filtration Rate), la prueba BUN y la creatinina, y la función plaquetaria medida por el tiempo de sangrado y la agregación plaquetaria, los resultados no fueron diferentes entre los voluntarios mayores y los jóvenes. Sin embargo, como sucede con otros AINE, entre ellos los que inhiben selectivamente la COX-2, ha habido más informes espontáneos posteriores a la comercialización de eventos GI mortales e insuficiencia renal aguda en las personas mayores que en pacientes más jóvenes [véase *Advertencias y precauciones* (5.4, 5.6)].
- 8.6 Insuficiencia hepática**  
La dosis diaria recomendada de las cápsulas de CELEBREX en pacientes con deterioro hepático moderado (clase B en la escala de Child-Pugh) debe reducirse en un 50%. El uso de CELEBREX en pacientes con deterioro hepático grave no se recomienda [véase *Posología y administración* (2.6) y *Farmacología clínica* (12.3)].
- 8.7 Insuficiencia renal**  
CELEBREX no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave [véase *Advertencias y precauciones* (5.6) y *Farmacología clínica* (12.3)].
- 8.8 Metabolizadores deficientes de los sustratos del citocromo CYP2C9**  
A los pacientes de quienes se sabe o se sospecha que son metabolizadores deficientes del citocromo CYP2C9 sobre la base del genotipo o antecedentes o experiencia previa, con otros sustratos del CYP2C9 (como la warfarina y la fenitoína) se les debe administrar celecoxib con precaución. Considere comenzar el tratamiento a la mitad de la dosis más baja recomendada en metabolizadores deficientes (p. ej., CYP2C9\*3/\*3). En pacientes de ARJ identificados como metabolizadores deficientes del citocromo CYP2C9 debe considerarse un tratamiento distinto. [véase *Posología y administración* (2.6) y *Farmacología clínica* (12.5)].
- 10. SOBREDOSIS**  
No se notificaron sobredosis de CELEBREX durante los ensayos clínicos. Las dosis de hasta 2400 mg por día por un máximo de 10 días en 12 pacientes no produjeron una toxicidad grave. Los síntomas que siguen a sobredosis agudas de los AINE por lo general se limitan a letargo, somnolencia, náuseas, vómitos y dolor en el epigastrio, los cuales son generalmente reversibles con una atención de apoyo. Puede presentarse sangrado gastrointestinal. Pueden presentarse hipertensión, insuficiencia renal aguda, depresión respiratoria y coma, pero son poco frecuentes. Se han notificado reacciones anafilactoides con ingestión terapéutica de los AINE y pueden ocurrir después de una sobredosis.  
Después de una sobredosis de los AINE, los pacientes deben tratarse con atención sintomática y de apoyo. No existen antidotos específicos. No hay información disponible respecto a la eliminación de celecoxib por hemodiálisis, pero sobre la base de su alto grado de fijación de proteína en plasma (97%) es improbable que la diálisis sea útil en caso de sobredosis. El vómito o el carbón activado (de 60 a 100 g en adultos, de 1 a 2 g/kg en niños) y/o el purgante osmótico podrían indicarse en pacientes atendidos en un plazo de 4 horas de la ingestión con síntomas o después de una gran sobredosis. La diuresis forzada, alcalinización de orina, hemodiálisis o hemoperfusión podrían no ser prácticas debido a la alta fijación de proteína.

## 11. DESCRIPCIÓN

CELEBREX (celecoxib) está designado químicamente como 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il] benzenesulfonamida y es un pirazol diaril sustituido. La fórmula empírica es  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ , y el peso molecular es 381.38; la estructura química es como sigue:



Las cápsulas orales de CELEBREX contienen 50 mg, 100 mg, 200 mg o 400 mg de celecoxib, junto con excipientes tales como croscarmelosa sódica, tintes comestibles, gelatina, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, povidona y lauril sulfato de sodio.

## 12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

CELEBREX es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo con actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética en modelos animales. Se cree que el mecanismo de acción de CELEBREX se debe a la inhibición de la síntesis de prostaglandina, principalmente mediante la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), y en concentraciones terapéuticas en seres humanos CELEBREX no inhibe la isoenzima de la ciclooxigenasa-1 (COX-1). En modelos de tumor de colon en animales, CELEBREX redujo la incidencia y multiplicidad de tumores.

### 12.2 Farmacodinámica

**Trombocitos:** en ensayos clínicos con voluntarios normales, CELEBREX, en dosis únicas de hasta 800 mg y dosis múltiples de 600 mg dos veces al día por una duración máxima de 7 días (más altas que las dosis terapéuticas recomendadas), no tuvo efecto alguno en la reducción de la agregación plaquetaria ni en el aumento en el tiempo de sangrado. Debido a su falta de efectos plaquetarios, CELEBREX no es un sustituto de la aspirina para profilaxis cardiovascular. No se sabe si existe algún efecto de CELEBREX sobre los trombocitos que podría contribuir a un mayor riesgo de eventos adversos trombóticos cardiovasculares graves asociados con el uso de CELEBREX.

**Retención de líquidos:** la inhibición de la síntesis de PGE2 puede producir retención de sodio y líquidos a través de una mayor reabsorción en la rama ascendente del asa de Henle de la médula renal y tal vez en otros segmentos de la nefrona distal. En los túbulos colectores, la PGE2 parece inhibir la reabsorción de agua contrarrestando la acción de la hormona antidiurética.

### 12.3 Farmacocinética

**Absorción:** las concentraciones plasmáticas más altas de celecoxib ocurren aproximadamente 3 horas después de una dosis oral. En condiciones de ayuno, tanto las máximas concentraciones plasmáticas ( $C_{máx}$ ) como el área bajo la curva (AUC) son aproximadamente proporcionales a la dosis de 200 mg BID; en dosis más altas se producen aumentos menos que proporcionales en las  $C_{máx}$  y AUC [véase *Efectos alimentarios*]. No se han llevado a cabo estudios de biodisponibilidad absoluta. Con dosis múltiples, las condiciones de equilibrio se alcanzan a más tardar en el día 5. En la Tabla 3 se muestran los parámetros farmacocinéticos de celecoxib en un grupo de sujetos sanos.

**Tabla 3: Resumen de la cinética de disposición de una dosis única (200 mg) de celecoxib en sujetos sanos<sup>1</sup>**

Media (% CV) de los valores de parámetros farmacocinéticos				
$C_{máx}$ , ng/ml	$T_{máx}$ , h	T efectivo <sub>1/2</sub> , h	$V_{ss}/F$ , L	CL/F, L/h
705 (38)	2.8 (37)	11.2 (31)	429 (34)	27.7 (28)

<sup>1</sup> Sujetos en ayunas (n=36, 19-52 años.)

**Efectos alimentarios:** cuando las cápsulas de CELEBREX se tomaron con una comida rica en grasas, las concentraciones plasmáticas máximas se retrasaron aproximadamente de 1 a 2 horas con un aumento en la absorción total (AUC) de entre un 10% y un 20%. En ayunas, en dosis superiores a 200 mg, se produce un aumento menos que proporcional en las  $C_{máx}$  y el AUC, lo cual se cree que se debe a la baja solubilidad del fármaco en medios acuosos.

La administración simultánea de CELEBREX con antiácidos que contenían aluminio y magnesio dio como resultado una reducción en las concentraciones plasmáticas de celecoxib, con una disminución del 37% en las  $C_{máx}$  y un 10% en AUC. CELEBREX, en dosis de 200 mg máximo dos veces al día, se puede administrar sin tener en cuenta la hora de las comidas. Las dosis más altas (400 mg dos veces al día) se deben administrar con alimentos para mejorar la absorción.

En voluntarios adultos sanos, la exposición sistémica en general (AUC) de celecoxib fue equivalente cuando se administró celecoxib como cápsula intacta y cuando se roció el contenido en compota de manzana. No hubo alteraciones significativas en las  $C_{máx}$ ,  $T_{máx}$  ni  $t_{1/2}$  después de la administración del contenido de la cápsula en compota de manzana [véase *Posología y administración* (2)].

**Distribución:** en sujetos sanos, celecoxib tiene una alta fijación a las proteínas (~97%) en el intervalo de dosis clínica. Los estudios *in vitro* indican que celecoxib se fija principalmente a la albúmina y, en menor grado, a la glucoproteína ácida  $\alpha$ 1. El volumen aparente de distribución en situación de equilibrio ( $V_{ss}/F$ ) es de aproximadamente 400 L, lo cual sugiere una extensa distribución en los tejidos. Celecoxib no se fija preferentemente a los eritrocitos.

**Metabolismo:** el metabolismo de celecoxib está mediado principalmente por el citocromo CYP2C9. Se han identificado tres metabolitos en el plasma humano: un alcohol primario, el ácido carboxílico y su conjugado glucurónico. Estos metabolitos son inactivos como inhibidores de la COX-1 o COX-2.

**Excreción:** celecoxib se elimina de manera predominante mediante metabolismo hepático con poca (< 3%) recuperación del medicamento inalterado en la orina y las heces. Después de una dosis oral única del fármaco marcado radiactivamente, cerca del 57% de la dosis se eliminó en heces y un 27% se eliminó en la orina. El metabolito primordial tanto en orina como en heces fue el ácido carboxílico (un 73% de la dosis) con cantidades bajas de glucurónico también presentes en la orina. Parece que la baja solubilidad del fármaco prolonga el proceso de absorción, lo cual hace que las determinaciones de la semivida terminal ( $t_{1/2}$ ) sean más variables. La semivida eficaz es de aproximadamente 11 horas en ayunas. La aparente depuración plasmática (Clearance Flow, CL/F) es de aproximadamente 500 ml/min.

**Gerátrico:** en situación de equilibrio, los sujetos mayores (de 65 años de edad en adelante) tuvieron una  $C_{máx}$  mayor del 40% y un AUC mayor del 50% en comparación con sujetos más jóvenes. En mujeres mayores, las  $C_{máx}$  y el AUC de celecoxib son más altas que en hombres mayores, pero esos aumentos se deben sobre todo a un peso corporal más bajo en mujeres mayores. Por lo general no es necesario hacer ajustes de dosis en las personas mayores. No obstante, para los pacientes de menos de 50 kg de peso corporal, inicie el tratamiento en la dosis más baja recomendada [véase *Posología y administración* (2.6) y *Uso en poblaciones específicas* (8.5)].

**Pediátrico:** se evaluó la farmacocinética de equilibrio de celecoxib administrado como suspensión oral experimental en 152 pacientes de ARJ de entre 2 y 17 años de edad con peso  $\geq$ 10 kg y evolución de ARJ pauciarticular o poliarticular y en pacientes con inicio sistémico de ARJ. El análisis farmacocinético de la población indicó que la depuración oral (no ajustada para el peso corporal) de celecoxib aumenta menos que la proporcionalidad al peso en aumento, y se predice que los pacientes de 10 kg y 25 kg tendrán una depuración del 40% y el 24% más baja respectivamente, en comparación con un paciente adulto de AR de 70 kg.

La administración de cápsulas de 100 mg dos veces al día en pacientes de ARJ que pesan  $\geq$ 12 a  $\leq$ 25 kg y cápsulas de 50 mg a pacientes de ARJ que pesan 25 kg debe alcanzar concentraciones plasmáticas similares a las observadas en un ensayo clínico que demostró la no inferioridad de celecoxib frente a 7.5 mg/kg dos veces al día de naproxeno [véase *Posología y administración* (2.3)]. No se ha estudiado el celecoxib en pacientes de ARJ menores de 2 años de edad, en pacientes con un peso corporal de menos de 10 kg (22 lbs) ni más allá de 24 semanas.

**Raza:** el metanálisis de los estudios farmacocinéticos ha sugerido un AUC de celecoxib de aproximadamente un 40% más alto en personas de raza negra en comparación con caucásicos. Se desconoce la causa y la importancia clínica de este hallazgo.

**Insuficiencia hepática:** un estudio farmacocinético en sujetos con deterioro hepático de leve (clase A en la clasificación de Child-Pugh) a moderado (clase B en la clasificación de Child-Pugh) ha demostrado que el AUC de celecoxib en situación de equilibrio aumenta entre un 40% y un 180% respectivamente, por encima de lo que se observa en sujetos controles sanos. Por tanto, la dosis diaria recomendada de las cápsulas de CELEBREX debe reducirse en aproximadamente un 50% en pacientes con deterioro hepático moderado (clase B en la clasificación de Child-Pugh). Los pacientes con deterioro hepático grave (clase C en la clasificación de Child-Pugh) no se han estudiado. No se recomienda el uso de CELEBREX en pacientes con deterioro hepático grave [véase *Posología y administración* (2.6) y *Uso en poblaciones específicas* (8.6)].

**Insuficiencia renal:** en una comparación de estudio cruzado, el AUC de celecoxib fue aproximadamente un 40% más baja en pacientes con insuficiencia renal crónica, tasa de filtrado glomerular (GFR 35-60 ml/min) que lo observado en sujetos con función renal normal. No se halló una relación significativa entre la GFR y la depuración de celecoxib; se han estudiado pacientes con insuficiencia renal grave. Igual que otros AINE, CELEBREX no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave [véase *Advertencias y precauciones* (5.6)].

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

*Los estudios "in vivo" han demostrado lo siguiente:*

**Litio:** en un estudio llevado a cabo en sujetos sanos, las concentraciones plasmáticas de litio en situación de equilibrio del medio aumentaron aproximadamente un 17% en sujetos que recibían 450 mg de litio dos veces al día con 200 mg de CELEBREX dos veces al día, comparados con sujetos que recibían litio solamente [véase *Interacciones farmacológicas* (7.2)].

**Fluconazol:** la administración concomitante de fluconazol en dosis de 200 mg una vez al día dio como resultado un aumento doble en la concentración plasmática de celecoxib. Este aumento se debe a la inhibición del metabolismo de celecoxib vía el citocromo P450 2C9 por el fluconazol [véase *Interacciones farmacológicas* (7.5)].

**Otros fármacos:** los efectos de celecoxib en la farmacocinética y/o la farmacodinámica de gliburida, ketoconazol, metotrexato [véase *Interacciones farmacológicas (7.7)*], fenitoina y tolbutamida se han estudiado *in vivo* y no se han encontrado interacciones clínicamente importantes.

## 12.5 Farmacogenómica

La actividad del citocromo CYP2C9 se reduce en personas con polimorfismos genéticos que causan una actividad enzimática reducida, tales como los homocigóticos para los polimorfismos de los citocromos CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3. Datos limitados de 4 informes publicados que incluyen un total de 8 sujetos con el genotipo de homocigoto CYP2C9\*3/\*3 demostró concentraciones sistémicas de celecoxib que fueron de 3 a 7 veces más altas en estos sujetos en comparación con sujetos con genotipos del citocromo CYP2C9\*1/\*1 o \*1/\*3. La farmacocinética de celecoxib no se ha evaluado en sujetos con otros polimorfismos del citocromo CYP2C9 tales como \*2, \*5, \*6, \*9 y \*11. Se calcula que la frecuencia del genotipo homocigótico \*3/\*3 es de 0.3% a 1.0% en diferentes grupos étnicos. [véase *Posología y administración (2.6)* y *Uso en poblaciones específicas (8.8)*].

## 13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad

Celecoxib no fue cancerígeno en ratas que recibieron dosis orales de hasta 200 mg/kg en machos y 10 mg/kg en hembras (aproximadamente de 2 a 4 veces la exposición humana medida por AUC<sub>0-24</sub> en una dosis de 200 mg dos veces al día) ni en ratones que recibieron dosis orales de hasta 25 mg/kg los machos y 50 mg/kg las hembras (aproximadamente igual a la exposición humana medida por el AUC<sub>0-24</sub> en una dosis de 200 mg dos veces al día) durante dos años.

Celecoxib no fue mutágeno en la prueba de Ames y en un ensayo de mutación en las células de ovario del hámster chino (Chinese hamster ovary, CHO), ni tampoco clastógeno en un ensayo de aberración cromosómica en células de CHO y en una prueba de micronúcleo *in vivo* en médula ósea de rata.

Celecoxib no perjudicó la fertilidad en el macho ni en la hembra en ratas en dosis orales de hasta 600 mg/kg por día (aproximadamente 11 veces la exposición humana en una dosis de 200 mg dos veces al día basada en el AUC<sub>0-24</sub>).

### 13.2 Toxicología animal

En la rata joven se observó un aumento en la incidencia de conclusiones de base de espermatocitos con o sin cambios secundarios, tales como la hipospermia epididimal, así como una dilatación de mínima a ligera en los túbulos seminíferos. Estas conclusiones reproductoras, aunque aparentemente se relacionan con el tratamiento, no aumentaron en incidencia ni gravedad con la dosis y pueden ser indicativas de una reagudización de una condición espontánea. No se observaron conclusiones reproductoras similares en estudios de perros jóvenes o adultos ni en ratas adultas tratadas con celecoxib. Se desconoce la importancia clínica de esta observación.

## 14. ESTUDIOS CLÍNICOS

### 14.1 Osteoartritis

CELEBREX ha demostrado una reducción significativa en el dolor de las articulaciones en comparación con el placebo. CELEBREX se evaluó para el tratamiento de los signos y síntomas de osteoartritis de rodilla y cadera en ensayos clínicos con placebo y control activo de una duración máxima de 12 semanas. En pacientes con OA, el tratamiento con 100 mg de CELEBREX dos veces al día o 200 mg una vez al día dio como resultado una mejoría en el índice de osteoartritis de las Universidades Western Ontario y McMaster (Western Ontario and McMaster Universities, WOMAC), un conjunto de mediciones de dolor, rigidez y funcionalidad en la OA. En 3 estudios de 12 semanas del dolor que acompaña a la reagudización de la OA, las dosis de 100 mg de CELEBREX dos veces al día y 200 mg dos veces al día redujeron significativamente el dolor en un plazo de 24 a 48 horas a partir del inicio de la administración. En dosis de 100 mg dos veces al día o 200 mg dos veces al día, la eficacia de CELEBREX fue similar a la de 500 mg de naproxeno dos veces al día. Las dosis de 200 mg dos veces al día no ofrecieron ningún beneficio adicional por encima de lo observado con 100 mg dos veces al día. Una dosis diaria total de 200 mg ha demostrado ser igualmente eficaz, ya sea que se administre como 100 mg dos veces al día o como 200 mg una vez al día.

### 14.2 Artritis reumatoide

CELEBREX ha demostrado una reducción significativa en el dolor o la sensibilidad y la hinchazón de las articulaciones en comparación con el placebo. CELEBREX se evaluó para el tratamiento de los signos y síntomas de AR en ensayos clínicos con placebo y control activo de una duración máxima de 24 semanas. CELEBREX demostró ser superior al placebo en estos estudios, usando el Índice ACR20 del sujeto que responde, que es una combinación de mediciones clínicas, de laboratorio y funcionales en la AR. Las dosis de 100 mg y 200 mg de CELEBREX dos veces al día tuvieron una eficacia similar y ambas fueron comparables a 500 mg de naproxeno dos veces al día.

Aunque las dosis de 100 mg y 200 mg de CELEBREX dos veces al día ofrecieron una eficacia similar en general, algunos pacientes obtuvieron beneficios adicionales de la dosis de 200 mg dos veces al día. Las dosis de 400 mg dos veces al día no ofrecieron ningún beneficio adicional por encima de lo observado con 100 a 200 mg dos veces al día.

### 14.3 Artritis reumatoide juvenil

En un estudio de no inferioridad de 12 semanas, aleatorizado, a doble enmascaramiento, con control activo, grupo paralelo, multicéntrico, pacientes de entre 2 y 17 años de

edad con ARJ de evolución pauciartricular, poliarticular o inicio sistémico de ARJ (con características sistémicas actuales inactivas) recibieron uno de los siguientes tratamientos: 3 mg/kg de celecoxib (hasta un máximo de 150 mg) dos veces al día; 6 mg/kg de celecoxib (hasta un máximo de 300 mg) dos veces al día; o 7.5 mg/kg de naproxeno (hasta un máximo de 500 mg) dos veces al día. Las tasas de respuesta se basaron en los criterios de definición de mejoría (Definition of Improvement, DOI) de la ARJ mayor o igual al 30% (ARJ DOI 30), lo cual es una combinación de mediciones clínicas, de laboratorio y funcionales de la ARJ. Las tasas de respuesta de la ARJ DOI 30 en la semana 12 fueron del 69%, 80% y 67% en los grupos de tratamiento con dosis de 3 mg/kg BID de celecoxib, 6 mg/kg BID de celecoxib y 7.5 mg/kg BID de naproxeno respectivamente.

La eficacia y seguridad de CELEBREX para la ARJ no se ha estudiado más allá de seis meses. La toxicidad cardiovascular a largo plazo en niños expuestos a CELEBREX no se ha evaluado y se desconoce si los riesgos a largo plazo pueden ser similares a los observados en adultos expuestos a CELEBREX u otros AINE selectivos y no selectivos de la COX-2 [véase *Advertencia en el recuadro y Advertencias y precauciones (5.12)*].

### 14.4 Espondilitis anquilosante

CELEBREX se evaluó en pacientes de EA en dos ensayos clínicos con placebo y control activo de 6 y 12 semanas de duración. Las dosis de 100 mg dos veces al día, 200 mg una vez al día y 400 mg una vez al día de CELEBREX demostraron ser estadísticamente superiores al placebo en estos estudios para las tres medidas de eficacia coprincipal que evaluaban la intensidad global del dolor (Escala análoga visual), la actividad global de la enfermedad (Escala análoga visual) y el deterioro funcional (Índice funcional de la espondilitis anquilosante de Bath). En un estudio de 12 semanas no hubo diferencia en el grado de mejoría entre las dosis de 200 mg y 400 mg de CELEBREX en una comparación del cambio de la media desde el inicio, pero sí hubo un porcentaje mayor de pacientes que respondieron a 400 mg de CELEBREX, un 53%, que a 200 mg de CELEBREX, un 44%, usando la Evaluación en los criterios de respuesta de la espondilitis anquilosante (Assessment in Ankylosing Spondylitis, ASAS 20). La ASAS 20 define a un sujeto que responde como una mejoría desde el inicio de al menos un 20% y una mejoría absoluta de al menos 10 mm, en una escala de 0 a 100 mm, en al menos 3 de los 4 dominios siguientes: dolor general del paciente, Índice funcional de la espondilitis anquilosante de Bath e inflamación. El análisis del sujeto que responde tampoco demostró ningún cambio en las tasas de sujetos que responden más allá de 6 semanas.

### 14.5 Analgesia, incluida la dismenorrea primaria

En modelos analgésicos agudos de dolor oral postoperatorio, dolor quirúrgico postoperatorio y dismenorrea primaria, CELEBREX alivió el dolor que los pacientes calificaron de moderado a intenso. Las dosis únicas [véase *Posología y administración (2.5)*] de CELEBREX aliviaron el dolor en un plazo de 60 minutos.

### 14.6 Estudios especiales

#### **Estudios de prevención de pólipos adenomatosos:**

La seguridad cardiovascular se evaluó en dos estudios aleatorizados, a doble enmascaramiento, controlados con placebo, de tres años de duración que incluyeron a pacientes con pólipos adenomatosos esporádicos tratados con CELEBREX: el ensayo APC (prevención de adenoma con celecoxib) y el ensayo PreSAP (prevención de pólipos adenomatosos espontáneos). En el ensayo APC hubo un aumento relacionado con la dosis en el criterio de valoración compuesto (decidido) de muerte cardiovascular, infarto del miocardio o accidente cerebro vascular con celecoxib en comparación con placebo en un período de 3 años de tratamiento. El ensayo PreSAP no demostró un riesgo mayor estadísticamente significativo para el mismo criterio de valoración compuesto (decidido):

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

Ensayos clínicos de otros AINE selectivos y no selectivos de la COX-2 de un máximo de 3 años de duración han demostrado un riesgo mayor de eventos tromboticos cardiovasculares graves, infarto del miocardio y accidente cerebrovascular, los cuales pueden ser mortales. Como resultado de ello, todos los AINE se consideran potencialmente asociados con el riesgo.

#### **Estudio de seguridad de la artritis tratada a largo plazo con celecoxib (CLASS):**

Este fue un estudio prospectivo, a largo plazo, del resultado de seguridad llevado a cabo después de la comercialización en aproximadamente 5,800 pacientes de OA y 2,200 pacientes de AR. A los pacientes se les administraron 400 mg de CELEBREX 2 veces al día (el cuádruple y el doble de las dosis recomendadas para OA y AR

respectivamente), 800 mg de ibuprofeno 3 veces al día o 75 mg de diclofenaco dos veces al día (dosis terapéuticas comunes). Las exposiciones medianas para CELEBREX (n=3,987) y diclofenaco (n=1,996) fueron de 9 meses, mientras que para el ibuprofeno (n=1,985) fue de 6 meses. El criterio de valoración principal de este estudio de resultado fue la incidencia de úlceras complicadas (sangrado, perforación u obstrucción gastrointestinal). A los pacientes se les permitió tomar una dosis baja concomitante ( $\leq 325$  mg/día) de aspirina (AAS) para profilaxis cardiovascular (subgrupos de AAS: CELEBREX, n=882; diclofenaco, n=445; ibuprofeno, n=412). Las diferencias en la incidencia de úlceras complicadas entre CELEBREX y el grupo combinado de ibuprofeno y diclofenaco no fueron estadísticamente significativas.

Los pacientes que tomaban CELEBREX y una dosis baja concomitante de AAS (n=882) tuvieron tasas 4 veces más altas de úlceras complicadas en comparación con los que no se trataron con AAS (n=3105). La tasa de Kaplan-Meier para las úlceras complicadas a los 9 meses fue del 1.12% en comparación con un 0.32% para los que tomaban una dosis baja de AAS y los que no tomaban AAS respectivamente [véase *Advertencias y precauciones* (5.4)].

Las tasas acumuladas aproximadas a los 9 meses de úlceras complicadas y sintomáticas para los pacientes tratados con 400 mg de CELEBREX dos veces al día se describen en la Tabla 4. La Tabla 4 muestra los resultados para pacientes menores o mayores de 65 años de edad. La diferencia en las tasas entre los grupos de CELEBREX solo y CELEBREX con AAS se puede deber a un mayor riesgo de eventos GI en usuarios de AAS.

**Tabla 4: tasas de úlceras complicadas y sintomáticas en pacientes que toman 400 mg de CELEBREX dos veces al día (tasas de Kaplan-Meier a los 9 meses (%)) basados en factores riesgos**

Todos los pacientes	
CELEBREX solo (n=3105)	0.78
CELEBREX con AAS (n=882)	2.19
Pacientes < 65 años	
CELEBREX solo (n=2025)	0.47
CELEBREX con AAS (n=403)	1.26
Pacientes $\geq$ 65 años	
CELEBREX solo (n=1080)	1.40
CELEBREX con AAS (n=479)	3.06

En una cantidad pequeña de pacientes con antecedentes de úlceras, las tasas de úlceras complicadas y sintomáticas en pacientes que toman CELEBREX solo o CELEBREX con AAS fueron, respectivamente, del 2.56% (n=243) y 6.85% (n=91) a las 48 semanas. Estos resultados han de esperarse en pacientes con antecedentes previos de úlceras [véase *Advertencias y precauciones* (5.4) y *Reacciones adversas* (6.1)].

Los resultados de seguridad cardiovascular también se evaluaron en el ensayo CLASS. Las tasas acumuladas de los eventos adversos tromboembólicos cardiovasculares graves informados por los investigadores (entre ellos infarto del miocardio, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, angina inestable, ataques isquémicos transitorios y accidentes cerebrovasculares isquémicos) no mostraron diferencias entre los grupos de tratamiento con CELEBREX, diclofenaco o ibuprofeno. Las tasas acumuladas en todos los pacientes, a los 9 meses, para CELEBREX, diclofenaco e ibuprofeno fueron del 1.2%, 1.4%, y 1.1% respectivamente. Las tasas acumuladas en sujetos que no usaban AAS, a los 9 meses, en cada uno de los 3 grupos de tratamiento fueron de menos de un 1%. Las tasas acumuladas de Kaplan-Meier para infarto de miocardio en sujetos que no usaban AAS, a los 9 meses, en cada uno de los 3 grupos de tratamiento fueron de menos de un 0.2%. En el ensayo CLASS no había grupo de placebo, lo cual limita la capacidad de determinar si los tres fármacos probados no tenían un riesgo mayor de eventos cardiovasculares o si todos aumentaron el riesgo en un grado similar.

**Estudios endoscópicos:** no se ha establecido la correlación entre las conclusiones de estudios endoscópicos a corto plazo con CELEBREX y la incidencia relativa de eventos esofagogastroduodenales graves y clínicamente significativos con el uso a largo plazo. Se ha observado sangrado grave clínicamente significativo esofagogastroduodenal en pacientes que reciben CELEBREX en ensayos controlados y al descubrimiento [véase *Advertencias y precauciones* (5.4) y *Estudios clínicos* (14.6)].

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, a doble enmascaramiento, en 430 pacientes de AR, los cuales se sometieron a un examen endoscópico a los 6 meses. La incidencia de úlceras endoscópicas en pacientes que toman 200 mg de CELEBREX dos veces al día fue del 4% frente al 15% para los pacientes que toman 75 mg de diclofenaco de liberación lenta (SR) dos veces al día. Sin embargo, CELEBREX no fue estadísticamente diferente al diclofenaco para los resultados esofagogastroduodenales clínicamente pertinentes en el ensayo CLASS [véase *Estudios clínicos* (14.6)].

La incidencia de úlceras endoscópicas se estudió en dos estudios de 12 semanas controlados con placebo en 2157 pacientes de OA y AR en los cuales las endoscopias iniciales no revelaron úlceras. No hubo relación con la dosis para la incidencia de úlceras gastroduodenales y la dosis de CELEBREX (50 mg a 400 mg dos veces al día). La incidencia para 500 mg de naproxeno dos veces al día fue del 16.2 y 17.6% en los dos estudios; para el placebo fue de 2.0 y 2.3%, y para todas las dosis de CELEBREX la incidencia osciló entre el 2.7% y el 5.9%. No ha habido estudios grandes de resultados

clínicos para comparar los resultados esofagogastroduodenales clínicamente pertinentes con CELEBREX y naproxeno.

En los estudios endoscópicos, aproximadamente un 11% de los pacientes estaban tomando aspirina ( $\leq 325$  mg/día). En los grupos de CELEBREX, la tasa de úlcera endoscópica pareció ser más alta en los usuarios de aspirina, que en los no usuarios. Sin embargo, el incremento en la tasa de úlceras en estos usuarios de aspirina fue menor que las tasas de úlceras endoscópicas observadas en los grupos con comparador activo, con o sin aspirina.

## 16. CÓMO SE SUMINISTRA, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

Las cápsulas de 50 mg de CELEBREX son blancas, con una banda roja en el cuerpo y otra en la tapa; sobre dichas bandas, impresos en blanco, los números 7767 y 50 en la tapa y el cuerpo respectivamente, suministradas como:

Número del código nacional de fármaco (NDC)	Tamaño
0025-1515-01	frasco de 60

Las cápsulas de 100 mg de CELEBREX son blancas, con una banda azul en el cuerpo y otra en la tapa; sobre dichas bandas, impresos en blanco, los números 7767 y 100 en la tapa y el cuerpo respectivamente, suministradas como:

Número del código nacional de fármaco (NDC)	Tamaño
0025-1520-31	frasco de 100
0025-1520-51	frasco de 500
0025-1520-34	caja de 100 dosis unitarias

Las cápsulas de 200 mg de CELEBREX son blancas, con una banda dorada en el cuerpo y otra en la tapa; sobre dichas bandas, impresos en blanco, los números 7767 y 200 en la tapa y el cuerpo respectivamente, suministradas como:

Número del código nacional de fármaco (NDC)	Tamaño
0025-1520-31	frasco de 100
0025-1520-51	frasco de 500
0025-1520-34	caja de 100 dosis unitarias

Las cápsulas de 400 mg de CELEBREX son blancas, con una banda verde en el cuerpo y otra en la tapa; sobre dichas bandas, impresos en blanco, los números 7767 y 400 en la tapa y el cuerpo respectivamente, suministradas como:

Número del código nacional de fármaco (NDC)	Tamaño
0025-1530-02	frasco de 60
0025-1530-01	caja de 100 dosis unitarias

**Almacenamiento:** conservar a 25 °C (77 °F); se permiten oscilaciones de 15-30 °C (59-86 °F) [véase USP, Temperatura ambiente controlada].

## 17. INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Debe suministrarse a los pacientes la siguiente información antes de empezar un tratamiento con CELEBREX y en forma periódica, durante el curso del tratamiento.

### 17.1 Guía de medicación

Los pacientes deben saber que hay una Guía de medicación disponible para los AINE que acompaña a cada receta que se despacha, y se les debe dar instrucciones para que lean la Guía de medicación antes de usar CELEBREX.

### 17.2 Efectos cardiovasculares

Debe informarse a los pacientes que CELEBREX puede causar efectos secundarios cardiovasculares graves, tales como infarto del miocardio o accidente cerebrovascular, los cuales pueden exigir hospitalización e incluso causar la muerte. Se debe informar a los pacientes sobre cuáles son los signos y síntomas, como dolor en el pecho, falta de aliento, debilidad, arrastre de las palabras, y decirles que deben procurar asesoramiento médico inmediato si observan alguno de estos signos o síntomas [véase *Advertencias y precauciones* (5.1)].

Se debe informar a los pacientes que CELEBREX puede provocar el inicio de una nueva hipertensión o empeoramiento de hipertensión preexistente y que CELEBREX puede perjudicar la respuesta de algunos antihipertensores. Los pacientes deben recibir instrucciones para hacer un seguimiento adecuado a la monitorización de la presión arterial [véase *Advertencias y precauciones* (5.2) e *Interacciones farmacológicas* (7.4)].

### 17.3 Efectos gastrointestinales

Debe informarse a los pacientes que CELEBREX puede causar molestias gastrointestinales y efectos secundarios más graves tales como úlceras y sangrado, los cuales pueden exigir hospitalización e incluso causar la muerte. Se debe informar a los pacientes sobre cuáles son los signos y síntomas de las úlceras y el sangrado y decirles que deben procurar asesoramiento médico inmediato si observan alguno de estos signos o síntomas que son indicativos de estos trastornos, entre ellos dolor en el epigastrio, dispepsia, melena y hematemesis [véase *Advertencias y precauciones* (5.4)].

### 17.4 Efectos hepáticos

Se debe informar a los pacientes sobre cuáles son los signos de advertencia y los síntomas de hepatotoxicidad (p. ej., náuseas, fatiga, letargo, prurito, ictericia, sensibilidad en el cuadrante superior derecho y síntomas como los de la gripe). Se debe informar a los pacientes que deben suspender el tratamiento y procurar tratamiento médico inmediato si se presentan estos signos y síntomas [véase *Advertencias y precauciones* (5.5) y *Uso en poblaciones específicas* (8.6)].

### 17.5 Reacciones cutáneas adversas

Se debe informar a los pacientes que CELEBREX es una sulfonamida y que puede causar efectos secundarios graves en la piel tales como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, los cuales pueden exigir hospitalización e incluso causar la muerte. Aunque pueden presentarse reacciones cutáneas graves sin advertencia, se debe informar a los pacientes sobre cuáles son los signos y síntomas de erupción cutánea y ampollas, fiebre u otros signos de hipersensibilidad tales como picazón, y decirles que deben procurar asesoramiento médico inmediato si observan algunos de los signos o síntomas indicativos.

Se debe aconsejar a los pacientes que suspendan el CELEBREX de inmediato si notan algún tipo de erupción y que se comuniquen con su médico lo más pronto posible.

Los pacientes con antecedentes de alergias a la sulfa no deben tomar CELEBREX [véase *Advertencias y precauciones (5.8)*].

### 17.6 Aumento de peso y edema

La administración a largo plazo de los AINE, entre ellos CELEBREX, ha dado como resultado lesiones renales. Los pacientes que corren un mayor riesgo son los que toman diuréticos, inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II o los que tienen disfunción renal o hepática, insuficiencia cardíaca y las personas mayores [véase *Advertencias y precauciones (5.3, 5.6)* y *Uso en poblaciones específicas (8)*].

Se debe instruir a los pacientes para que informen con prontitud a sus médicos acerca de signos o síntomas de aumento de peso sin explicación o edema después de un tratamiento con CELEBREX [véase *Advertencias y precauciones (5.3)*].

### 17.7 Reacciones anafilactoides

Se debe informar a los pacientes sobre cuáles son los signos y síntomas de una reacción anafilactoide (p. ej., dificultad para respirar, hinchazón del rostro o la garganta). Se debe instruir a los pacientes para que procuren atención de emergencia inmediata si presentan alguno de estos signos y síntomas [véase *Advertencias y precauciones (5.7)*].

### 17.8 Efectos durante el embarazo

Se debe informar a los pacientes que en las etapas finales del embarazo CELEBREX debe evitarse, porque puede causar un cierre prematuro del ductus arterioso [véase *Advertencias y precauciones (5.9)* y *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

### 17.9 Asma preexistente

Se debe instruir a los pacientes para que informen a sus médicos si tienen antecedentes de asma o asma sensible a la aspirina porque el uso de los AINE en pacientes con asma sensible a la aspirina se ha asociado a broncoespasmos graves, lo cual puede ser mortal. Los pacientes con esta forma de sensibilidad a la aspirina deben recibir instrucciones de no tomar CELEBREX. Se debe instruir a los pacientes con asma preexistente para que procuren atención médica inmediata si se les empeora el asma después de tomar CELEBREX [véase *Advertencias y precauciones (5.13)*].



Distribuido por

**G.D. Searle LLC**

Una División de Pfizer Inc, NY, NY 10017

LAB-0036-14.0

Enero del 2011

## Guía de medicación

### para fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE)

(Consulte el final de esta Guía de medicación

para ver una lista de medicamentos AINE de venta con receta).

#### ¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de los medicamentos llamados antiinflamatorios no esteroides (AINE)?

Los AINE pueden aumentar la probabilidad de sufrir un ataque al corazón o accidente cerebrovascular que pueden causar la muerte.

Esta probabilidad aumenta:

- con el uso más prolongado de los AINE
- en personas con enfermedades cardíacas

Los AINE nunca deben usarse justo antes ni después de una intervención quirúrgica llamada “injerto de revascularización coronaria (CABG)”.

Los AINE pueden causar úlceras y sangrado en el estómago y los intestinos en cualquier momento durante el tratamiento. Úlceras y sangrado:

- pueden suceder sin síntomas de advertencia
- pueden causar la muerte

La probabilidad de que una persona padezca de úlcera o sangrado aumenta:

- si se toman medicamentos llamados “corticosteroides” y “anticoagulantes”
- con un uso más prolongado
- con tabaquismo
- con el consumo de alcohol
- a mayor edad
- si se tiene mala salud

Los AINE solamente deben usarse:

- exactamente como se los recetaron
- a la dosis más baja posible para su tratamiento
- durante el período más corto que sea necesario

#### ¿Qué son los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE)?

Los AINE son medicamentos usados para tratar el dolor y el enrojecimiento, la hinchazón y el calor (inflamación) de afecciones médicas como:

- diferentes tipos de artritis
- cólicos menstruales y otros tipos de dolor a corto plazo

#### ¿Quiénes no deben tomar los AINE?

No tome los AINE:

- si usted ha sufrido una crisis de asma, ronchas u otra reacción alérgica con aspirina u otro AINE
- para el dolor justo antes o después de una intervención quirúrgica de derivación cardíaca

Informe a su profesional de la salud de:

- todos sus problemas de salud.
- todos los medicamentos que toma. Los AINE y algunos medicamentos pueden interactuar mutuamente y causar efectos secundarios graves. **Mantenga una lista de sus medicamentos para mostrársela a su profesional de la salud y farmacéutico.**
- si está embarazada. **Las mujeres embarazadas no deben usar los AINE en la etapa final del embarazo.**
- si está amamantando. **Hable con su médico.**

#### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de los antiinflamatorios no esteroides (AINE)?

Entre los efectos secundarios graves se incluyen:

- ataque al corazón
- accidente cerebrovascular
- presión arterial alta
- insuficiencia cardíaca por hinchazón del cuerpo (retención de líquidos)
- problemas renales, incluida la insuficiencia renal
- sangrado y úlceras en el estómago y los intestinos
- conteo bajo de glóbulos rojos (anemia)
- reacciones cutáneas que pueden poner la vida en peligro
- reacciones alérgicas que pueden poner la vida en peligro
- problemas del hígado, entre ellos insuficiencia hepática
- crisis de asma en personas que padecen de asma

Otros efectos secundarios son:

- dolor estomacal
- estreñimiento
- diarrea
- gases
- ardor en el estómago
- náuseas
- vómitos
- mareos

Procure atención de emergencia de inmediato si se le presenta alguno de los siguientes síntomas:

- falta de aire o dificultad para respirar
- dolor en el pecho
- debilidad en una parte o lado del cuerpo
- arrastre de las palabras
- hinchazón de la cara o la garganta

Deje de tomar AINE y llame a su profesional de la salud de inmediato si se le presenta alguno de los siguientes síntomas:

- náuseas
- mayor cansancio o debilidad de lo acostumbrado
- picazón
- piel u ojos amarillentos
- dolor estomacal
- síntomas como los de la gripe
- vómitos con sangre
- sangre en las heces o heces negras y pegajosas como la brea
- erupción de la piel o ampollas con fiebre
- aumento de peso inusual
- hinchazón de los brazos y las piernas, las manos y los pies

Estos no son todos los efectos secundarios de los AINE. Hable con su profesional de la salud o farmacéutico para obtener más información sobre los AINE.

**Llame a su médico para pedirle consejos médicos acerca de los efectos secundarios. Puede notificar los efectos secundarios a la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) llamando al 1-800-FDA-1088.**

Información adicional sobre los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE)

- La aspirina es un AINE que no aumenta la probabilidad de sufrir un ataque al corazón. La aspirina puede causar sangrado en el cerebro, el estómago y los intestinos. La aspirina también puede causar úlceras en el estómago y los intestinos.
- Algunos de estos AINE se venden en dosis más bajas sin receta (venta libre). Hable con su profesional de la salud antes de usar los AINE de venta libre durante más de 10 días.

#### Los AINE que necesitan receta médica

Nombre genérico	Nombre de marca
Celecoxib	Celebrex
Diclofenaco	Cataflam, Voltaren, Arthrotec (combinado con misoprostol)
Diflunisal	Dolobid
Etodolaco	Lodine, Lodine XL
Fenoprofeno	Nalfon, Nalfon 200
Flurbiprofeno	Ansaid
Ibuprofeno	Motrin, Tab-Profen, Vicoprofen* (combinado con hidrocodona), Combunox (combinado con oxycodona)
Indometacina	Indocin, Indocin SR, Indo-Lemmon, Indomethagan
Ketoprofeno	Oruvail
Ketorolaco	Toradol
Ácido mefenámico	Ponstel
Meloxicam	Mobic
Nabumetona	Relafen
Naproxeno	Naprosyn, Anaprox, Anaprox DS, EC-Naproxyn, Naprelan, Naprapac (envasado simultáneamente con lansoprasol)
Oxaprozina	Daypro
Piroxicam	Feldene
Sulindac	Clinoril
Tolmetina	Tolectin, Tolectin DS, Tolectin 600

\* El Vicoprofen contiene la misma dosis de ibuprofeno que los AINE de venta libre y por lo general se usa por menos de 10 días para tratar el dolor. La información de los AINE de venta libre advierte que el uso continuo a largo plazo puede aumentar el riesgo de ataque al corazón o accidente cerebrovascular.

Esta Guía de medicación ha sido aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos.