1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA.

CORTAX®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA.

Celecoxib.

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN.

Cápsula.

Cada cápsula contiene:

Celecoxib..... 100 mg
Excipientes cbp..... 1 cápsula
o
Celecoxib..... 200 mg
Excipientes cbp..... 1 cápsula

SECRETARIA DE SALUD
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

tesis DICTAMINADOR QUÍMICO
20 MAR 2013
NOMBRE: QFB. Alejandro Perdomo Hernández

4. INDICACIÓN TERAPÉUTICA.

CORTAX® es un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas y antiinflamatorio no esteroideo (AINE) indicado en:

- Tratamiento sintomático de la osteoartritis (OA) y artritis reumatoide (AR).
- Manejo del dolor agudo.
- Tratamiento de la dismenorrea primaria.
- Tratamiento de signos y síntomas de la espondilitis anquilosante (EA).
- Manejo del dolor de espalda baja.

tesis DICTAMINADOR MÉDICO
20 MAR 2013
NOMBRE: Dra. Miriam Sánchez Segura

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA.

Farmacocinética.

Absorción: La farmacocinética de celecoxib ha sido evaluada en aproximadamente 1500 individuos. Cuando se administra en ayuno, celecoxib es bien absorbido en el tracto gastrointestinal alcanzando concentraciones plasmáticas máximas después de aproximadamente 2 a 3 horas. La biodisponibilidad oral de las cápsulas es de aproximadamente 99% comparado con la suspensión (forma farmacéutica oral con disponibilidad óptima). Bajo condiciones de ayuno, ambos picos en los niveles plasmáticos ($C_{máx}$) y el área bajo la curva (ABC) son más o menos proporcionales hasta 200 mg dos veces al día, a dosis más altas, el aumento es menos proporcional en $C_{máx}$ y ABC.

Distribución: La unión a proteínas plasmáticas es independiente a la concentración y es de alrededor del 97% en concentraciones plasmáticas terapéuticas, y en sangre celecoxib no tiene preferencia a unirse con los eritrocitos.

CORPORATIVO SAMARA
Antonio Dovalí Jaime No. 70, Torre D, Piso 12 Col. Santa Fe,
Del. Álvaro Obregón, C.P. 01210 México, D.F.
T: (52+55) 1055-2600
www.siegfried.com.mx
SIEGFRIED RHEIN
SISTEMA CERTIFICADO

Metabolismo: El metabolismo de celecoxib está mediado primariamente por el citocromo P-450 2C9. Se han identificado tres metabolitos, sin actividad inhibidora de COX-1 y COX-2, en el plasma humano (alcohol primario, el ácido carboxílico correspondiente y su conjugado glucurónico). La actividad del citocromo P-450 2C9 es baja en personas con polimorfismos genéticos que reducen la actividad enzimática, como los homocigotos para el polimorfismo CYP2C9*3.

Celecoxib debe usarse con precaución en los pacientes con certeza o sospecha de metabolismo deficiente dependiente de la enzima CYP2C9 con base en los antecedentes o experiencias previas con otros sustratos de CYP2C9. Considere iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis más baja recomendada (véase *Dosis y vía de administración* e *Interacciones medicamentosas y de otro género*).

Excreción: Celecoxib se elimina principalmente por medio del metabolismo hepático, menos del 1% de la dosis se excreta sin cambios por la orina. Después de la administración de dosis múltiples, la vida media de eliminación es de 8-12 h y la velocidad de depuración es de aproximadamente 500 mL/min. Con la administración de dosis múltiples, se alcanzan las concentraciones plasmáticas en equilibrio antes del 5º día de administración. La variabilidad de los parámetros farmacocinéticos principales (ABC, $C_{máx}$, vida media de eliminación) entre los pacientes es aproximadamente de 30%. El promedio del volumen medio de distribución en la fase de equilibrio es de aproximadamente 500 L/70 kg en adultos jóvenes sanos, lo que indica una amplia distribución de celecoxib en los tejidos. Los estudios preclínicos indican que el fármaco atraviesa la barrera hematoencefálica.

Efectos de los alimentos: La administración de celecoxib con alimentos (ricos en grasas) retarda la absorción de celecoxib, lo que resulta en un $T_{máx}$ de aproximadamente 4 horas e incrementa la biodisponibilidad aproximadamente en un 20% (Ver *Dosis y vía de administración*). En voluntarios sanos, la exposición sistémica global (ABC) de celecoxib fue equivalente cuando celecoxib se administró como una cápsula intacta o mezclando el contenido de la cápsula en puré de manzana. No se observaron alteraciones significativas en la $C_{máx}$, $T_{máx}$ o $T_{1/2}$ después de la administración del contenido de la cápsula en papilla de manzana.

Poblaciones especiales:

Ancianos: En la población > de 65 años hay un aumento de una y media a dos veces de la $C_{máx}$ promedio y ABC para celecoxib. Éste es un cambio predominantemente relacionado con el peso en lugar de la edad, siendo los niveles de celecoxib más altos en individuos con peso bajo y por consiguiente más altos en la población mayor que generalmente tienen un peso menor que la población más joven. Por lo tanto, las mujeres mayores tienden a tener concentraciones plasmáticas más altas del fármaco que los hombres mayores. Generalmente no es necesario un ajuste de dosis. Sin embargo, para los pacientes mayores con un peso corporal más bajo que el promedio (< 50 kg), inicie la terapia a la dosis más baja recomendada.

Raza: Un metaanálisis de los estudios farmacocinéticos sugirió un ABC aproximadamente 40% más alto de celecoxib en la población negra comparado con la caucásica. La causa e importancia clínica de este hallazgo es desconocida y por lo tanto el tratamiento debe iniciarse con la dosis más baja recomendada.

Insuficiencia hepática: Las concentraciones plasmáticas de celecoxib en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) no son significativamente diferentes a las de los controles equiparados en edad y sexo. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), las concentraciones plasmáticas de celecoxib son aproximadamente dos veces mayores que las de los controles equiparados.

SECRETARIA DE SALUD
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN
tesis DICTAMINADOR MÉDICO
20 MAR 2018
NOMBRE: Dra. Miriam Sánchez Segura

CORPORATIVO SAMARA
Antonio Dovalí Jaime No. 70, Torre D, Piso 12 Col. Santa Fe,
Del. Álvaro Obregón, C.P. 01210 México, D.F.
Tel. (52+55) 1055-2600
www.siegfried.com.mx

SIEGFRIED RHEIN
SISTEMA CERTIFICADO

Para dosis en pacientes con insuficiencia hepática (véase *Dosis y vía de administración*).

Insuficiencia renal: En voluntarios ancianos con reducciones en el índice de filtración glomerular relacionadas con la edad (TFG medio > 65 mL/min/1.73 m^2) y en pacientes con insuficiencia renal crónica estable (TFG 35-60 mL/min/1.73 m^2), la farmacocinética de celecoxib fue comparable a la observada en pacientes con función renal normal. No se observó una relación significativa entre la creatinina sérica (o depuración de creatinina) y la depuración de celecoxib. No se espera que la insuficiencia renal grave altere la depuración de celecoxib debido a que su metabolismo se lleva a cabo principalmente por la vía hepática con formación de metabolitos inactivos.

Efectos renales: El papel que desempeñan la COX-1 y la COX-2 en la fisiología renal no se conoce completamente. Celecoxib disminuye la excreción urinaria de la PGE_2 y la 6-ceto-PGF_{18} (un metabolito de la prostaciclina), pero no afecta al tromboxano sérico B_2 (TXB_2) ni la excreción urinaria del 11-dehidro-TXB_2, un metabolito del tromboxano (ambos productos de COX-1). Se ha demostrado que celecoxib no produce disminución en el índice de filtración glomerular en pacientes ancianos o en aquellos con insuficiencia renal crónica, en comparación con las disminuciones que se observan con AINEs. Estos estudios también han mostrado disminuciones transitorias en la fracción excretada del sodio. En estudios en pacientes con artritis, se observó una incidencia de edema periférico comparable a la observada con los inhibidores no específicos de la COX (los cuales también poseen una actividad inhibitoria de la COX-2). Esto fue más evidente en pacientes que recibieron una terapia diurética concomitante. Sin embargo, no se ha observado aumento en la incidencia de hipertensión ni insuficiencia cardiaca, y el edema periférico ha sido leve y autolimitado.

Farmacodinamia.

Grupo Farmacoterapéutico: M01AH Coxibs.

El mecanismo de acción de celecoxib es por inhibición de la síntesis de prostaglandinas principalmente por la inhibición de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). A concentraciones terapéuticas en humanos celecoxib no inhibe a la ciclooxigenasa 1 (COX-1). COX-2 se induce principalmente como respuesta a los estímulos inflamatorios. Esto conduce a la síntesis y acumulación de prostanoides inflamatorios, en especial prostaglandina E2, que causa inflamación, edema y dolor.

Celecoxib actúa en modelos animales como un agente antiinflamatorio, analgésico, y antipirético bloqueando la producción de los prostanoides inflamatorios mediante la inhibición de COX-2. En modelos animales de tumor del colon, celecoxib redujo la incidencia y multiplicidad de los tumores.

Estudios *in vivo* y *ex vivo* muestran que celecoxib tiene una afinidad muy baja por la enzima ciclooxigenasa 1 (COX-1) que se expresa en forma constitutiva. Por consiguiente, en dosis terapéuticas, celecoxib no tiene efecto sobre los prostanoides sintetizados por la activación de COX-1, por lo que no interfiere con los procesos fisiológicos normales relacionados con COX-1 en los tejidos, especialmente en el estómago, intestino y plaquetas.

6. CONTRAINDICACIONES.

- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al celecoxib o a cualquiera de los componentes de la fórmula;

DICTAMINADOR MÉDICO
20 MAR 2018
NOMBRE: Dra. Miriam Sánchez Segura

CORPORATIVO SAMARA
Antonio Dovalí Jaime No. 70, Torre D, Piso 12 Col. Santa Fe,
Del. Álvaro Obregón, C.P. 01210 México, D.F.
T: (52+55) 1055-2600
www.siegfried.com.mx

SIEGFRIED RHEIN

- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las sulfonamidas;
- Pacientes que hayan padecido asma, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetilsalicílico (AAS (aspirina)) u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo a otros inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 (COX·2).
- Tratamiento del dolor perioperatorio de cirugía de colocación de puente coronario (CABG por sus siglas en inglés), ver *Precauciones Generales*).
- No utilizar en pacientes con riesgo cardiovascular demostrado.
- Menores de 18 años, embarazo y lactancia.

7. PRECAUCIONES GENERALES.

Efectos cardiovasculares:

Eventos cardiovasculares trombóticos: Celecoxib puede elevar el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares serios, infarto de miocardio y apoplejía, los cuales pueden ser mortales. Todos los AINEs pueden tener un riesgo similar. Este riesgo puede aumentar con la dosis, duración del uso y los factores de riesgo cardiovascular basales. Los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida pueden estar en mayor riesgo.

Para minimizar el riesgo potencial para eventos cardiovascular adversos en pacientes tratados con celecoxib, la dosis efectiva más baja debe ser usada para la duración más corta posible. Los médicos y los pacientes deben permanecer alerta al desarrollo de tales acontecimientos, aun en ausencia de síntomas cardiovasculares previos. Los pacientes deben ser informados sobre los signos y/o síntomas de toxicidad cardiovascular seria y de los pasos a seguir si ésta ocurre (véase *Farmacocinética y farmacodinamia*). En pacientes que toman medicamentos antiplaquetarios, éstos se deben tomar 2 horas antes que el celecoxib.

En dos estudios clínicos extensos, controlados, de un diferente AINE selectivo de COX-2 para el tratamiento del dolor en los primeros 10-14 días después de un procedimiento CABG se encontró una alta incidencia de infarto de miocardio y apoplejía (véase *Contraindicaciones*).

Celecoxib no es un sustituto del ácido acetilsalicílico para la profilaxis cardiovascular tromboembólica debido a la ausencia del efecto sobre la función plaquetaria. Debido a que celecoxib no inhibe la agregación plaquetaria, las terapias antiagregantes (por ejemplo, ácido acetilsalicílico) no deben ser suspendidas.

Hipertensión: Como todos los AINEs, celecoxib puede desencadenar el inicio de hipertensión o la agravación de hipertensión preexistente, cualquiera de las cuales contribuye al aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares. Los AINEs, incluido el celecoxib, deben usarse con cuidado en pacientes con hipertensión. La presión sanguínea debe vigilarse de cerca al inicio del tratamiento con celecoxib y durante todo el curso terapéutico del tratamiento con celecoxib.

Retención de líquidos y edema: Como con otros fármacos conocidos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, en algunos pacientes que toman celecoxib se ha observado retención de líquidos y edema. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva preexistente o hipertensión preexistente deben monitorearse de cerca. Celecoxib debe administrarse con precaución en pacientes con función cardiaca comprometida, edema preexistente u otras condiciones que predispongan a, o que empeoren por, retención de fluidos, incluyendo aquellos que toman diuréticos o que de otra manera están en riesgo de hipovolemia.

DIRECTOR MÉDICO
20 MAR 2018
NOMBRE: Dra. Miriam Sánchez Segura

CORPORATIVO SAMARA
Antonio Dovalí Jaime No. 70, Torre D, Piso 12 Col. Santa Fe,
Del. Álvaro Obregón, C.P. 01210 México, D.F.
T: (52+55) 1055-2600
www.siegfried.com.mx

SIEGFRIED RHEIN

Efectos gastrointestinales (GI):

Se han presentado perforaciones, úlceras o sangrados gastrointestinales superiores, en pacientes tratados con celecoxib. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar estos tipos de complicaciones GI con AINEs son los pacientes adultos mayores, pacientes con enfermedad cardiovascular, pacientes que usan ácido acetilsalicílico simultáneamente, o pacientes con una historia previa de enfermedad gastrointestinal activa, como ulceración, sangrado gastrointestinal o proceso inflamatorio.

La mayoría de los reportes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales han sido con pacientes geriátricos o pacientes débiles.

Efectos renales:

Los AINEs, incluido celecoxib, pueden causar toxicidad renal. Estudios clínicos con celecoxib han mostrado efectos renales similares a los observados con AINEs comparativos. Los pacientes con mayor riesgo de toxicidad renal son aquellos con disfunción renal, insuficiencia cardiaca, disfunción hepática y adultos mayores. Estos pacientes deben vigilarse estrechamente cuando reciben tratamiento con celecoxib.

Se debe tener precaución cuando se inicie el tratamiento en pacientes con deshidratación. Es aconsejable rehidratar a los pacientes primero y después de iniciar la terapia con celecoxib.

Enfermedad renal avanzada: La función renal debe monitorearse de cerca en pacientes con enfermedad renal avanzada a quienes se les administra celecoxib (véase *Dosis y vía de administración*).

Reacciones anafilácticas:

Al igual que con los AINEs en general, se han presentado reacciones anafilácticas en pacientes expuestos a celecoxib (véase *Contraindicaciones*).

Reacciones graves de la piel:

Las reacciones graves de la piel, algunas de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica, han sido reportadas muy raramente en asociación con el uso de celecoxib. Los pacientes parecen estar en un alto riesgo para estos eventos en el curso temprano de la terapia: el inicio del evento ocurre en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. Celecoxib se debe suspender en la primera aparición de erupción en la piel, lesiones en la mucosa o de cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Efectos hepáticos:

Los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C) no han sido estudiados. No se recomienda el uso de celecoxib en pacientes con insuficiencia hepática severa. Celecoxib debe usarse con precaución cuando se trate a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), e iniciarse a la dosis más baja recomendada (ver *Dosis y vía de administración*).

COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA
DICTAMINADOR MÉDICO
20 MAR 2018
Dra. Miriam Sánchez Seguin
NOMBRE:

CORPORATIVO SAMARA
Antonio Dovalí Jaime No. 70, Torre D, Piso 12 Col. Santa Fe,
Del. Álvaro Obregón, C.P. 01210 México, D.F.
T: (52+55) 1055-2600
www.siegfried.com.mx

SIEGFRIED RHEIN
SISTEMA CERTIFICADO

Rara vez se han reportado casos de reacciones hepáticas severas, incluyendo hepatitis fulminante (algunos con resultados fatales), necrosis hepática, insuficiencia hepática (algunos con resultado fatal o con la necesidad de un trasplante de hígado) con el uso de celecoxib.

Un paciente con signos y/o síntomas de disfunción hepática, o en quien ha presentado una prueba de función hepática anormal, debe monitorearse cuidadosamente en busca de evidencia del desarrollo de una reacción hepática más severa mientras está en terapia con celecoxib.

Uso con anticoagulantes orales:

El uso concomitante de AINEs con anticoagulantes orales incrementa; el riesgo de sangrado y deben ser administrados con precaución. Los anticoagulantes orales incluyen warfarina/tipo cumarina y nuevos anticoagulantes orales (por ejemplo, apixaban, dabigatran y rivaroxaban). En pacientes con terapia concurrente de warfarina o agentes similares. se han reportado, eventos hemorrágicos serios, algunos de éstos mortales. Debido a que se ha reportado incremento en los tiempos de protrombina (INR), se debe monitorear la actividad anticoagulante/INR en pacientes que toman anticoagulantes como warfarina/tipo cumarina después de iniciar el tratamiento con celecoxib o al cambiar la dosis (Ver *Interacciones Medicamentosas y de otro género)*.

General:

Al reducir la inflamación, celecoxib puede disminuir la utilidad de los signos diagnóstico, tales como fiebre, en la detección de infecciones.

Debe evitarse el uso concomitante de celecoxib y un AINE distinto al ácido acetilsalicílico.

Inhibición del CYP 206:

Celecoxib ha mostrado ser un inhibidor moderadamente potente del CYP2D6. Para fármacos que son metabolizados por el CYP2D6 puede ser necesaria una reducción de la dosis durante el inicio del tratamiento con celecoxib o un incremento de la dosis hacia el término del tratamiento con celecoxib (Ver *Interacciones Medicamentosas y de otro género*).

Efectos sobre la capacidad para manejar y usar maquinaria:

No se han estudiado los efectos de celecoxib sobre la capacidad para manejar y usar maquinaria, pero de acuerdo con sus propiedades farmacodinámicas y su perfil general de seguridad, es improbable que tenga algún efecto.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

Uso durante el embarazo: No hay estudios en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (véase *Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad*). La importancia de estos datos para los humanos es desconocida.

COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN
DICTAMINADOR MÉDICO
20 MAR 2018
NOMBRE: Dra. Miriam Sánchez Segura

CORPORATIVO SAMARA
Antonio Dovalí Jaime No. 70, Torre D, Piso 12 Col. Santa Fe,
Del. Álvaro Obregón, C.P. 01210 México, D.F.
T: (52+55) 1055-2600
www.siegfried.com.mx

SIEGFRIED RHEIN
SISTEMA CERTIFICADO

Celecoxib, al igual que otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede ocasionar inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterioso, por lo que debe evitarse su administración durante el tercer trimestre del embarazo.

Celecoxib sólo deberá utilizarse durante el embarazo si a criterio del médico, el beneficio potencial para la madre es mayor que el riesgo para el feto.
La inhibición de la síntesis de prostaglandina podría afectar negativamente el embarazo. Los datos derivados de estudios epidemiológicos sugieren un aumento de riesgo de aborto espontáneo luego del uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandina en las etapas iniciales del embarazo. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandina ha demostrado generar el aumento de las pérdidas antes y después de la implantación.

Uso durante la lactancia: Los estudios en ratas demuestran que celecoxib es excretado en la leche en concentraciones similares a éstas en plasma.

La administración de celecoxib a mujeres lactantes muestra transferencia muy baja del fármaco a la leche materna.

Por la posibilidad de reacciones adversas en lactantes por el celecoxib no se recomienda el uso en la lactancia.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.

Experiencia en Estudios Clínicos:

Las siguientes reacciones adversas medicamentosas (ADRs por sus siglas en inglés) mencionadas en la tabla que se muestra a continuación fueron identificadas con incidencias mayores a 0.01 % en el grupo de celecoxib y superiores a aquellas reportadas en el grupo de placebo durante 12 estudios clínicos controlados con placebo o productos activos con duración de hasta 12 semanas y dosis diarias de 100 mg a 800 mg en adultos.

Las frecuencias de las ADRs en la tabla siguiente se actualizaron con base en una agrupación más reciente de datos de 89 estudios clínicos aleatorizados controlados que representan la exposición clínica en 38,102 pacientes que toman celecoxib. Las frecuencias se definen como: muy común (≥10%), común (≥1% y <10%), poco común (≥0.1% y <1%), raro (≥0.01% y <0.1%), muy raro (<0.01%). Las ADRs en la tabla se en listan por sistema orgánico y se ordenan por frecuencia en orden descendente.

Tabla. Reacciones adversas medicamentosas (ADRs) en 12 estudios clínicos con placebo o principio activo, controlados y frecuencia de ADR de 89 estudios clínicos de dolor e inflamación aleatorizados, controlados con dosis diarias de 25 mg-800 mg en poblaciones de adultos.

Clase de sistema orgánico Frecuencia	Reacción farmacológica adversa
Infecciones e infestaciones	
Común	Bronquitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario.
Poco común	Faringitis, rinitis
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	
Poco común	Anemia

SECRETARIA DE SALUD
COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA
tesis DICTAMINADOR MÉDICO
20 MAR 2018
NOMBRE: Dra. Miriam Sánchez Segura

SIEGFRIED RHEIN
CORPORATIVO SAMARA
Antonio Dovalí Jaime No. 70, Torre D, Piso 12 Col. Santa Fe,
Del. Álvaro Obregón, C.P. 01210 México, D.F.
T: (52+55) 1055-2600
www.siegfried.com.mx

Raro	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
Poco común	Alergia agravada (hipersensibilidad)
Trastornos psiquiátricos	
Común Poco común Raro	Insomnio Ansiedad Confusión (estado de confusión)
Trastornos del sistema nervioso	
Común Poco común	Mareo Hipertonía, somnolencia
Trastornos oculares	
Poco común	Visión borrosa
Trastornos óticos y del laberinto	
Poco común	Tinnitus
Trastornos cardiacos	
Poco común Raro	Palpitaciones Insuficiencia cardiaca congestiva, arritmia, taquicardia
Trastornos vasculares	
Común Raro	Hipertensión (que incluye hipertensión agravada) Enrojecimiento
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	
Común	Tos
Trastorno gastrointestinales	
Común Poco común Raro Muy raro	Vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, Úlcera gástrica, trastorno dental Úlcera duodenal, ulceración esofágica (úlcera esofágica) Perforación intestinal, pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
Poco común	Aumento de enzimas hepáticas (incluidos aumento de alanina aminotransferasa y aumento de aspartato aminotransferasa)
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	
Común Poco común Raro Muy raro	Prurito (incluido prurito generalizado), exantema Urticaria, equimosis Angioedema, alopecia Dermatitis bulosa
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	
Común Poco común	Edema periférico Edema facial, enfermedad tipo influenza
Lesión, intoxicación y condiciones secundarias al procedimiento	
Poco común	Lesión

SECRETARIA DE SALUD
COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

tesis DICTAMINADOR MÉDICO
20 MAR 2018
NOMBRE: Dra. Miriam Sánchez Segura

Experiencia post-mercadeo:
Las reacciones adversas identificadas por la experiencia posterior a la comercialización se proporcionan a continuación. Si bien se identificaron como reacciones en los informes posteriores a la comercialización, se

CORPORATIVO SAMARA
Antonio Dovalí Jaime No. 70, Torre D, Piso 12 Col. Santa Fe,
Del. Álvaro Obregón, C.P. 01210 México, D.F.
T: (52+55) 1055-2600
www.siegfried.com.mx
SIEGFRIED RHEIN
SISTEMA CERTIFICADO

consultaron los datos del estudio para estimar la frecuencia. Como se mencionó anteriormente, las frecuencias se basan en un agrupamiento de estudios que representan la exposición en más de 38,000 pacientes. Las frecuencias se definen como: muy común (≥10%). común (≥1% y <10%), poco común (≥0.1% y <1%), raro (≥0.01% y <0.1%), muy raro (<0.01%), desconocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles).

- Trastornos del sistema inmunológico: muy raro: anafilaxia (reacción anafiláctica)
- Trastornos psiquiátricos: raro: alucinaciones
- Trastornos del sistema nervioso: muy raro: hemorragia cerebral, meningitis aséptica, ageustia, anosmia
- Trastornos oculares: poco común: conjuntivitis
- Trastornos respiratorios. torácicos. mediastinales: raro: embolismo pulmonar. neumonitis
- Trastornos vasculares: muy raro: vasculitis
- Trastornos gastrointestinales: raro: hemorragia gastrointestinal
- Trastornos hepatobiliares: raro: hepatitis: muy raro; insuficiencia hepática, hepatitis fulminante, necrosis hepática (ver *Precauciones generales-efectos hepáticos*), colestasis. hepatitis colestásica, ictericia
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: raro: reacción por fotosensibilidad; muy raro: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, exantema: medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS (por sus siglas en inglés), o síndrome de hipersensibilidad).
- Trastornos renales y urinarios: raro: insuficiencia renal aguda (ver *Precauciones generales-efectos renales*). hiponatremia; muy raro: nefritis tubulointersticial, síndrome nefrótico, glomerulonefritis de lesión mínima.
- Trastornos mamarios y del sistema reproductor: raro: trastorno menstrual: desconocida: infertilidad femenina (disminución de la fertilidad femenina) (ver *Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis. mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad*). *
- Trastornos generales y del sitio de administración: poco común: Dolor en el pecho

* Las mujeres que desean quedar embarazadas quedan excluidas de todos los estudios, de este modo la consulta de la base de datos del estudio acerca de la frecuencia de este evento no era razonable.

ESTADOS UNIDOS MEXICANOS SECRETARÍA DE SALUD
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN
DICTAMINADOR MÉDICO
20 MAR 2013
NOMBRE: Dra. Miriam Sánchez Segura

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO.

General:

El metabolismo de celecoxib está mediado predominantemente por el citocromo P-450 (CYP) 2C9 en el hígado. Celecoxib debe usarse con cuidado en los pacientes con certeza o sospecha de metabolismo deficiente por CYP2C9 con base en antecedentes o experiencias previas con otros sustratos de CYP2C9, ya que pueden alcanzar niveles plasmáticos más altos de lo normal por la menor depuración metabólica. Considere el inicio de tratamiento con la dosis más baja recomendada (véase *Dosis y vía de administración* y *Farmacocinética y farmacodinamia: Metabolismo*).

La administración concomitante de celecoxib con inhibidores del CYP2C9 puede llevar a incrementos en las concentraciones plasmáticas de celecoxib. Por to tanto, puede ser necesaria una reducción en la dosis de celecoxib cuando es coadministrado con inhibidores del CYP2C9.

La administración concomitante de celecoxib con inductores del CYP2C9. tales como rifampicina, carbamazepina y barbitúricos puede llevar a disminución de las concentraciones plasmáticas de celecoxib. Por lo tanto, puede ser necesario un incremento en la dosis de celecoxib cuando es coadministrado con inductores del CYP2C9.

CORPORATIVO SAMARA
Antonio Dovalí Jaime No. 70, Torre D, Piso 12 Col. Santa Fe,
Del. Álvaro Obregón, C.P. 01210 México, D.F.
T: (52+55) 1055-2600
www.siegfried.com.mx
SIEGFRIED RHEIN
SISTEMA CERTIFICADO

DICTAMINADOR MÉDICO
20 MAR 2018
NOMBRE: Dra. Miriam Sánchez Segura

Un estudio de farmacocinética clínica y estudios *in vitro* indican que celecoxib, aunque no es un sustrato, es un inhibidor de CYP2D6. Por lo tanto, existe el potencial de una interacción medicamentosa *in vivo* con los fármacos que son metabolizados por CYP2D6.

Fármacos específicos:

Interacción de celecoxib con warfarina o agentes similares: véase *Precauciones generales: Uso con warfarina o agentes similares.*

Litio: En sujetos sanos, los niveles plasmáticos de litio aumentaron aproximadamente 17% en sujetos que reciben litio junto con celecoxib. Los pacientes con tratamiento de litio deben supervisarse de cerca cuando se introduzca o se retire celecoxib.

Ácido acetilsalicílico: Celecoxib no interfiere con el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico a dosis bajas (véase *Precauciones generales: Efectos gastrointestinales*). Debido a su falta de efectos sobre las plaquetas, celecoxib no es un reemplazo del ácido acetilsalicílico en el tratamiento profiláctico de la enfermedad cardiovascular.

COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN

Antihipertensivos incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), antagonistas de la angiotensina II (también conocidos como bloqueadores del receptor de angiotensina, ARBs, diuréticos y beta bloqueadores: La inhibición de las prostaglandinas puede disminuir el efecto de los antihipertensivos incluyendo IECAs y/o ARBs, diuréticos y beta bloqueadores. Se debe considerar esta interacción en pacientes que toman celecoxib simultáneamente con IECAs y/o ARBs, diuréticos y beta bloqueadores.

En pacientes de edad avanzada, con reducción drástica de volumen (incluyendo los pacientes bajo terapia diurética), o con función renal comprometida, la administración concomitante de AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, con inhibidores de ECA, antagonistas de la angiotensina II o diuréticos, puede resultar en el deterioro de la función renal, incluyendo posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos usualmente son reversibles. Por lo tanto, la administración concomitante de estos medicamentos se debe realizar con precaución. Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente y la necesidad clínica de monitorear la función renal debe ser evaluada al inicio del tratamiento concomitante y a partir de ese momento periódicamente.

Resultados del estudio de lisinopril: En un estudio clínico de 28 días en pacientes con hipertensión en etapa I y II controlada con lisinopril, la administración de 200 mg BID de celecoxib resultó en incrementos clínicamente no significativos en la presión sanguínea sistólica o diastólica diaria media determinada utilizando monitoreo ambulatorio de presión sanguínea por 24 horas cuando se comparó con el tratamiento con placebo. Entre los pacientes a los que se les coadministró con celecoxib 200 mg BID. 48% fueron considerados sin respuesta a lisinopril en la última visita clínica (definida ya sea como presión sanguínea diastólica >90 mmHg o presión sanguínea diastólica con un incremento >10% comparado con la línea base) comparado con 27% de pacientes a los que se les coadministró con placebo; esta diferencia fue estadísticamente significativa.

Ciclosporina: Debido a su efecto sobre las prostaglandinas renales, los AINEs podrían incrementar el riesgo de nefrotoxicidad con ciclosporina

Fluconazol y ketoconazol: La administración concomitante de fluconazol en dosis de 200 mg una vez al día resultó en un aumento de dos veces la concentración plasmática de celecoxib. Este aumento es debido a la

SIEGFRIED RHEIN
SISTEMA CERTIFICADO
CORPORATIVO SAMARA
Antonio Dovalí Jaime No. 70, Torre D, Piso 12 Col. Santa Fe,
Del. Álvaro Obregón, C.P. 01210 México, D.F.
T: (52+55) 1055-2600
www.siegfried.com.mx

inhibición del metabolismo de celecoxib vía CYPP-450 2C9 por fluconazol. Celecoxib debe administrarse a la dosis más baja recomendada en pacientes que reciben fluconazol, inhibidor de CYP2C9 (véase *Dosis y vía de administración*). Ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4, no muestra inhibición clínicamente importante en el metabolismo de celecoxib.

Dextrometorfano y metoprolol: La administración concomitante de celecoxib 200 mg dos veces al día resulta en un incremento de 2.6 y 1.5 veces en las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano y metoprolol (sustratos de CYP206) respectivamente. Estos incrementos se deben a la inhibición de celecoxib sobre el metabolismo de los sustratos del CYP206 vía CYP206. Por lo tanto, podría ser necesario reducir la dosis de fármacos como sustratos del CYP206 cuando se inicia el tratamiento con celecoxib o incrementarla cuando se termina el tratamiento con celecoxib. (Ver *precauciones generales*).

Diuréticos: Los estudios clínicos han demostrado que los AINEs, en algunos pacientes, pueden reducir el efecto natriurético de la furosemida y las tiazidas mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales.

Metotrexato: No se han observado interacciones de importancia farmacocinética ni clínica entre celecoxib y metotrexato en un estudio clínico

Anticonceptivos orales: En un estudio de interacción, celecoxib no tuvo efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de un prototipo combinado de anticonceptivo oral (1 mg de noretindrona/0.035 mg de etinilestradiol).

Otros medicamentos: No se han observado interacciones clínicamente importantes con celecoxib y antiácidos (aluminio y magnesio), omeprazol, metotrexato, glibenclamida (gliburida), fenitoina o tolbutamida.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO.

Debido a que pueden aparecer úlceras o sangrado en el tracto gastrointestinal sin ninguna sintomatología previa, el médico debe monitorizar de manera dirigida signos y síntomas de sangrado gastrointestinal. Los pacientes manejados a largo plazo con un AINE deben realizarse periódicamente una biometría hemática y una química sanguínea. Si se demostrara que las pruebas de función hepática o renal son anormales o bien empeoran, celecoxib debe interrumpirse.

En estudios clínicos controlados, una elevación del nitrógeno ureico en la sangre (BUN, por sus siglas en inglés) ocurrió más frecuentemente en pacientes que recibieron celecoxib al compararlos con placebo. Esta anormalidad en el laboratorio también fue vista en pacientes quienes recibieron AINEs como comparador en estos estudios. La significancia clínica de esta anormalidad no ha sido definida.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

Los datos no clínicos de seguridad no revelaron efectos nocivos particulares para humanos basados en estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas, mutagenicidad o carcinogenicidad. Celecoxib a dosis orales ≥150 mg/kg/día (aproximadamente dos veces la exposición en humanos a 200 mg dos veces al día medida por el ABC_{0-24}) ocasionó un aumento en la incidencia de defectos septo ventriculares, un evento raro, y alteraciones fetales, como fusión de costillas, esternebras fusionadas y deformes cuando se trataron conejos durante toda

COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCION CONTRA RIESGOS SANITARIOS
DICTAMINADOR MEDICO
20 MAR 2018
NOMBRE:

SIEGFRIED RHEIN
CORPORATIVO SAMARA
Antonio Dovalí Jaime No. 70, Torre D, Piso 12 Col. Santa Fe,
Del. Álvaro Obregón, C.P. 01210 México, D.F.
T: (52+55) 1055-2600
www.siegfried.com.mx

la organogénesis. Se observó un aumento dependiente de la dosis en las hernias diafragmáticas cuando se administró celecoxib a ratas a dosis orales ≥30 mg/kg/día (aproximadamente seis veces la exposición en humanos en base al ABC_{0-24} a 200 mg dos veces al día) durante toda la organogénesis. Estos efectos se esperan por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. En ratas. la exposición a celecoxib durante el desarrollo embrionario temprano, dio como resultado pérdidas pre-implantación y post-implantación, y una supervivencia embriofetal reducida.

Toxicología animal: Se observó un incremento en la incidencia de hallazgos de base de espermatocele con o sin cambios secundarios como hipospermia epididimal, así como dilatación mínima a leve de los túbulos seminíferos en la rata joven. Estos hallazgos reproductivos, aunque aparentemente estaban relacionados con el tratamiento, no se incrementaron en cuanto a incidencia ni a severidad con la dosis y pueden indicar una exacerbación de una condición espontánea. No se observaron hallazgos reproductivos similares en estudios de perros jóvenes o adultos o en ratas adultas que recibieron celecoxib. Se desconoce la significancia clínica de esta observación.

Fertilidad: En función al mecanismo de acción, el uso de AINEs, incluido el celecoxib, podría retrasar o evitar la ruptura de los folículos ováricos, lo cual se ha asociado con la infertilidad reversible en algunas mujeres. En mujeres que tienen dificultades para concebir o que son sometidas a una investigación de infertilidad, se debería considerar la discontinuación de los AINEs, incluido celecoxib.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

Vía de administración: Oral.

Dosis: Celecoxib cápsulas, a dosis de hasta 200 mg dos veces al día puede tomarse con o sin alimentos.

Como los riesgos cardiovasculares de celecoxib pueden incrementarse con relación a la dosis y duración a la exposición, debe ser usada la duración más corta posible y la dosis más baja diariamente.

Adultos:

Tratamiento sintomático de la osteoartritis (OA): La dosis recomendada de celecoxib es 200 mg administrada como dosis única o 100 mg dos veces al día.

Tratamiento sintomático de la artritis reumatoide: La dosis recomendada de celecoxib es 100 o 200 mg dos veces al día.

Tratamiento sintomático de la espondilitis anquilosante (EA): La dosis recomendada de celecoxib es 200 mg administrada como dosis única o 100 mg dos veces al día. Algunos pacientes quizá se beneficien con una dosis total diaria de 400 mg.

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

SECRETARÍA DE SALUD
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

tesis
DICTAMINADOR MÉDICO
20 MAR 2013
NOMBRE: Lic. Miriam Sánchez Segura

SIEGFRIED RHEIN
SISTEMA CERTIFICADO
CORPORATIVO SAMARA
Antonio Dovalí Jaime No. 70, Torre D, Piso 12 Col. Santa Fe,
Del. Álvaro Obregón, C.P. 01210 México, D.F.
T: (52+55) 1055-2600
www.siegfried.com.mx

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 h). La presentación para este tratamiento contiene 1 cápsula de 400 mg y 5 capsulas de 200 mg (ver *Presentaciones*).

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.

Metabolizadores deficientes dependientes de la enzima CYP2C9: Se debe tener precaución cuando se administre celecoxib a pacientes con certeza o sospecha de metabolismo deficiente dependientes de la enzima CYP2C9, según su historia médica/experiencia con otros sustratos de CYP2C9. Considere iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis recomendada (ver *Interacciones medicamentosas y de otro género* y *Farmacocinética y Farmacodinamia: Metabolismo*).

Pacientes ancianos: Generalmente no es necesario ajustar la dosis. Sin embargo, en pacientes de edad avanzada con peso menor a 50 kg se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja recomendada. 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 dosis más baja. Los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C) no han sido estudiados (ver *Precauciones generales: efectos hepáticos*).

<u>Método de administración</u>:

Para pacientes que tienen dificultad para tragar las capsulas. el contenido de una capsula de celecoxib se puede agregar a puré de manzana, papilla de arroz (avena de arroz), yogur 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, yogur 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 yogur 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 *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 *Precauciones generales: efectos renales*).

Co-administración con fluconazol: Celecoxib debe introducirse a la dosis más baja recomendada en pacientes que reciben fluconazol, un inhibidor de CYP2C9. Se aconseja precaución cuando se coadministra celecoxib con otros inhibidores de CYP2C9 (ver *Interacciones medicamentosas y de otro género*).

SECRETARIA DE SA...
COMISION FEDERAL PARA LA PROTEC...
CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTOR...
SANITA...

tesis DICTAMINADOR MÉDICO
20 MAR 2013
NOMBRE: Dra. Mirian Sánchez Segura

SIEGFRIED RHEIN
SISTEMA CERTIFICADO
CORPORATIVO SAMARA
Antonio Dovalí Jaime No. 70, Torre D, Piso 12 Col. Santa Fe,
Del. Álvaro Obregón, C.P. 01210 México, D.F.
T: (52+55) 1055-2600
www.siegfried.com.mx

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL.

La experiencia clínica con sobredosis es limitada. Se han administrado dosis únicas de hasta 1200 mg y dosis múltiples de hasta 1200 mg dos veces al día, en sujetos sanos sin que se presentaran acontecimientos adversos clínicamente significativos. Cuando haya sospecha de sobredosis, se deberá proporcionar atención médica de soporte adecuada. Es poco probable que la diálisis sea un método eficaz para eliminar el fármaco debido al alto porcentaje de unión a proteínas del fármaco.

15. PRESENTACIONES.

Caja con frasco con 20 cápsulas de 100 mg.
Caja con frasco con 10, 20 o 30 cápsulas de 200 mg.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO.

Consérvese el frasco bien cerrado a no más de 30°C.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN.

Literatura exclusiva para médicos.
No se deje al alcance de los niños
Su venta requiere receta médica.
Contiene un desecante NO INGERIBLE, consérvese dentro del envase.
No se use durante en el embarazo y la lactancia, ni en menores de 18 años.
En caso de presentar alguna reacción adversa al medicamento, favor de reportarla a los correos: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y farmacovigilancia@siegfried.com.mx o al teléfono 01-800-800-22-55.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.

SIEGFRIED RHEIN, S.A. DE C.V.
Calle 2 No. 30, Fracc. Industrial Benito Juárez,
C.P. 76120, Querétaro, Querétaro, México

19. NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO.

Reg. No. 357M2017 SSA IV

tesis DICTAMINADOR QUÍMICO
20 MAR 2018
NOMBRE: QFB. Alejandro Perdomo Hernández

SECRETARIA DE SALUD
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

tesis DICTAMINADOR MÉDICO
20 MAR 2018
NOMBRE: [illegible]

CORPORATIVO SAMARA
Antonio Dovalí Jaime No. 70, Torre D, Piso 12 Col. Santa Fe,
Del. Álvaro Obregón, C.P. 01210 México, D.F.
T: (52+55) 1055-2600
www.siegfried.com.mx

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA.

CORTAX®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA.

Celecoxib.

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN.

Cápsula.

Cada cápsula contiene:

Celecoxib..... 100 mg
Excipientes cbp..... 1 cápsula

o

Celecoxib..... 200 mg
Excipientes cbp..... 1 cápsula

tesis DICTAMINADOR QUÍMICO
20 MAR 2018
NOMBRE: QFB. Alejandro Perdomo Hernández

4. INDICACIÓN TERAPÉUTICA.

CORTAX® es un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas y antiinflamatorio no esteroideo (AINE) indicado en:

- Tratamiento sintomático de la osteoartritis (OA) y artritis reumatoide (AR).
- Manejo del dolor agudo.
- Tratamiento de la dismenorrea primaria.
- Tratamiento de signos y síntomas de la espondilitis anquilosante (EA).
- Manejo del dolor de espalda baja.

SECRETARÍA DE SALUD
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

5. CONTRAINDICACIONES.

- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al celecoxib o a cualquiera de los componentes de la fórmula;
- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las sulfonamidas;
- Pacientes que hayan padecido asma, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetilsalicílico (AAS (aspirina)) u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo a otros inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2).
- Tratamiento del dolor perioperatorio de cirugía de colocación de puente coronario (CABG por sus siglas en inglés), ver *Precauciones Generales*).
- No utilizar en pacientes con riesgo cardiovascular demostrado.
- Menores de 18 años, embarazo y lactancia.

tesis DICTAMINADOR MÉDICO
20 MAR 2018
NOMBRE: Dra. Miriam Sánchez Segura

6. PRECAUCIONES GENERALES.

Efectos cardiovasculares:

SIEGFRIED RHEIN
CORPORATIVO SAMARA
Antonio Dovalí Jaime No. 70, Torre D, Piso 12 Col. Santa Fe,
Del. Álvaro Obregón, C.P. 01210 México, D.F.
T: (52+55) 1055-2600
www.siegfried.com.mx

Eventos cardiovasculares trombóticos: Celecoxib puede elevar el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares serios, infarto de miocardio y apoplejía, los cuales pueden ser mortales. Todos los AINEs pueden tener un riesgo similar. Este riesgo puede aumentar con la dosis, duración del uso y los factores de riesgo cardiovascular basales. Los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida pueden estar en mayor riesgo.

Para minimizar el riesgo potencial para eventos cardiovascular adversos en pacientes tratados con celecoxib, la dosis efectiva más baja debe ser usada para la duración más corta posible. Los médicos y los pacientes deben permanecer alerta al desarrollo de tales acontecimientos, aun en ausencia de síntomas cardiovasculares previos. Los pacientes deben ser informados sobre los signos y/o síntomas de toxicidad cardiovascular seria y de los pasos a seguir si ésta ocurre (véase *Farmacocinética y farmacodinamia*). En pacientes que toman medicamentos antiplaquetarios, éstos se deben tomar 2 horas antes que el celecoxib.

En dos estudios clínicos extensos, controlados, de un diferente AINE selectivo de COX-2 para el tratamiento del dolor en los primeros 10-14 días después de un procedimiento CABG se encontró una alta incidencia de infarto de miocardio y apoplejía (véase *Contraindicaciones*).

Celecoxib no es un sustituto del ácido acetilsalicílico para la profilaxis cardiovascular tromboembólica debido a la ausencia del efecto sobre la función plaquetaria. Debido a que celecoxib no inhibe la agregación plaquetaria, las terapias antiagregantes (por ejemplo, ácido acetilsalicílico) no deben ser suspendidas.

Hipertensión: Como todos los AINEs, celecoxib puede desencadenar el inicio de hipertensión o la agravación de hipertensión preexistente, cualquiera de las cuales contribuye al aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares. Los AINEs, incluido el celecoxib, deben usarse con cuidado en pacientes con hipertensión. La presión sanguínea debe vigilarse de cerca al inicio del tratamiento con celecoxib y durante todo el curso terapéutico del tratamiento con celecoxib.

Retención de líquidos y edema: Como con otros fármacos conocidos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, en algunos pacientes que toman celecoxib se ha observado retención de líquidos y edema. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva preexistente o hipertensión preexistente deben monitorearse de cerca. Celecoxib debe administrarse con precaución en pacientes con función cardiaca comprometida, edema preexistente u otras condiciones que predispongan a, o que empeoren por, retención de fluidos, incluyendo aquellos que toman diuréticos o que de otra manera están en riesgo de hipovolemia.

Efectos gastrointestinales (GI):

Se han presentado perforaciones, úlceras o sangrados gastrointestinales superiores, en pacientes tratados con celecoxib. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar estos tipos de complicaciones GI con AINEs son los pacientes adultos mayores, pacientes con enfermedad cardiovascular, pacientes que usan ácido acetilsalicílico simultáneamente, o pacientes con una historia previa de enfermedad gastrointestinal activa, como ulceración, sangrado gastrointestinal o proceso inflamatorio.

La mayoría de los reportes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales han sido con pacientes geriátricos o pacientes débiles.

COMISION FEDERAL PARA LA PROTECC... CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA
tesis DICTAMINADOR MÉDICO
20 MAR 2013
NOMBRE:

SIEGFRIED RHEIN
CORPORATIVO SAMARA
Antonio Dovalí Jaime No. 70, Torre D, Piso 12 Col. Santa Fe,
Del. Álvaro Obregón, C.P. 01210 México, D.F.
T: (52+55) 1055-2600
www.siegfried.com.mx

Efectos renales:

Los AINEs, incluido celecoxib, pueden causar toxicidad renal. Estudios clínicos con celecoxib han mostrado efectos renales similares a los observados con AINEs comparativos. Los pacientes con mayor riesgo de toxicidad renal son aquellos con disfunción renal, insuficiencia cardiaca, disfunción hepática y adultos mayores. Estos pacientes deben vigilarse estrechamente cuando reciben tratamiento con celecoxib.

Se debe tener precaución cuando se inicie el tratamiento en pacientes con deshidratación. Es aconsejable rehidratar a los pacientes primero y después de iniciar la terapia con celecoxib.

Enfermedad renal avanzada: La función renal debe monitorearse de cerca en pacientes con enfermedad renal avanzada a quienes se les administra celecoxib (véase *Dosis y vía de administración*).

Reacciones anafilácticas:

Al igual que con los AINEs en general, se han presentado reacciones anafilácticas en pacientes expuestos a celecoxib (véase *Contraindicaciones*).

Reacciones graves de la piel:

Las reacciones graves de la piel, algunas de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica, han sido reportadas muy raramente en asociación con el uso de celecoxib. Los pacientes parecen estar en un alto riesgo para estos eventos en el curso temprano de la terapia: el inicio del evento ocurre en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. Celecoxib se debe suspender en la primera aparición de erupción en la piel, lesiones en la mucosa o de cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Efectos hepáticos:

Los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C) no han sido estudiados. No se recomienda el uso de celecoxib en pacientes con insuficiencia hepática severa. Celecoxib debe usarse con precaución cuando se trate a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), e iniciarse a la dosis más baja recomendada (ver *Dosis y vía de administración*).

Rara vez se han reportado casos de reacciones hepáticas severas, incluyendo hepatitis fulminante (algunos con resultados fatales), necrosis hepática, insuficiencia hepática (algunos con resultado fatal o con la necesidad de un trasplante de hígado) con el uso de celecoxib.

Un paciente con signos y/o síntomas de disfunción hepática, o en quien ha presentado una prueba de función hepática anormal, debe monitorearse cuidadosamente en busca de evidencia del desarrollo de una reacción hepática más severa mientras está en terapia con celecoxib.

Uso con anticoagulantes orales:

El uso concomitante de AINEs con anticoagulantes orales incrementa; el riesgo de sangrado y deben ser administrados con precaución. Los anticoagulantes orales incluyen warfarina/tipo cumarina y nuevos anticoagulantes orales (por ejemplo, apixaban, dabigatran y rivaroxaban). En pacientes con terapia concurrente

SECRETARÍA DE SALUD
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN
tesis
MÉDICO
20 MAR 2012
NOMBRE:

CORPORATIVO SAMARA
Antonio Dovalí Jaime No. 70, Torre D, Piso 12 Col. Santa Fe,
Del. Álvaro Obregón, C.P. 01210 México, D.F.
T. (52+55) 1055-2600
www.siegfried.com.mx

SIEGFRIED RHEIN
SISTEMA CERTIFICADO

de warfarina o agentes similares. se han reportado, eventos hemorrágicos serios, algunos de éstos mortales. Debido a que se ha reportado incremento en los tiempos de protrombina (INR), se debe monitorear la actividad anticoagulante/INR en pacientes que toman anticoagulantes como warfarina/tipo cumarina después de iniciar el tratamiento con celecoxib o al cambiar la dosis (Ver *Interacciones Medicamentosas y de otro género).*

General:

Al reducir la inflamación, celecoxib puede disminuir la utilidad de los signos diagnóstico, tales como fiebre, en la detección de infecciones.

Debe evitarse el uso concomitante de celecoxib y un AINE distinto al ácido acetilsalicílico.

Inhibición del CYP 206:

Celecoxib ha mostrado ser un inhibidor moderadamente potente del CYP2D6. Para fármacos que son metabolizados por el CYP2D6 puede ser necesaria una reducción de la dosis durante el inicio del tratamiento con celecoxib o un incremento de la dosis hacia el término del tratamiento con celecoxib (Ver *Interacciones Medicamentosas y de otro género*).

Efectos sobre la capacidad para manejar y usar maquinaria:

No se han estudiado los efectos de celecoxib sobre la capacidad para manejar y usar maquinaria, pero de acuerdo con sus propiedades farmacodinámicas y su perfil general de seguridad, es improbable que tenga algún efecto.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

Uso durante el embarazo: No hay estudios en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (véase *Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad*). La importancia de estos datos para los humanos es desconocida.

Celecoxib, al igual que otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede ocasionar inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterioso, por lo que debe evitarse su administración durante el tercer trimestre del embarazo.

Celecoxib sólo deberá utilizarse durante el embarazo si a criterio del médico, el beneficio potencial para la madre es mayor que el riesgo para el feto.

La inhibición de la síntesis de prostaglandina podría afectar negativamente el embarazo. Los datos derivados de estudios epidemiológicos sugieren un aumento de riesgo de aborto espontáneo luego del uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandina en las etapas iniciales del embarazo. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandina ha demostrado generar el aumento de las pérdidas antes y después de la implantación.

Uso durante la lactancia: Los estudios en ratas demuestran que celecoxib es excretado en la leche en concentraciones similares a éstas en plasma.

SECRETARÍA DE SALUD
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

tesis DICTAMINADOR MÉDICO
20 ENE 2010
NOMBRE:

CORPORATIVO SAMARA
Antonio Dovalí Jaime No. 70, Torre D, Piso 12 Col. Santa Fe,
Del. Álvaro Obregón, C.P. 01210 México, D.F.
T: (52+55) 1055-2600
www.siegfried.com.mx

SIEGFRIED RHEIN
SISTEMA CERTIFICADO

La administración de celecoxib a mujeres lactantes muestra transferencia muy baja del fármaco a la leche materna.

Por la posibilidad de reacciones adversas en lactantes por el celecoxib no se recomienda el uso en la lactancia.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.

Experiencia en Estudios Clínicos:

Las siguientes reacciones adversas medicamentosas (ADRs por sus siglas en inglés) mencionadas en la tabla que se muestra a continuación fueron identificadas con incidencias mayores a 0.01 % en el grupo de celecoxib y superiores a aquellas reportadas en el grupo de placebo durante 12 estudios clínicos controlados con placebo o productos activos con duración de hasta 12 semanas y dosis diarias de 100 mg a 800 mg en adultos.

Las frecuencias de las ADRs en la tabla siguiente se actualizaron con base en una agrupación más reciente de datos de 89 estudios clínicos aleatorizados controlados que representan la exposición clínica en 38,102 pacientes que toman celecoxib. Las frecuencias se definen como: muy común (≥10%), común (≥1% y <10%), poco común (≥0.1% y <1%), raro (≥0.01% y <0.1%), muy raro (<0.01%). Las ADRs en la tabla se en listan por sistema orgánico y se ordenan por frecuencia en orden descendente.

Tabla. Reacciones adversas medicamentosas (ADRs) en 12 estudios clínicos con placebo o principio activo, controlados y frecuencia de ADR de 89 estudios clínicos de dolor e inflamación aleatorizados, controlados con dosis diarias de 25 mg-800 mg en poblaciones de adultos.

Clase de sistema orgánico Frecuencia	Reacción farmacológica adversa
Infecciones e infestaciones	
Común	Bronquitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario.
Poco común	Faringitis, rinitis
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	
Poco común	Anemia
Raro	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
Poco común	Alergia agravada (hipersensibilidad)
Trastornos psiquiátricos	
Común	Insomnio
Poco común	Ansiedad
Raro	Confusión (estado de confusión)
Trastornos del sistema nervioso	
Común	Mareo
Poco común	Hipertonía, somnolencia
Trastornos oculares	
Poco común	Visión borrosa
Trastornos óticos y del laberinto	
Poco común	Tinnitus
Trastornos cardiacos	

DICTAMINADOR MÉDICO
20 MAR 2013
NOMBRE: Dra. Miriam Sánchez Segura

CORPORATIVO SAMARA
Antonio Dovalí Jaime No. 70, Torre D, Piso 12 Col. Santa Fe,
Del. Álvaro Obregón, C.P. 01210 México, D.F.
T: (52+55) 1055-2600
www.siegfried.com.mx

SIEGFRIED RHEIN

Poco común Raro	Palpitaciones Insuficiencia cardiaca congestiva, arritmia, taquicardia
Trastornos vasculares	
Común Raro	Hipertensión (que incluye hipertensión agravada) Enrojecimiento
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	
Común	Tos
Trastorno gastrointestinales	
Común Poco común Raro Muy raro	Vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, Úlcera gástrica, trastorno dental Úlcera duodenal, ulceración esofágica (úlcera esofágica) Perforación intestinal, pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
Poco común	Aumento de enzimas hepáticas (incluidos aumento de alanina aminotransferasa y aumento de aspartato aminotransferasa)
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	
Común Poco común Raro Muy raro	Prurito (incluido prurito generalizado), exantema Urticaria, equimosis Angioedema, alopecia Dermatitis bulosa
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	
Común Poco común	Edema periférico Edema facial, enfermedad tipo influenza
Lesión, intoxicación y condiciones secundarias al procedimiento	
Poco común	Lesión

tesis DICTAMINADOR MÉDICO
20 MAR 2013
NOMBRE: Dra. Miriam Sánchez Segura

Experiencia post-mercadeo:
Las reacciones adversas identificadas por la experiencia posterior a la comercialización se proporcionan a continuación. Si bien se identificaron como reacciones en los informes posteriores a la comercialización, se consultaron los datos del estudio para estimar la frecuencia. Como se mencionó anteriormente, las frecuencias se basan en un agrupamiento de estudios que representan la exposición en más de 38,000 pacientes. Las frecuencias se definen como: muy común (≥10%). común (≥1% y <10%), poco común (≥0.1% y <1%), raro (≥0.01% y <0.1%), muy raro (<0.01%), desconocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles).

COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

- Trastornos del sistema inmunológico: muy raro: anafilaxia (reacción anafiláctica)
- Trastornos psiquiátricos: raro: alucinaciones
- Trastornos del sistema nervioso: muy raro: hemorragia cerebral, meningitis aséptica, ageusia, anosmia
- Trastornos oculares: poco común: conjuntivitis
- Trastornos respiratorios. torácicos. mediastinales: raro: embolismo pulmonar. neumonitis
- Trastornos vasculares: muy raro: vasculitis
- Trastornos gastrointestinales: raro: hemorragia gastrointestinal
- Trastornos hepatobiliares: raro: hepatitis: muy raro; insuficiencia hepática, hepatitis fulminante, necrosis hepática (ver *Precauciones generales-efectos hepáticos*), colestasis. hepatitis colestásica, ictericia
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: raro: reacción por fotosensibilidad; muy raro: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, exantema: medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS (por sus siglas en inglés), o síndrome de hipersensibilidad).

SIEGFRIED RHEIN
CORPORATIVO SAMARA
Antonio Dovalí Jaime No. 70, Torre D, Piso 12 Col. Santa Fe,
Del. Álvaro Obregón, C.P. 01210 México, D.F.
T: (52+55) 1055-2600
www.siegfried.com.mx

- Trastornos renales y urinarios: raro: insuficiencia renal aguda (ver *Precauciones generales-efectos renales*). hiponatremia; muy raro: nefritis tubulointersticial, síndrome nefrótico, glomerulonefritis de lesión mínima.
- Trastornos mamarios y del sistema reproductor: raro: trastorno menstrual: desconocida: infertilidad femenina (disminución de la fertilidad femenina) (ver *Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis. mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad*). *
- Trastornos generales y del sitio de administración: poco común: Dolor en el pecho

* Las mujeres que desean quedar embarazadas quedan excluidas de todos los estudios, de este modo la consulta de la base de datos del estudio acerca de la frecuencia de este evento no era razonable.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO.

General:

El metabolismo de celecoxib está mediado predominantemente por el citocromo P-450 (CYP) 2C9 en el hígado. Celecoxib debe usarse con cuidado en los pacientes con certeza o sospecha de metabolismo deficiente por CYP2C9 con base en antecedentes o experiencias previas con otros sustratos de CYP2C9, ya que pueden alcanzar niveles plasmáticos más altos de lo normal por la menor depuración metabólica. Considere el inicio de tratamiento con la dosis más baja recomendada (véase *Dosis y vía de administración* y *Farmacocinética y farmacodinamia: Metabolismo*).

La administración concomitante de celecoxib con inhibidores del CYP2C9 puede llevar a incrementos en las concentraciones plasmáticas de celecoxib. Por to tanto, puede ser necesaria una reducción en la dosis de celecoxib cuando es coadministrado con inhibidores del CYP2C9.

La administración concomitante de celecoxib con inductores del CYP2C9. tales como rifampicina, carbamazepina y barbitúricos puede llevar a disminución de las concentraciones plasmáticas de celecoxib. Por lo tanto, puede ser necesario un incremento en la dosis de celecoxib cuando es coadministrado con inductores del CYP2C9.

Un estudio de farmacocinética clínica y estudios *in vitro* indican que celecoxib, aunque no es un sustrato, es un inhibidor de CYP2D6. Por lo tanto, existe el potencial de una interacción medicamentosa *in vivo* con los fármacos que son metabolizados por CYP2D6.

Fármacos específicos:

Interacción de celecoxib con warfarina o agentes similares: véase *Precauciones generales: Uso con warfarina o agentes similares.*

Litio: En sujetos sanos, los niveles plasmáticos de litio aumentaron aproximadamente 17% en sujetos que reciben litio junto con celecoxib. Los pacientes con tratamiento de litio deben supervisarse de cerca cuando se introduzca o se retire celecoxib.

Ácido acetilsalicílico: Celecoxib no interfiere con el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico a dosis bajas (véase *Precauciones generales: Efectos gastrointestinales*). Debido a su falta de efectos sobre las plaquetas, celecoxib no es un reemplazo del ácido acetilsalicílico en el tratamiento profiláctico de la enfermedad cardiovascular.

SECRETARIA DE SALUD
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

tesis DICTAMINADOR MÉDICO
20 MAR 2015
NOMBRE:

SIEGFRIED RHEIN
CORPORATIVO SAMARA
Antonio Dovalí Jaime No. 70, Torre D, Piso 12 Col. Santa Fe,
Del. Álvaro Obregón, C.P. 01210 México, D.F.
T: (52+55) 1055-2600
www.siegfried.com.mx

Antihipertensivos incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), antagonistas de la angiotensina II (también conocidos como bloqueadores del receptor de angiotensina, ARBs, diuréticos y beta bloqueadores: La inhibición de las prostaglandinas puede disminuir el efecto de los antihipertensivos incluyendo IECAs y/o ARBs, diuréticos y beta bloqueadores. Se debe considerar esta interacción en pacientes que toman celecoxib simultáneamente con IECAs y/o ARBs, diuréticos y beta bloqueadores.

En pacientes de edad avanzada, con reducción drástica de volumen (incluyendo los pacientes bajo terapia diurética), o con función renal comprometida, la administración concomitante de AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, con inhibidores de ECA, antagonistas de la angiotensina II o diuréticos, puede resultar en el deterioro de la función renal, incluyendo posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos usualmente son reversibles. Por lo tanto, la administración concomitante de estos medicamentos se debe realizar con precaución. Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente y la necesidad clínica de monitorear la función renal debe ser evaluada al inicio del tratamiento concomitante y a partir de ese momento periódicamente.

Resultados del estudio de lisinopril: En un estudio clínico de 28 días en pacientes con hipertensión en etapa I y II controlada con lisinopril, la administración de 200 mg BID de celecoxib resultó en incrementos clínicamente no significativos en la presión sanguínea sistólica o diastólica diaria media determinada utilizando monitoreo ambulatorio de presión sanguínea por 24 horas cuando se comparó con el tratamiento con placebo. Entre los pacientes a los que se les coadministró con celecoxib 200 mg BID. 48% fueron considerados sin respuesta a lisinopril en la última visita clínica (definida ya sea como presión sanguínea diastólica >90 mmHg o presión sanguínea diastólica con un incremento >10% comparado con la línea base) comparado con 27% de pacientes a los que se les coadministró con placebo; esta diferencia fue estadísticamente significativa.

Ciclosporina: Debido a su efecto sobre las prostaglandinas renales, los AINEs podrían incrementar el riesgo de nefrotoxicidad con ciclosporina

Fluconazol y ketoconazol: La administración concomitante de fluconazol en dosis de 200 mg una vez al día resultó en un aumento de dos veces la concentración plasmática de celecoxib. Este aumento es debido a la inhibición del metabolismo de celecoxib vía CYPP-450 2C9 por fluconazol. Celecoxib debe administrarse a la dosis más baja recomendada en pacientes que reciben fluconazol, inhibidor de CYP2C9 (véase *Dosis y vía de administración*). Ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4, no muestra inhibición clínicamente importante en el metabolismo de celecoxib.

Dextrometorfano y metoprolol: La administración concomitante de celecoxib 200 mg dos veces al día resulta en un incremento de 2.6 y 1.5 veces en las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano y metoprolol (sustratos de CYP206) respectivamente. Estos incrementos se deben a la inhibición de celecoxib sobre el metabolismo de los sustratos del CYP206 vía CYP206. Por lo tanto, podría ser necesario reducir la dosis de fármacos como sustratos del CYP206 cuando se inicia el tratamiento con celecoxib o incrementarla cuando se termina el tratamiento con celecoxib. (Ver *precauciones generales*).

Diuréticos: Los estudios clínicos han demostrado que los AINEs, en algunos pacientes, pueden reducir el efecto natriurético de la furosemida y las tiazidas mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales.

Metotrexato: No se han observado interacciones de importancia farmacocinética ni clínica entre celecoxib y metotrexato en un estudio clínico

DICTAMINADOR MÉDICO
20 MAR 2018
NOMBRE:

CORPORATIVO SAMARA
Antonio Dovalí Jaime No. 70, Torre D, Piso 12 Col. Santa Fe,
Del. Álvaro Obregón, C.P. 01210 México, D.F.
T. (52+55) 1055-2600
www.siegfried.com.mx

SIEGFRIED RHEIN

Anticonceptivos orales: En un estudio de interacción, celecoxib no tuvo efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de un prototipo combinado de anticonceptivo oral (1 mg de noretindrona/0.035 mg de etinilestradiol).

Otros medicamentos: No se han observado interacciones clínicamente importantes con celecoxib y antiácidos (aluminio y magnesio), omeprazol, metotrexato, glibenclamida (gliburida), fenitoína o tolbutamida.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

Los datos no clínicos de seguridad no revelaron efectos nocivos particulares para humanos basados en estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas, mutagenicidad o carcinogenicidad. Celecoxib a dosis orales ≥150 mg/kg/día (aproximadamente dos veces la exposición en humanos a 200 mg dos veces al día medida por el ABC_{0-24}) ocasionó un aumento en la incidencia de defectos septo ventriculares. un evento raro, y alteraciones fetales, como fusión de costillas, esternebras fusionadas y deformes cuando se trataron conejos durante toda la organogénesis. Se observó un aumento dependiente de la dosis en las hernias diafragmáticas cuando se administró celecoxib a ratas a dosis orales ≥30 mg/kg/día (aproximadamente seis veces la exposición en humanos en base al ABC_{0-24} a 200 mg dos veces al día) durante toda la organogénesis. Estos efectos se esperan por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. En ratas. la exposición a celecoxib durante el desarrollo embrionario temprano, dio como resultado pérdidas pre-implantación y post-implantación, y una supervivencia embriofetal reducida.

Toxicología animal: Se observó un incremento en la incidencia de hallazgos de base de espermatocele con o sin cambios secundarios como hipospermia epididimal, así como dilatación mínima a leve de los túbulos seminíferos en la rata joven. Estos hallazgos reproductivos, aunque aparentemente estaban relacionados con el tratamiento, no se incrementaron en cuanto a incidencia ni a severidad con la dosis y pueden indicar una exacerbación de una condición espontánea. No se observaron hallazgos reproductivos similares en estudios de perros jóvenes o adultos o en ratas adultas que recibieron celecoxib. Se desconoce la significancia clínica de esta observación.

Fertilidad: En función al mecanismo de acción, el uso de AINEs, incluido el celecoxib, podría retrasar o evitar la ruptura de los folículos ováricos, lo cual se ha asociado con la infertilidad reversible en algunas mujeres. En mujeres que tienen dificultades para concebir o que son sometidas a una investigación de infertilidad, se debería considerar la discontinuación de los AINEs, incluido celecoxib.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

Vía de administración: Oral.

Dosis: Celecoxib cápsulas, a dosis de hasta 200 mg dos veces al día puede tomarse con o sin alimentos.

Como los riesgos cardiovasculares de celecoxib pueden incrementarse con relación a la dosis y duración a la exposición, debe ser usada la duración más corta posible y la dosis más baja diariamente.

Adultos:

SECRETARIA DE SALUD
COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

DICTAMINADOR MÉDICO
20 MAR 2018
NOMBRE: Dra. Mirian Sánchez Segura

SIEGFRIED RHEIN
CORPORATIVO SAMARA
Antonio Dovalí Jaime No. 70, Torre D, Piso 12 Col. Santa Fe,
Del. Álvaro Obregón, C.P. 01210 México, D.F.
T: (52+55) 1055-2600
www.siegfried.com.mx

Tratamiento sintomático de la osteoartritis (OA): La dosis recomendada de celecoxib es 200 mg administrada como dosis única o 100 mg dos veces al día.

Tratamiento sintomático de la artritis reumatoide: La dosis recomendada de celecoxib es 100 o 200 mg dos veces al día.

Tratamiento sintomático de la espondilitis anquilosante (EA): La dosis recomendada de celecoxib es 200 mg administrada como dosis única o 100 mg dos veces al día. Algunos pacientes quizá se beneficien con una dosis total diaria de 400 mg.

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

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 rj□sano en el primer □ia. En el segundo y tercer día, la dosis recomendada es de 200 mg dos veces al día (cada 12 h). La presentación para este tratamiento contiene 1 cápsula de 400 mg y 5 capsulas de 200 mg (ver *Presentaciones*).

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.

Metabolizadores deficientes dependientes de la enzima CYP2C9: Se debe tener precaución cuando se administre celecoxib a pacientes con certeza o sospecha de metabolismo deficiente dependientes de la enzima CYP2C9, según su historia médica/experiencia con otros sustratos de CYP2C9. Considere iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis recomendada (ver *Interacciones medicamentosas y de otro género* y *Farmacocinética y Farmacodinamia: Metabolismo*).

Pacientes ancianos: Generalmente no es necesario ajustar la dosis. Sin embargo, en pacientes de edad avanzada con peso menor a 50 kg se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja recomendada. 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 dosis más baja. Los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C) no han sido estudiados (ver *Precauciones generales: efectos hepáticos*).

<u>Método de administración</u>:

Para pacientes que tienen dificultad para tragar las capsulas. el contenido de una capsula de celecoxib se puede agregar a puré de manzana, papilla de arroz (avena de arroz), yogur 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, yogur 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 yogur 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.

COMISION FEDERAL PARA LA PROTEC. CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTOR

tesis DICTAMINADOR MÉDICO
20 MAR 2013
NOMBRE:

CORPORATIVO SAMARA
Antonio Dovalí Jaime No. 70, Torre D, Piso 12 Col. Santa Fe,
Del. Álvaro Obregón, C.P. 01210 México, D.F.
T. (52+55) 1056-2600
www.siegfried.com.mx

SIEGFRIED RHEIN

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 *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 *Precauciones generales: efectos renales*).

Co-administración con fluconazol: Celecoxib debe introducirse a la dosis más baja recomendada en pacientes que reciben fluconazol, un inhibidor de CYP2C9. Se aconseja precaución cuando se coadministra celecoxib con otros inhibidores de CYP2C9 (ver *Interacciones medicamentosas y de otro género*).

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL.

La experiencia clínica con sobredosis es limitada. Se han administrado dosis únicas de hasta 1200 mg y dosis múltiples de hasta 1200 mg dos veces al día, en sujetos sanos sin que se presentaran acontecimientos adversos clínicamente significativos. Cuando haya sospecha de sobredosis, se deberá proporcionar atención médica de soporte adecuada. Es poco probable que la diálisis sea un método eficaz para eliminar el fármaco debido al alto porcentaje de unión a proteínas del fármaco.

13. PRESENTACIONES.

Caja con frasco con 20 cápsulas de 100 mg.
Caja con frasco con 10, 20 o 30 cápsulas de 200 mg.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN.

Literatura exclusiva para médicos.
No se deje al alcance de los niños
Su venta requiere receta médica.
Contiene un desecante NO INGERIBLE, consérvese dentro del envase.
No se use durante en el embarazo y la lactancia, ni en menores de 18 años.
En caso de presentar alguna reacción adversa al medicamento, favor de reportarla a los correos: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y farmacovigilancia@siegfried.com.mx o al teléfono 01-800-800-22-55.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.

SIEGFRIED RHEIN, S.A. DE C.V.
Calle 2 No. 30, Fracc. Industrial Benito Juárez,
C.P. 76120, Querétaro, Querétaro, México

16. NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO.

Reg. No. 357M2017 SSA IV

tesis DICTAMINADOR QUÍMICO
20 MAR 2018
QFB. Alejandro Perdomo Hernández
NOMBRE:

ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
SECRETARIA DE SALUD
COMISION FEDERAL PARA LA PROTEC. CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

tesis DICTAMINADOR MÉDICO
20 MAR 2018
Dra. Miriam Sánchez Segura
NOMBRE:

SIEGFRIED RHEIN
CORPORATIVO SAMARA
Antonio Dovalí Jaime No. 70, Torre D, Piso 12 Col. Santa Fe,
Del. Álvaro Obregón, C.P. 01210 México, D.F.
T: (52+55) 1055-2600
www.siegfried.com.mx