

Mitigal®

(Celecoxib)
Cápsulas



FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula

Cada cápsula contiene:

Celecoxib 100 mg 200 mg

Excipiente cbp 1 cápsula

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Mitigal está indicado para el alivio de los signos y síntomas de la osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, manejo del dolor agudo, tratamiento de la dismenorrea primaria y manejo del dolor de espalda baja.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

Celecoxib es bien absorbido en el tracto gastrointestinal alcanzando concentraciones plasmáticas máximas después de 2 a 3 horas. En condiciones de ayuno, tanto los niveles plasmáticos pico (C_{máx.}) como el área bajo la curva (AUC) son aproximadamente proporcionales a la dosis hasta 200 mg dos veces al día; a dosis mayores hay aumentos menores que proporcionales a la dosis en la C_{máx.} y el AUC.

Con administración de dosis múltiples, las condiciones en estado estable se alcanzan en o antes del día 5. Datos farmacocinéticos en estado de ayuno: C_{máx.}, 705 ng/ml, T_{máx.}, 2.8 hr, t_{1/2} efectiva, 11.2 hr, VSS/F, L429, CL/F, 27.7 L/hr.

Efectos de los alimentos: Alto contenido graso en la comida, retarda los niveles plasmáticos pico durante 1 a 2 horas aproximadamente con un aumento en la absorción total (AUC) de 10% a 20%. En condiciones de ayuno, a dosis por encima de 200 mg, hay un aumento menor que proporcional a la dosis en la

C_{máx.} y el AUC, lo cual puede deberse a la solubilidad lenta del fármaco en medios acuosos.

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

En voluntarios adultos jóvenes, la exposición sistémica global (AUC) de Celecoxib fue equivalente cuando se administró como cápsula intacta o cuando se roció el contenido en puré de manzana. No hubo alteraciones significativas en la C_{máx.}, T_{máx.} o t_{1/2}

Distribución: Celecoxib se une altamente a las proteínas (-97%), principalmente a la albúmina y, en un menor grado, a la glicoproteína ácida. El volumen de distribución aparente en estado estable (VSS/F) es aproximadamente 400 L, lo que sugiere una distribución extensa en los tejidos. Celecoxib no se une de forma preferente a los eritrocitos.

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

La actividad de CYP2C9 se reduce en personas con polimorfismos genéticos que conducen a una reduc-

ción de la actividad enzimática, como los homocigotos para los polimorfismos CYP2C9*2 y CYP2C9*3. Datos limitados de 4 informes publicados que incluyeron un total de 8 participantes con el genotipo homocigoto CYP2C9*3/*3 mostraron niveles sistémicos de Celecoxib que fueron 3 a 7 veces mayores en estos participantes comparado con participantes con los genotipos CYP2C9*1/*1 o *1/*3. No se ha evaluado la farmacocinética de Celecoxib en participantes con otros polimorfismos de CYP2C9, como *2,*5,*6,*9 y *11. Se estima que la frecuencia del genotipo homocigoto *3/*3 es 0,3% a 1,0% en varios grupos étnicos.

Excreción: Celecoxib se elimina predominantemente por metabolismo hepático recuperándose <3% inalterado en la orina y las heces.

Con el fármaco radiomarcado, aproximadamente 57% de la dosis se excretó en las heces y 27% se excretó en la orina. El metabolito primario tanto en la orina como en las heces fue el metabolito ácido carboxílico (73% de la dosis) apareciendo también cantidades bajas del glucorónido en la orina. Parece que la baja solubilidad del fármaco prolonga el proceso de absorción haciendo las determinaciones de la vida media (t1/2) más variables. La vida media efectiva es aproximadamente 11 horas en condiciones de ayuno. La depuración plasmática aparente (CL/F) es aproximadamente 500 mL/min.

Pacientes geriátricos: Por lo general no es necesario ajustar la dosis en el adulto mayor. Sin embargo, para pacientes de menos de 50 kg de peso corporal, iniciar la terapia a la dosis mas baja recomendada.

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

Raza: El AUC aproximadamente 40% mayor de Celecoxib en voluntarios negros comparado con caucásicos. Se desconoce el significado clínico.

Insuficiencia hepática: Pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) y moderada (Child-Pugh Clase B) el AUC de Celecoxib en estado estable aumenta alrededor de 40% y 180%, respectivamente, en comparación con el grupo control. Se sugiere reducirse 50% en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). No se recomienda el uso de **Mitigal** en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia renal: Se ha reportado que el AUC de Celecoxib fue aproximadamente 40% menor en pacientes con insuficiencia renal crónica (GFR 35-60 mL/min) que en voluntarios con función renal normal. Al igual que otros AINEs, no se recomienda **Mitigal** en pacientes con insuficiencia renal severa.

Farmacodinamia

Mitigal es un antiinflamatorio no esteroideo que presenta actividades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas en modelos animales. Se cree que el mecanismo de acción se debe a inhibición de la síntesis de prostaglandinas, principalmente a través de inhibición de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), y a concentraciones terapéuticas en humanos. **Mitigal** no inhibe la isoenzima ciclooxigenasa 1 (COX-1). En modelos animales de tumores de colon, **Mitigal** redujo la incidencia y multiplicidad de los tumores.

Plaquetas: Celecoxib a dosis únicas máximas de 800 mg y dosis múltiples de 600 mg dos veces al día hasta por una duración de 7 días no tuvo efecto en la reducción de la agregación plaquetaria o aumento en el tiempo de sangrado. **Mitigal** no es un sustituto del ácido acetilsalicílico para profilaxis cardiovascular. No se sabe si hay algún efecto de **Mitigal** en las plaquetas que pueda contribuir al aumento del riesgo de eventos adversos trombóticos cardiovasculares serios.

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

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a Celecoxib o a cualquiera de los componentes de la fórmula, ácido acetilsalicílico, otros AINEs y a las sulfonamidas. Pacientes que han experimentado asma, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetilsalicílico u otros AINEs, incluyendo a otros inhibidores específicos de la Ciclooxygenasa 2 (COX-2). Tratamiento del dolor perioperatorio de cirugía de bypass arterial coronario por injerto (CABG). Pacientes con hemorragia gastrointestinal activa. Menores de 18 años. Embarazo y Lactancia.

PRECAUCIONES GENERALES:

Utilizar con precaución con pacientes con riesgo cardiovascular demostrado.

Eventos trombóticos cardiovasculares: Se ha observado un incremento del número de acontecimientos cardiovasculares (CV) graves, principalmente infarto de miocardio, en un ensayo controlado con placebo, de larga duración, en pacientes con poliposis adenomatosa esporádica en tratamiento con Celecoxib a unas dosis de 200 mg dos veces al día y 400 mg dos veces al día, en comparación con placebo. Dado que el riesgo cardiovascular de Celecoxib puede incrementarse con la dosis y la duración del tratamiento, se debe utilizar la dosis diaria efectiva más baja y la duración de tratamiento más corta posible.

Los AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2, se han asociado con un aumento del riesgo cardiovascular y de eventos trombóticos adversos cuando se usan a largo plazo. No se ha determinado la magnitud exacta del riesgo asociado con una dosis única, ni tampoco la duración exacta del tratamiento asociada con el aumento de riesgo. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con artrosis.

Hipertensión: Al igual que todos los AINEs, Celecoxib puede conducir al inicio de una hipertensión nueva o a un empeoramiento de la hipertensión preexistente, pudiendo contribuir cualquiera de los dos a un aumento en la incidencia de eventos CV. Los pacientes que toman tiazidas o diuréticos de asa

pueden tener una respuesta deteriorada a estas terapias cuando toman AINEs. Los AINEs, incluyendo Celecoxib, deben usarse con precaución en pacientes con hipertensión.

Insuficiencia cardiaca congestiva y edema: Se ha observado retención de líquido y edema en algunos pacientes que toman AINEs, incluyendo Celecoxib, se recomienda precaución en pacientes con retención de líquido o insuficiencia cardiaca.

Retención de líquidos y edema: Como con otros medicamentos que se sabe inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en pacientes que recibieron Celecoxib. Por lo tanto, Celecoxib debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en pacientes con edema preexistente por cualquiera otra razón, ya que la inhibición de las prostaglandinas puede producir un deterioro de la función renal y retención de líquidos. También se requiere precaución en pacientes que tengan un tratamiento con diuréticos o que presenten riesgo de hipovolemia.

Efectos gastrointestinales (GI)

Riesgo de ulceración, sangrado y perforación GI: Los AINEs, incluyendo Celecoxib, pueden causar eventos gastrointestinales serios incluyendo sangrado, ulceración y perforación del estómago, intestino delgado o intestino grueso, los cuales pueden ser fatales. Estos eventos adversos serios pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas de advertencia, en pacientes tratados con AINEs. Sólo uno de cinco pacientes que desarrollan un evento adverso GI superior serio bajo terapia con AINEs es sintomático, hay una tendencia hacia un aumento de la probabilidad de desarrollar un evento GI serio en algún momento durante el ciclo de la terapia. Sin embargo, incluso la terapia a corto plazo no está exenta de riesgo.

Los AINEs deben prescribirse con precaución en pacientes con historia previa o enfermedad de úlcera o sangrado gastrointestinal. Ya que tienen un aumento en el riesgo mayor a 10 veces de desarrollar sangrado GI comparado con pacientes con ninguno de estos factores de riesgo. Otros factores que

aumentan el riesgo de sangrado GI en pacientes tratados con AINEs incluyen uso concomitante de corticosteroides orales o anticoagulantes, duración más prolongada de terapia con AINEs, tabaquismo, uso de alcohol, edad avanzada y un estado general de la salud deficiente. La mayoría de informes espontáneos de eventos GI fatales ocurren en pacientes adultos mayores o debilitados y por lo tanto debe tenerse un cuidado especial cuando se trate a esta población.

Médicos y pacientes deben mantenerse alerta con respecto a los signos y síntomas de ulceración y sangrado GI durante la terapia con **Mitigal** e iniciar de manera inmediata una evaluación y tratamiento adicionales si se sospecha un evento adverso GI serio. Para pacientes de alto riesgo, debe considerarse terapias alternativas que no involucren AINEs.

Efectos hepáticos: Puede ocurrir elevaciones dudosas de una o más enzimas asociadas con el hígado hasta en 15% de pacientes que toman AINEs, y se ha informado elevaciones notables de ALT o AST (aproximadamente 3 o más veces el límite superior de la normal) en aproximadamente 1% de pacientes en ensayos clínicos con AINEs. Estas anomalías de laboratorio pueden progresar, pueden mantenerse inalteradas, o pueden ser transitorias con la terapia continua. Se ha informado casos raros de reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia y hepatitis fulminante fatal, necrosis hepática e insuficiencia hepática (algunos con resultado fatal) con AINEs, incluyendo Celecoxib.

Efectos renales: La administración prolongada de AINEs ha resultado en necrosis papilar renal y otra lesión renal. Asimismo, se ha observado toxicidad renal en pacientes en quienes las prostaglandinas renales tienen un rol compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas y, de manera secundaria, en el flujo sanguíneo renal, lo cual puede precipitar una descompensación renal manifiesta. Los pacientes en mayor riesgo de esta reacción son aquellos con deterioro de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos,

inhibidores ECA, antagonistas del receptor de angiotensina II y los adultos mayores. La discontinuación de la terapia con AINE usualmente es seguida por recuperación al estado previo al tratamiento.

No se dispone de información de estudios clínicos controlados con respecto al uso de Celecoxib en pacientes con nefropatía avanzada. No se recomienda su uso en estos pacientes con nefropatía avanzada, se recomienda el monitoreo atento de la función renal.

Reacciones anafilactoides: Al igual que con los AINEs en general, han ocurrido reacciones anafilactoides en pacientes sin exposición conocida previa al Celecoxib.

Celecoxib no debe administrarse a pacientes con la triada de la ácido acetilsalicílico. Este complejo de síntomas ocurre por lo general en pacientes asmáticos que experimentan rinitis con o sin pólipos nasales, o que presentan broncoespasmo severo, potencialmente fatal después de tomar ácido acetilsalicílico u otros AINEs. Debe buscarse ayuda de emergencia en casos en los que ocurra una reacción anafilactoide.

Reacciones cutáneas: Celecoxib es una sulfonamida y puede causar eventos adversos cutáneos serios como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), los cuales pueden ser fatales. Estos eventos serios pueden ocurrir sin advertencia y en pacientes sin alergia conocida previa a las sulfas. Debe informarse a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas serias y debe discontinuarse el uso del fármaco ante la primera aparición de rash cutáneo o cualquier otro síntoma de hipersensibilidad.

Tratamiento corticosteroide: No puede esperarse que Celecoxib sustituya a los corticosteroides o que trate la insuficiencia corticosteroide. La discontinuación repentina de corticosteroides puede conducir a la exacerbación de la enfermedad que responde a corticosteroides. Los pacientes bajo terapia corticosteroide prolongada deben reducir su terapia lentamente si se toma la decisión de discontinuar los corticosteroides.

Efectos hematológicos: A veces se observa anemia en pacientes que reciben Celecoxib. En ensayos clínicos controlados, la incidencia de anemia fue 0,6% con Celecoxib y 0,4% con placebo. Los pacientes bajo tratamiento prolongado con Celecoxib deben someterse a una revisión de su hemoglobina o hematocrito si presentan cualquier signo o síntoma de anemia o pérdida de sangre. Por lo general, Celecoxib no afecta el recuento plaquetario, tiempo de protombina (PT) o tiempo parcial de tromboplastina (PTT), y no inhibe la agregación plaquetaria a las dosis indicadas.

Coagulación intravascular diseminada (DIC): Celecoxib debe usarse solamente con precaución en pacientes pediátricos con JRA de inicio sistémico debido al riesgo de coagulación intravascular diseminada.

Asma preexistente: Los pacientes con asma pueden tener asma sensible al ácido acetilsalicílico. El uso de ácido acetilsalicílico en pacientes con asma sensible al ácido acetilsalicílico se ha asociado con broncoespasmo severo, lo cual puede ser fatal. Debido a que se ha informado reactividad cruzada, incluyendo broncoespasmo, entre ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroides en estos pacientes sensibles al ácido acetilsalicílico, no debe administrarse Celecoxib a pacientes con esta forma de sensibilidad al ácido acetilsalicílico y debe usarse con precaución en pacientes con asma preexistente.

Pruebas de laboratorio: Debido a que puede ocurrir ulceraciones y sangrado serio del tracto GI sin síntomas de advertencia, los médicos deben monitorear los signos y síntomas de sangrado GI. Los pacientes bajo tratamiento prolongado con AINEs deben someterse periódicamente a revisión de CBC y del perfil bioquímico. Si las pruebas hepáticas o pruebas renales anormales persisten o empeoran, debe discontinuarse Celecoxib.

La elevación de BUN ocurrió de manera más frecuente en pacientes que recibieron Celecoxib comparado con pacientes bajo tratamiento con placebo. Esta anomalía de laboratorio también se vio en pacientes que recibieron AINEs de comparación en estos estudios. No se ha establecido el significado

clínico de esta anomalía.

Inflamación: La actividad farmacológica de Celecoxib para reducir la inflamación y posiblemente la fiebre, puede disminuir la utilidad de estos signos diagnósticos para detectar complicaciones infecciosas de condiciones dolorosas, no infecciosas supuestas.

Uso concomitante de AINE: Debe evitarse el uso concomitante de Celecoxib con cualquier dosis de un AINE diferente al ácido acetilsalicílico debido al potencial para causar un aumento en el riesgo de reacciones adversas.

Uso con anticoagulantes orales: Se han notificado acontecimientos hemorrágicos graves, algunos de ellos con desenlace mortal, en pacientes tratados de forma concomitante con warfarina. Se ha notificado un aumento del tiempo de protombina (INR) con el tratamiento concomitante, por lo que este parámetro se debe supervisar cuidadosamente en los pacientes que reciban warfarina/anticoagulantes orales cumarínicos, especialmente cuando se inicie tratamiento con Celecoxib o se modifique la dosis del mismo. El uso concomitante de anticoagulantes y AINEs puede aumentar el riesgo de hemorragia. Deberá tenerse precaución cuando se asocie Celecoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales, incluidos los anticoagulantes nuevos (*p. ej.:* apixabán, dabigatrán y rivaroxabán).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Celecoxib puede tener una influencia leve en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Los pacientes que experimenten mareo, vértigo o somnolencia mientras estén tomando Celecoxib deben abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO O LACTANCIA

Embarazo

Los estudios en animales (ratas y conejos) han demostrado toxicidad durante la reproducción, incluyendo malformaciones. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo. Datos obtenidos de estudios epidemio-

lógicos sugieren un aumento del riesgo de aborto espontáneo tras el uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al inicio del embarazo.

El riesgo potencial en humanos durante el embarazo es desconocido, pero no puede excluirse.

Celecoxib, como otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede producir inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterial durante el último trimestre del embarazo. Si se utilizan durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, los AINEs pueden producir disfunción renal fetal que puede dar lugar a una reducción del volumen del líquido amniótico u oligohidramnios en los casos graves. Tales efectos pueden producirse poco después del inicio del tratamiento y generalmente son reversibles.

Celecoxib esta contraindicado en el embarazo y en mujeres que puedan quedarse embarazadas. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento, este debe ser interrumpido.

Lactancia

Celecoxib se excreta en la leche de ratas lactantes en concentraciones parecidas a las del plasma. La administración de Celecoxib a un número limitado de mujeres lactantes ha demostrado que Celecoxib se excreta en muy baja proporción en la leche materna. Las mujeres que tomen Celecoxib no deben amamantar.

Fertilidad

Con base al mecanismo de acción, el uso de AINEs, incluyendo Celecoxib, puede retrasar o prevenir la ruptura de los folículos ováricos, lo que se ha asociado con infertilidad reversible en algunas mujeres.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Se han reportado las siguientes reacciones adversas en diferentes estudios clínicos: *Efectos gastrointestinales*: Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia y náuseas. *Cuerpo como un todo*: dolor de espalda, edema periférico, lesión accidental. *Sistema nervioso central periférico*: Mareos, dolor de cabeza, psiquiátricos, insomnio. *Respiratorios*: Faringitis, rinitis, sinusitis, infecciones respiratorias

altas. *Cutáneos*: Rash.

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en 0.1 – 1.9% de pacientes tratados con Celecoxib 100 – 200 mg dos veces al día o 200 mg una vez al día: *Gastrointestinales*: Estreñimiento, diverticulitis, disfagia, eructo, esofagitis, gastritis, gastroenteritis, reflujo gastroesofágico, hemorroides, hernia hiatal, melena, boca seca, estomatitis, tenesmo, vómitos. *Cardiovasculares*: Hipertensión agravada, angina pectoris, trastorno arterial coronario, infarto de miocardio. *Generales*: Alergia agravada, reacción alérgica, dolor torácico, quiste NOS, edema generalizado, edema de rostro, fatiga, fiebre, sofoco, síntomas pseudogripales, dolor, dolor periférico.

Sistema nervioso central periférico: Calambres en las piernas, hipertonia, hipoestesia, migraña, parestesia, vértigo. *Auditivas y vestibulares*: Sordera, tinnitus. *Frecuencia cardiaca y ritmo*: Palpitación, taquicardia. *Hepáticas y biliares*: Función hepática anormal, aumento de SGOT, aumento de SGPT. *Metabólicas y nutricionales*: Aumento de BUN, aumento de CPK, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipocalcemia, aumento de NPN, aumento de creatinina, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de peso. *Musculoesqueléticas*: Artralgia, artrosis, mialgia, sinovitis, tendinitis. *Plaquetas (sangrado o coagulación)*: Equimosis, epistaxis, trombocitemia. *Psiquiátricas*: Anorexia, ansiedad, aumento del apetito, depresión, nerviosismo, somnolencia. *Hémicas*: Anemia. *Respiratorias*: Bronquitis, broncoespasmo, broncoespasmo agravado, tos, disnea, laringitis, neumonía. *Piel y apéndices*: Alopecia, dermatitis, reacción de fotosensibilidad, prurito, rash eritematoso, rash maculopapular, trastorno cutáneo, piel seca, aumento de la sudoración, urticaria. *Trastornos del sitio de aplicación*: Celulitis, dermatitis de contacto. *Urinarias*: Albuminuria, cistitis, disuria, hematuria, micción frecuente, cálculo renal.

Los siguientes eventos adversos serios (causalidad no evaluada) ocurrieron en <0,1% de pacientes: *Cardiovasculares*: Síncope, insuficiencia cardiaca congestiva, fibrilación ventricular, embolia pulmonar, accidente cerebrovascular, gangrena periférica, tromboflebitis, vasculitis, trombosis venosa profunda. *Gastrointestinales*: Obstrucción intestinal, perforación intestinal, sangrado gastrointestinal,

colitis con sangrado, perforación esofágica, pancreatitis, íleo. *Hepáticos y biliares*: Colelitiasis, hepatitis, ictericia, insuficiencia hepática. *Hémicos y linfáticos*: Trombocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia.

Metabólicos: Hipoglucemia, hiponatremia, *Nerviosos*: Ataxia, suicidio, meningitis aséptica, ageusia, anosmia, hemorragia intracraneal fatal. *Renales*: Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial. *Cutáneos*: Eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, erupción cutánea debido a medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de hipersensibilidad o DRESS). *Generales*: Sepsis, muerte súbita, reacción anafilactoide, angioedema.

Estudio de seguridad a largo plazo de Celecoxib en artritis: Eventos hematológicos: La incidencia de disminuciones clínicamente significativas en la hemoglobina (>2g/dL) fue menor en pacientes bajo tratamiento con Celecoxib 400 mg dos veces al día (0,5%) comparado con pacientes bajo tratamiento con diclofenaco 75 mg dos veces al día (1,3%) o ibuprofeno 800 mg tres veces al día (1,9%).

La incidencia más baja de eventos con **Mitigal** se mantuvo con o sin uso de ASA.

Retiros/Eventos adversos serios: Independientemente de la causalidad, no fueron diferentes a lo largo de los grupos de tratamiento.

Estudio en artritis reumatoidea juvenil: Los eventos adversos que ocurrieron de manera más común ($\geq 5\%$) en los pacientes tratados con Celecoxib fueron dolor de cabeza, fiebre (pirexia), dolor abdominal superior, tos, nasofaringitis, dolor abdominal, náuseas, artralgia, diarrea y vómitos.

Los eventos adversos que ocurrieron de manera más común ($\geq 5\%$) para pacientes tratados con naproxeno fueron dolor de cabeza, náuseas, vómito, fiebre, dolor abdominal superior, diarrea, tos, dolor abdominal y mareos. Comparado con naproxeno, Celecoxib a dosis de 3 y 6 mg/kg dos veces al día no tuvo efecto nocivo observable en el crecimiento y desarrollo durante el transcurso del estudio en doble ciego de 12 semanas. No hubo diferencia sustancial en el número de exacerbaciones clínicas de uveítis o de características sistémicas de JRA entre los grupos de tratamiento.

Las siguientes reacciones adversas adicionales ocurrieron en $\geq 0,1\%$ y $\leq 1\%$ de pacientes que tomaron Celecoxib, a una incidencia mayor que placebo en los estudios a largo plazo en prevención de pólipos y que, o no se informaron durante los ensayos controlados en artritis previos a la comercialización u ocurrieron con mayor frecuencia en los estudios a largo plazo, controlados con placebo en prevención de pólipos: *Trastornos del sistema nervioso*: Infarto cerebral. *Trastornos oculares*: Flotadores vítreos, hemorragia conjuntival. *Oído y Laberinto*: Laberintitis. *Trastornos cardiacos*: Angina inestable, incompetencia de la válvula aórtica, aterosclerosis en las arterias coronarias, bradicardia sinusal, hipertrofia ventricular. *Trastornos vasculares*: Trombosis venosa profunda. *Trastornos del sistema reproductor y las mamas*: Quiste ovárico. *Investigaciones*: Aumento de potasio en sangre, aumento de sodio en sangre, disminución de testosterona en sangre. *Lesión, envenenamiento y complicaciones relacionadas con el procedimiento*: Epicondilitis, rotura del tendón.

Tabla 1. Reacciones adversas del medicamento en los ensayos clínicos de Celecoxib y en la experiencia Post-Comercialización (Término MedDRA de preferencia). (1,2)

Frecuencia de Reacciones Adversas					
Muy frecuentes (>1/10)	Frecuentes (>1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (>1/1.000 a < 1/100)	Raras (>1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (<1/10.000)	No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones					
	Sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, infección del tracto urinario				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
		Anemia	Leucopenia, trombocitopenia	Pancitopenia (4)	

Trastornos del sistema inmunológico					
	Hipersensibilidad			Shock anafiláctico (4) reacción anafiláctica (4)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
	Hiperpotasemia				
Trastornos psiquiátricos					
	Insomnio	Ansiedad, depresión fatiga	Estado confusional, alucinaciones (4)		
Trastornos del sistema nervioso					
	Mareo, hipertonia, cefalea (4).	Infarto cerebral (1), Parestesia, somnia.	Ataxia, disgeusia	Hemorragia intracraneal (incluyendo hemorragia intracraneal mortal) (4), meningitis aséptica (4), epilepsia (incluyendo empeoramiento de la epilepsia)(4), ageusia (4) anosmia (4)	
Trastornos oculares					
		Visión borrosa conjuntivitis (4).	Hemorragia del ojo.	Oclusión arterial retiniana (4) oclusión venosa retiniana (4).	
Trastornos del oído y del laberinto					
		Acúfenos, hipoacusia (1).			
Trastornos cardíacos					
	Infarto de miocardio (1).	Insuficiencia cardíaca, palpitaciones, taquicardia.	Arritmia (4).		
Trastornos vasculares					
Hipertensión (1), (incluyendo empeoramiento de la hipertensión).			Embolia Pulmonar (4), Rubefacción (4)	Vasculitis (4)	
Trastornos respiratorios, torácicos mediastínicos					
	Rinitis, tos, disnea.	Broncoespasmo	Neumonitis		
Trastornos gastrointestinales					
	Náuseas (4) dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, vómitos (1), disfagia (1).	Estreñimiento, eructos, gastritis, estomatitis, inflamación gastrointestinal (incluyendo empeoramiento de la inflamación gastrointestinal).	Hemorragia gastrointestinal (4), úlcera de duodeno, úlcera gástrica, úlcera esofágica, úlcera intestinal, úlcera del intestino grueso, perforación intestinal, esofagitis, melenas, pancreatitis, colitis (4).		
Trastornos hepatobiliares					
		Función hepática anormal, enzimas hepáticas aumentadas (incluyendo SGOT y SGPT aumentadas).	Hepatitis (4).	Insuficiencia Hepática (4) (algunas veces con desenlace mortal o que requirieron trasplante hepático), hepatitis fulminante (4) (algunas con desenlace mortal), necrosis hepática (4) Colestasis (4), hepatitis, Colestática (4), ictericia.	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
	Erupción, prurito (incluido prurito generalizado)	Urticaria, Equinosis (4)	Angioedema (4), alopecia, fotosensibilidad	Dermatitis exfoliativa (4), eritema multiforme (4), síndrome de Stevens-Johnson (4), necrólisis epidérmica tóxica (4), reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (4), pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) (4), dermatitis bullosa (4)	

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo					
	Artralgia (4).	Espasmos musculares (calambres en la pierna)		Milosis (4).	
Trastornos renales y urinarios					
		Creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre	Insuficiencia renal aguda (4), hiponatremia (4)	Nefritis tubulointersticial (4), síndrome nefrótico (4), glomerulonefritis con lesión mínima (4)	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					
			Trastorno menstrual (4)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
	Enfermedad de tipo gripal, edema periférico/retención de líquidos	Edema facial, dolor torácico (4)			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos					
	Lesión (lesión accidental)				

SGOT-transaminasa glutámico oxalacética sérica
 SGPT-transaminasa glutámica pirúvica sérica

1. Reacciones adversas ocurridas en los ensayos de prevención de pólipos, en pacientes tratados con 400 mg al día de celecoxib en 2 ensayos clínicos de hasta 3 años de duración (los ensayos APC y PreSAP). Las reacciones adversas enumeradas arriba para los ensayos de prevención de pólipos son únicamente aquellas que han sido previamente identificadas en la experiencia post-comercialización, o que han ocurrido con más frecuencia que en los ensayos de artritis.

2. Además, las siguientes reacciones adversas anteriormente no conocidas ocurridas en los ensayos de prevención de pólipos, en sujetos tratados con 400 mg al día de celecoxib en los dos ensayos clínicos de hasta 3 años de duración (los ensayos APC y PreSAP): Frecuentes: angina de pecho, síndrome del intestino irritable, nefrolitiasis, creatinina elevada en sangre, hiperplasia benigna de próstata, peso aumentado. Poco frecuentes: infección por helicobacter, herpes zoster, erisipela, bronconeumonía, laberintitis, infección gingival, lipoma, células flotantes en el vítreo, hemorragia conjuntival, trombosis venosa profunda, disfonía, hemorragia hemorroidal, movimientos intestinales frecuentes, ulceración de la boca, dermatitis alérgica, ganglión, nicturia, hemorragia vaginal, dolor mamario a la palpación, fractura de miembro inferior, sodio elevado en sangre.

3. Las mujeres con intención de quedarse embarazadas son excluidas de todos los ensayos, motivo por el cual no era razonable el consultar la base de datos de los ensayos para estimar la frecuencia de esta reacción adversa.

4. Las frecuencias se obtuvieron de una meta-análisis acumulada de un conjunto de ensayos que representan una exposición a celecoxib de 38 pacientes.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Generales: El metabolismo de Celecoxib está mediado predominantemente por el citocromo P450 (CYP) 2C9 en el hígado. La coadministración de Celecoxib con fármacos que se sabe inhiben CYP2C9 debe hacerse con precaución. Pueden ocurrir interacciones significativas cuando se administra Celecoxib junto con fármacos que inhiben CYP2C9.

Estudios *in vitro* indican que Celecoxib, aunque no es un sustrato, es un inhibidor de CYP2D6. Por lo tanto, existe potencial para causar una interacción medicamentosa *in vivo* con fármacos que son metabolizados con CYP2D6.

Warfarina: Debe monitorearse la actividad anticoagulante, particularmente en los primeros días, después de iniciar o cambiar la terapia con Celecoxib en pacientes que reciben warfarina o agentes similares, debido a que estos pacientes están en un riesgo cada vez mayor de complicaciones por sangrado. Se estudió el efecto de Celecoxib en el efecto anticoagulante de warfarina en un grupo de participantes sanos que recibieron dosis diarias de 2-5 mg de warfarina. En estos participantes, Celecoxib no alteró el efecto anticoagulante de warfarina determinado por el tiempo de protrombina. Sin embargo, en la experiencia posterior a la comercialización, se ha informado eventos serios de sangrado, algunos de los cuales fueron fatales, predominantemente en el adulto mayor, en asociación con aumentos en el tiempo de protrombina en pacientes que recibieron Celecoxib de manera concurrente con warfarina.

Litio: Celecoxib puede aumentar los niveles plasmáticos medios del litio aproximadamente 17%. Se recomienda monitorearse a los pacientes bajo tratamiento con litio cuando se introduzca o se retire Celecoxib.

Ácido acetilsalicílico: Celecoxib puede usarse con ácido acetilsalicílico a dosis baja. Sin embargo, la administración concomitante de ácido acetilsalicílico con Celecoxib aumenta la tasa de ulceración GI u otras complicaciones comparado con el uso de Celecoxib solo. Debido a su falta de efecto en las plaque-

tas, Celecoxib no es un sustituto del ácido acetilsalicílico para profilaxis cardiovascular.

Inhibidores ECA y antagonistas de angiotensina II: Los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y los antagonistas de angiotensina II. Debe prestarse atención a esta interacción en pacientes que toman Celecoxib de manera concomitante con inhibidores ECA y antagonistas de angiotensina II.

En pacientes ancianos con disminución del volumen de orina (incluidos los que toman diuréticos) o con función renal comprometida, la coadministración de AINE, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2, con inhibidores de la ECA podría provocar un deterioro de la función renal y una posible insuficiencia renal aguda. Generalmente, la discontinuación del tratamiento con AINE favorece una recuperación al estado previo al tratamiento.

Fluconazol: La administración concomitante de fluconazol a 200 mg una vez al día resultó en un aumento de dos veces en la concentración plasmática de Celecoxib. Este aumento se debe a la inhibición del metabolismo de Celecoxib a través de P4502C9 por fluconazol.

Furosemida: Los estudios clínicos, así como las observaciones posteriores a la comercialización, han mostrado que los AINEs pueden reducir el efecto natriurético de furosemida y las tiazidas en algunos pacientes. Esta respuesta se ha atribuido a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas renales.

Metotrexato: En un estudio de interacción de pacientes con artritis reumatoidea que tomaron metotrexato, Celecoxib no tuvo efecto en la farmacocinética con metotrexato.

Uso concomitante de AINE: Debe evitarse el uso concomitante de Celecoxib con cualquier dosis de un AINE diferente al ácido acetilsalicílico debido al potencial para causar un aumento en el riesgo de reacciones adversas.

Inhibición del CYP2D6: Celecoxib es un inhibidor del CYP2D6. Las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que son sustratos de esta enzima pueden incrementarse cuando se utiliza Celecoxib de forma concomitante. Ejemplos de medicamentos que son metabolizados por el CYP2D6 son los antidepresivos (tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), neurolépticos, antiarrítmicos, etc. Puede ser necesario reducir las dosis de los sustratos del CYP2D6, cuya dosis se establece individualmente, cuando se inicie el tratamiento con Celecoxib, o aumentarla si el tratamiento con Celecoxib finaliza.

Otros fármacos: Se ha estudiado *in vivo* los efectos de Celecoxib en la farmacocinética y/o farmacodinámica de gliburida, ketoconazol, metotrexato, fenitoína y tolbutamida, y no se ha hallado interacciones clínicamente importantes.

Metabolizadores lentos por el CYP2C9:

En aquellos pacientes que son metabolizadores lentos por el CYP2C9 y que presenten una exposición sistémica elevada a Celecoxib, el tratamiento concomitante con inhibidores del CYP2C9, como el fluconazol, podría conducir a un mayor aumento de exposición a Celecoxib. Estas combinaciones se han de evitar en aquellos pacientes que presenten una metabolización lenta por el CYP2C9.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

Hasta el momento no se han observado, aunque se ha reportado elevación del nitrógeno ureico sanguíneo, la significancia clínica de esta anomalía no ha sido definida.

PRECAUCIÓN EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

Toxicología no clínica

Hasta el momento Celecoxib no ha demostrado carcinogénesis, mutagénesis ni deterioro de la fertilidad.

Toxicología animal

Se vio un aumento en la incidencia de los hallazgos de fondo de espermatocele con o sin cambios secun-

darios como hipospermia epididimal así como una dilatación mínima a ligera de los túbulos seminíferos en la rata juvenil. No se observó hallazgos similares en la reproducción en estudios de perros juveniles o adultos o en ratas adultas tratados con Celecoxib. No se conoce el significado clínico de esta observación.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Se sugiere usar la dosis efectiva más baja durante el tiempo más corto posible.

Posología

Dado que el riesgo cardiovascular (CV) de Celecoxib puede incrementarse con la dosis y la duración de tratamiento, se debe utilizar la dosis diaria efectiva más baja y la duración de tratamiento más corta posible.

Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con artrosis.

Artrosis

La dosis habitual diaria recomendada es de 200 mg administrados una vez al día o en dos tomas. En algunos pacientes, con alivio insuficiente de los síntomas, incrementando la dosis a 200 mg dos veces al día, puede aumentar la eficacia. Si transcurridas dos semanas, no se observara un incremento del beneficio terapéutico, se deben considerar otras alternativas terapéuticas.

Artritis reumatoide

La dosis diaria inicial recomendada es de 200 mg administrados en dos tomas. Posteriormente, si fuera necesario, la dosis puede ser incrementada a 200 mg dos veces al día. Si transcurridas dos semanas, no se observara un incremento del beneficio terapéutico, se deben considerar otras alternativas terapéuticas.

Espondilitis anquilosante

La dosis diaria recomendada es de 200 mg administrados una vez al día o en dos tomas. En pocos pacientes, con alivio insuficiente de los síntomas, incrementar la dosis a 400 mg administrada una vez al día o dividida en dos tomas, puede aumentar la eficacia. Si transcurridas dos semanas, no se observara un incremento del beneficio terapéutico, se deben considerar otras alternativas terapéuticas.

Tratamiento del dolor agudo: La dosis inicial recomendada es de 400 mg, seguida por una dosis adicional de 200 mg después de 12 horas, si es necesario en el primer día. En los días subsecuentes, la dosis recomendada es de 200 mg dos veces al día.

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

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

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

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

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada (mayores de 65 años). Como en el caso de adultos más jóvenes, se debe utilizar inicialmente la dosis de 200 mg al día. Si fuera necesario, la dosis puede incrementarse posteriormente a 200 mg dos veces al día. Se deberá tener especial precaución con aquellos adultos de edad avanzada con un peso inferior a 50 kg.

Insuficiencia renal

Se dispone de experiencia limitada en la administración de Celecoxib a los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, por lo tanto, estos pacientes deben ser tratados con precaución.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada establecida con albumina sérica de 25 a 35 g/L, el tratamiento debe iniciarse con la mitad de la dosis recomendada. En estos pacientes la experiencia está limitada a cirróticos.

Metabolizadores lentos por el citocromo CYP2C9

Celecoxib se debe administrar con precaución en aquellos pacientes que presente, o se sospeche que puedan presentar una metabolización lenta por el citocromo CYP2C9 en base a los genotipos o a antecedentes/experiencia previa con otros sustratos del CYP2C9, dado que aumenta el riesgo de presentar reacciones adversas dosis-dependientes. Se ha de considerar la reducción a la mitad de la dosis mínima recomendada.

Población pediátrica

El uso de Celecoxib en niños no está indicado.

Forma de administración

Celecoxib es para vía oral, puede tomarse con o sin alimentos.

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

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A). En pacientes con artritis o dolor que tengan daño hepático moderado (Child-Pugh Clase B) se recomienda iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis recomendada de Celecoxib. Los pacientes con insuficiencia hepática severa

(Child-Pugh Clase C) no han sido estudiados (ver sección Precauciones generales – Efectos hepáticos)

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

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

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

Dosis máximas de 2400 mg/día hasta por 10 días en 12 pacientes no resultaron en toxicidad seria. Los síntomas luego de una sobredosis aguda del AINE se limitan usualmente a letargo, mareos, náuseas, vómitos y dolor epigástrico, los cuales son generalmente reversibles con atención complementaria. Puede ocurrir sangrado gastrointestinal. Puede ocurrir hipertensión, insuficiencia renal aguda, depresión respiratoria y coma, pero éstos son raros. Se ha informado reacciones anafilactoides con la ingesta terapéutica de AINEs, y pueden ocurrir luego de una sobredosis.

Se debe manejar a los pacientes sintomáticamente. No existen antídotos específicos. No se dispone de información con respecto a la eliminación de Celecoxib por hemodiálisis, pero con base a su alto grado de unión a las proteínas plasmáticas (>97%) es poco probable que la diálisis sea útil en sobredosis. Puede indicarse emesis y carbón activado (60 a 100 g en adultos, 1 a 2 g/kg en niños) y/o purgante osmótico en pacientes vistos dentro de las 4 horas de la ingesta con síntomas o luego de una sobredosis masiva. La diuresis forzada, alcalinización de la orina, hemodiálisis o hemo perfusión pueden no ser útiles debido a la elevada unión a las proteínas.

PRESENTACIONES:

Caja con 20 Cápsulas de 100 mg cada una. Caja con 10, 20, 30 Cápsulas de 200 mg cada una.

RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO:

Consérvese a no más de 30°C.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Literatura exclusiva para médicos.

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

No se use en pacientes menores de 18 años.

No se use este medicamento durante el embarazo y la lactancia.



Este producto contiene lactosa que puede producir reacciones de hipersensibilidad.

Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.

Este medicamento deberá ser indicado únicamente bajo la supervisión de un médico especialista calificado.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

HECHO EN MÉXICO POR:

Laboratorios Senosiain, S.A. de C.V.

Camino a San Luis Rey No. 221

Ex Hacienda Santa Rita

C.P. 38137, Celaya, Guanajuato, México

Registro No. 129M2024 SSA IV