

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA 400/200 FEM CÁPSULAS**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELEBRA FEM

(Celecoxib)

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

CELEBRA FEM

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de 200 mg contiene 200 mg de celecoxib.

Cada cápsula de 400 mg contiene 400 mg de celecoxib.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de gelatina dura para uso oral.

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la dismenorrea primaria.

4.2. Posología y método de administración

La dosis recomendada es de una cápsula de 400 mg, inicialmente (dosis de inicio o carga), seguida a las 12 horas por una dosis adicional de una cápsula de 200 mg, si se necesita en el primer día. En días subsecuentes, la dosis recomendada es de una cápsula de 200 mg dos veces al día. Se recomienda que el tratamiento no exceda los 3 días.

Debido a que los riesgos cardiovasculares de celecoxib pueden aumentar con la dosis y la duración de la exposición, se deberá usar la duración más corta posible y la dosis diaria efectiva más baja

Adultos mayores: Generalmente no es necesario hacer un ajuste en la dosis. Sin embargo, para los pacientes mayores con un peso menor a 50 kg, se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis recomendada más baja.

Para los pacientes con dificultad para deglutir las cápsulas, el contenido de una cápsula de celecoxib puede añadirse a una papilla de manzana, papilla de arroz, o a yogurt o a una

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA 400/200 FEM CÁPSULAS**

papilla de plátano. Para hacer ésto, es necesario vaciar con cuidado el contenido completo de la cápsula en una cucharadita de papilla de manzana, papilla de arroz, yogurt o plátano molido frío o a temperatura ambiente y debe ingerirse de inmediato con agua. El contenido de la cápsula mezclado con papilla de manzana, papilla de arroz o yogurt es estable hasta por 6 horas en refrigeración (2-8° C/ 35-45° F) <75>. El contenido de la cápsula mezclado en la papilla de plátano no debe refrigerarse y debe ingerirse de inmediato.

Insuficiencia hepática: No es necesario hacer un ajuste a la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A. Los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C) no han sido estudiados (Ver la Sección 4.4; *Efectos hepáticos*).

Insuficiencia renal: Se dispone de información limitada en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, por lo que estos pacientes deben ser tratados con precaución. No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal severa. (Ver la Sección 4.4; *Efectos renales*).

Niños: No está indicado el uso de celecoxib en niños.

Metabolizadores lentos: Dosis de 400 mg dos veces al día, en metabolizadores lentos por el citocromo CYP2C9 pueden resultar en la exposición a dosis de celecoxib que son más altas que esas para las cuales la seguridad ha sido estudiada a riesgo de presentar reacciones adversas dosis-dependientes, se debe de considerar el uso de la mitad de dosis recomendada.

Coadministración con fluconazol: Celecoxib debe iniciarse con la dosis menor recomendada en pacientes que estén recibiendo fluconazol, un inhibidor del CYP2C9. Se recomienda tener precaución al coadministrar celecoxib con otros inhibidores del CYP2C9. (Ver la Sección 4.5.)

4.3. Contraindicaciones

Celecoxib está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a celecoxib o a cualquier otro ingrediente del producto;
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a las sulfonamidas u otros AINEs;
- Pacientes que han presentado asma, urticaria o reacciones tipo alérgicas después de tomar ácido acetilsalicílico (aspirina) o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo otros inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).
- Tratamiento del dolor peri-quirúrgico en la cirugía de injerto de bypass arterial coronario<46>. (Ver la Sección 4.4.)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA 400/200 FEM CÁPSULAS**

- El uso de estos medicamentos está contraindicado en pacientes que padezcan enfermedad isquémica cardíaca, hayan presentado un accidente isquémico cerebral o tengan insuficiencia cardíaca de grado II a IV.
- Ulceración péptica activa o hemorragia gastrointestinal.
- En el embarazo y en mujeres con potencial para concebir, salvo que utilicen un método efectivo de contracepción. Se ha demostrado que celecoxib causa malformaciones en especies animales. El riesgo potencial en humanos durante el embarazo es desconocido, pero no puede excluirse.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Disfunción hepática grave (albúmina sérica < 25 g/L o Child-Pugh ≥ 10).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso*Efectos cardiovasculares:*

Eventos trombóticos cardiovasculares: Celecoxib puede provocar un mayor riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares, infarto del miocardio y accidente vascular cerebral, que pueden ser fatales. Todos los AINEs pueden tener un riesgo similar. El riesgo puede incrementarse con la dosis, la duración de uso y los factores de riesgo cardiovascular basales [75]. Los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida pueden estar en mayor riesgo. Al prescribir estos fármacos, los médicos deben tener especial precaución si los pacientes presentan factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus, si son fumadores o presentan enfermedad arterial periférica. Para minimizar el riesgo potencial de un accidente cardiovascular adverso en pacientes tratados con celecoxib, se deberá utilizar la dosis mínima efectiva con la que se obtengan efectos beneficiosos y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Los médicos y los pacientes deben permanecer alertas en cuanto al desarrollo de dichos eventos, inclusive en ausencia de síntomas cardiovasculares previos. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y/o síntomas de toxicidad cardiovascular seria y los pasos a tomar si esta ocurre (45). (Ver la Sección 5.1 Propiedades Farmacodinámicas).

La necesidad de continuar el tratamiento debe ser evaluada periódicamente.

Dos grandes estudios clínicos, controlados de otro AINE selectivo de la COX-2 para el tratamiento del dolor en los primeros 10-14 días posteriores a una cirugía CABG, encontraron una mayor incidencia de infarto del miocardio y de accidente vascular cerebral (46). (Ver la Sección 4.3.)

Celecoxib no es un sustituto del ácido acetilsalicílico para profilaxis de las enfermedades tromboembólicas cardiovasculares debido a la ausencia de un efecto en la función

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA 400/200 FEM CÁPSULAS**

plaquetaria. En virtud de que celecoxib no inhibe la agregación plaquetaria, no se deben discontinuar los tratamientos antiplaquetarios (por ejemplo, ácido acetilsalicílico) <45>.

Hipertensión: Al igual que con todos los AINEs, celecoxib puede provocar el inicio de hipertensión o empeorar la hipertensión preexistente; cualquiera de los dos casos puede contribuir a una mayor incidencia de accidentes cardiovasculares. Los AINEs, incluyendo celecoxib, deben usarse con precaución en pacientes con hipertensión. Debe vigilarse la presión arterial muy de cerca al iniciar y durante el curso del tratamiento con celecoxib [54,55].

Retención de fluidos y edema: Al igual que con otros medicamentos que se sabe inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de fluidos y edema en algunos pacientes que toman celecoxib. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva preexistente o con hipertensión deben vigilarse muy de cerca. Celecoxib debe usarse con precaución en pacientes con una función cardíaca comprometida, edema preexistente u otras condiciones que predispongan a, o que se empeoran por, retención de fluidos, incluyendo aquellos que toman diuréticos o que de otra manera están en riesgo de hipovolemia.

Efectos gastrointestinales (GI)

En pacientes tratados con celecoxib han ocurrido perforaciones del tracto gastrointestinal (GI) superior, úlceras o sangrado. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar este tipo de complicaciones GI con los AINEs son los adultos mayores, pacientes con enfermedad cardiovascular, pacientes que utilizan ácido acetilsalicílico concomitantemente, o los pacientes con historia previa, o activa, de enfermedad, como úlcera o sangrado GI o condiciones inflamatorias. La mayoría de los reportes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales han sido en personas de edad avanzada o en pacientes debilitados<7>.

El uso concomitante con Ácido Acetilsalicílico incluso a dosis bajas aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Efectos renales

Los AINEs, incluyendo celecoxib, pueden causar toxicidad renal<54>. Los estudios clínicos con celecoxib han demostrado efectos renales similares a los observados con AINEs comparadores<56,73>. Los pacientes en mayor riesgo de desarrollar toxicidad renal son aquellos con una función renal alterada, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática y las personas de edad avanzada. Estos pacientes deben vigilarse cuidadosamente mientras reciben tratamiento con celecoxib<54>.

Se deben tener precauciones al iniciar un tratamiento en pacientes con deshidratación. Se recomienda, en primer lugar, rehidratar al paciente y luego comenzar con el tratamiento con celecoxib.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA 400/200 FEM CÁPSULAS**

Enfermedad renal avanzada

La función renal debe vigilarse estrechamente en pacientes con enfermedad renal avanzada que reciben celecoxib<9>. (Ver la Sección 4.2.)

Reacciones anafilactoides

Al igual que con los AINEs en general, se han reportado reacciones anafilactoides en pacientes expuestos a celecoxib (Ver la Sección 4.3.)

Reacciones cutáneas serias

Muy rara vez se han reportado reacciones cutáneas serias, algunas de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de celecoxib. Los pacientes parecen estar en mayor riesgo de desarrollar estos eventos tempranamente durante el tratamiento: en la mayoría de los casos, el evento inicia en el primer mes de tratamiento. Celecoxib debe suspenderse a la primera aparición de exantema cutáneo, lesiones mucosales o de cualquier otro signo de hipersensibilidad<47>

Efectos hepáticos

No se han evaluado los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C). No se recomienda el uso de celecoxib en pacientes con insuficiencia hepática severa. Celecoxib debe usarse con precaución al tratar pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) y se debe iniciar con la dosis menor recomendada<10>. (Ver la Sección 4.2.)

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 celecoxib<75>. Entre los casos en los que se notificó cuándo se inició la reacción adversa, la mayoría de las reacciones hepáticas graves se desarrollaron en el primer mes tras el inicio del tratamiento con celecoxib.

Los pacientes con síntomas y/o signos de disfunción hepática o en quienes se reporten pruebas anormales de la función hepática, deben vigilarse estrechamente en cuanto a alguna evidencia del desarrollo de una reacción hepática más severa al estar bajo tratamiento con celecoxib<10>.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA 400/200 FEM CÁPSULAS**

Uso con warfarina o agentes similares

En pacientes bajo tratamiento concurrente con warfarina o agentes similares, se han reportado eventos serios de sangrado, algunos de ellos fatales<20>. Debido a que se han reportado incrementos en el tiempo de protrombina (INR), se debe vigilar la actividad anticoagulante después de iniciar el tratamiento con celecoxib o de cambiar la dosis<8>.

General

Al reducir la inflamación, celecoxib puede reducir la utilidad de los signos diagnósticos, como fiebre, para detectar infecciones<11>.

Se debe evitar el uso concomitante de celecoxib y de un AINE que no sea aspirina<53,54>.

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

El metabolismo de celecoxib es mediado predominantemente a través del citocromo P450 (CYP) 2C9 en el hígado<22,23>. En los pacientes de quienes se sabe o se sospecha que son metabolizadores lentos del CYP2C9, de acuerdo a los antecedentes/experiencia previa con otros sustratos del CYP2C9, se debe administrar celecoxib con precaución ya que pueden tener niveles plasmáticos anormalmente altos debido a un clearance metabólico reducido. Es importante considerar el iniciar el tratamiento con la mitad de la menor dosis recomendada <54>. (Ver las Secciones 4.2. y 5.2; Metabolismo)

Estudios *in vitro* indican que celecoxib, aunque no es un sustrato, es un inhibidor del CYP2D6<24>. Por lo tanto, existe el potencial de una interacción medicamentosa *in vivo* con medicamentos que son metabolizados por el CYP2D6.

Medicamento específico

Interacción de celecoxib con warfarina o agentes similares: (Ver la Sección 4.4; *Uso con warfarina o agentes similares*).

Litio: En sujetos sanos, los niveles plasmáticos de litio aumentaron aproximadamente 17% en pacientes que recibieron litio junto con celecoxib<31>. Los pacientes bajo tratamiento con litio deben ser estrechamente vigilados cuando se inicie o se suspenda el tratamiento con celecoxib.

Aspirina: Celecoxib no interfiere con el efecto antiplaquetario de la aspirina a dosis baja<36>. (Ver la Sección 4.4; *Efectos gastrointestinales (GI)*). Debido a su falta de efectos plaquetarios, celecoxib no es un sustituto de la aspirina en el tratamiento profiláctico de la enfermedad cardiovascular.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA 400/200 FEM CÁPSULAS**

Antagonistas de la angiotensina II e inhibidores de la ECA: La inhibición de las prostaglandinas puede disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) <27> y/o de las antagonistas de la angiotensina II <54,57>. Debe considerarse esta interacción en los pacientes que toman celecoxib de manera concomitante con antagonistas de la angiotensina II y/o inhibidores de la ECA. Sin embargo, un estudio clínico con lisinopril no demostró una interacción farmacodinámica significativa con respecto a la presión arterial <26>.

La administración simultánea de AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de COX-2, junto con inhibidores de ECA en pacientes de edad avanzada, con función renal reducida (incluso aquellos que se encuentran bajo tratamiento con diuréticos) o con función renal comprometida, puede provocarles deterioro de la función renal, incluso posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos suelen ser reversibles <80>.

Fluconazol y ketoconazol: La administración concomitante de fluconazol, a dosis de 200 mg una vez al día, provocó un incremento del doble en la concentración plasmática de celecoxib. Este incremento se debe a la inhibición, por parte de fluconazol, del metabolismo de celecoxib a través del CYP450 2C9. La administración de celecoxib debe iniciarse con la menor dosis recomendada en pacientes que están recibiendo el inhibidor del CYP2C9, fluconazol <25> (Ver la Sección 4.2.). Ketoconazol, un inhibidor del CYP3A4, no demostró una inhibición clínicamente relevante en el metabolismo de celecoxib.

Diuréticos: Estudios clínicos han demostrado que los AINEs, en algunos pacientes, pueden reducir el efecto natriurético de la furosemida y de las tiazidas mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandina renal.

Anticonceptivos orales: En un estudio de interacción, celecoxib no tuvo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de una combinación prototipo de anticonceptivos orales (1 mg de noretindrona/0.035 mg de etinilestradiol) <28>.

Otros medicamentos: No se han observado interacciones clínicamente importantes con celecoxib y antiácidos (aluminio y magnesio) <30>, omeprazol <29>, metotrexato <35>, glibenclamida (gliburida) <32>, fenitoína <33> o tolbutamida <34>.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Con base en el mecanismo de acción, el consumo de AINEs, incluido el celecoxib <84>, podría retrasar o impedir la ruptura de los folículos ováricos, lo cual se ha asociado con infertilidad reversible en algunas mujeres. En las mujeres que tienen dificultades para concebir o que están en tratamiento por infertilidad, se debe considerar la interrupción de los AINEs, incluido el celecoxib <81>.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA 400/200 FEM CÁPSULAS**

Embarazo

No existen estudios en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (Ver la Sección 5.3.). Se desconoce la relevancia de estos datos en humanos.

Celecoxib, al igual que otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede provocar inercia uterina y el cierre prematuro del conducto arterioso y debe evitarse durante el último trimestre del embarazo.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría tener un efecto negativo sobre el embarazo. Los datos obtenidos en estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo luego del uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en la primera etapa del embarazo. En animales, se ha demostrado que la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas puede tener como resultado mayores pérdidas previas y posteriores a la implantación⁸².

Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con celecoxib, debe interrumpirse dicho tratamiento.

Lactancia

Estudios en ratas demuestran que celecoxib se excreta en la leche materna a concentraciones similares a las observadas en plasma. Se ha demostrado que, con la administración de celecoxib a mujeres lactando, hay una transferencia muy baja de celecoxib a la leche materna^{40,54,58,59,60}. Debido al potencial de reacciones adversas en los lactantes por el celecoxib, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o el medicamento, considerando el beneficio esperado del medicamento para la madre¹⁴.

4.7. Efectos en la capacidad de manejar y usar maquinaria

Los pacientes que experimenten mareo, vértigo o somnolencia mientras estén tomando celecoxib deben abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

4.8. Efectos indeseablesEstudios clínicos

1) Se reportaron las reacciones adversas, mencionadas en la Tabla 1, con una tasa de incidencia mayor al 0,01% y mayor a la reportada para placebo durante 12 estudios clínicos placebo controlado y/o medicamento activo con una duración hasta de 12 semanas a dosis diarias desde 100 mg hasta 800 mg en adultos^{15,16}. Las reacciones adversas se mencionan por clase de sistemas/órganos y están clasificadas por frecuencia. Las frecuencias son: común ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), poco común ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), raro ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA 400/200 FEM CÁPSULAS**

Tabla 1. Reacciones adversas de los 12 estudios clínicos controlados con placebo y/o medicamento activo con una duración hasta de 12 semanas y dosis diarias de 100 mg - 800 mg en adultos

Clase de sistema/órgano Frecuencia	Reacción medicamentosa adversa
Infecciones e infestaciones	
Común	Bronquitis, faringitis, rinitis, sinusitis, infección de vías respiratorias superiores, infección de vías urinarias
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco común	Anemia, trombocitopenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmune	
Común	Alergia agravada
Trastornos psiquiátricos	
Común	Insomnio
Poco común	Ansiedad, depresión, cansancio
Raro	Confusión
Trastornos del sistema nervioso	
Común	Mareo, hipertonia
Poco común	Somnolencia, parestesia, infarto cerebral
Raro	Ataxia, trastornos del gusto
Trastornos oculares	
Poco común	Visión borrosa
Trastornos del oído y laberinto	
Poco común	Tinnitus, hipoacusia
Trastornos cardiacos	
Poco común	Arritmia, palpitación, taquicardia
Raro	Insuficiencia cardiaca congestiva
Trastornos vasculares	
Poco común	Hipertensión agravada, enrojecimiento, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Común	Tos, rinitis, faringitis, disnea
Trastornos gastrointestinales	
Común	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, trastorno dental
Poco común	Vómito, estreñimiento, eructos, gastritis, estomatitis, inflamación gastrointestinal
Raro	Úlcera gástrica, úlcera duodenal, ulceración esofágica, perforación intestinal, pancreatitis

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA 400/200 FEM CÁPSULAS**

Tabla 1. Reacciones adversas de los 12 estudios clínicos controlados con placebo y/o medicamento activo con una duración hasta de 12 semanas y dosis diarias de 100 mg - 800 mg en adultos

Clase de sistema/órgano Frecuencia	Reacción medicamentosa adversa
Trastornos hepatobiliares	
Raro	Elevación de las enzimas hepáticas
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	
Común	Prurito, exantema
Poco común	Alopecia, equimosis, urticaria
Raro	Angioedema, erupción bulosa
Trastornos generales y condiciones en el Sitio de administración	
Común	Síntomas tipo resfriado, edema periférico
Poco común	Edema facial<83>.
Lesión, envenenamiento y condiciones de procedimientos	
Común [17]	Lesión accidental

Experiencia posterior a la comercialización

Entre las reacciones adversas que se reportaron en la experiencia posterior a la comercialización incluyen las siguientes<18,19,20,21> :

Trastornos del sistema inmune: anafilaxia.

Trastornos psiquiátricos: alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso: ageusia<43>, anosmia<43>, meningitis aséptica<42>.

Trastornos oculares: Conjuntivitis <75>.

Trastornos vasculares: vasculitis, hemorragia cerebral <75>.

Trastornos gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares: hepatitis, insuficiencia hepática<41>, hepatitis fulminante, necrosis hepática<75> (Ver la Sección 4.4; *Efectos hepáticos*), colestasis, hepatitis colestásica, ictericia<93, 94, 95, 96>.

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal aguda (Ver la Sección 4.4; *Efectos renales*), nefritis intersticial<44>, síndrome nefrótico, <85, 86, 87, 88, 89>, hiponatremia <75>.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA 400/200 FEM CÁPSULAS**

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: reacción de fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica<47>, erupción con eosinofilia y síntomas sistémicos causados por medicamentos (DRESS o síndrome de hipersensibilidad)<80>, pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP) <90, 91, 92>.

Trastornos del sistema reproductor y de la mama: trastorno menstrual<43>, disminución de la fertilidad en la mujer (Ver la Sección 4.6; Fertilidad, embarazo y lactancia) <84>.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: embolia pulmonar<77>.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: dolor del pecho<77,78>.

4.9. Sobredosis

La experiencia clínica en sobredosis es limitada. Se han administrado dosis únicas hasta de 1200 mg y dosis múltiples hasta de 1200 mg dos veces a sujetos sanos sin que se presentaran efectos adversos clínicamente significativos<37>. En el caso de sospecha de una sobredosis, se deben proporcionar cuidados médicos de soporte apropiados. Es poco probable que la diálisis sea un método efectivo para eliminar el medicamento debido a la elevada fijación a proteínas del medicamento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: M01AH Coxibs

El mecanismo de acción de celecoxib es mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandina, principalmente la inhibición de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). A concentraciones terapéuticas en humanos, celecoxib no inhibe a la ciclooxigenasa 1 (COX-1). La COX-2 es inducida en respuesta a estímulos inflamatorios. Ésto provoca la síntesis y la acumulación de prostanoides inflamatorios, en particular la prostaglandina E2, causando inflamación, edema y dolor. Celecoxib actúa como un agente antiinflamatorio, analgésico y antipirético en modelos animales al bloquear la producción de prostanoides inflamatorios mediante la inhibición de la COX-2. En modelos animales de tumor en el colon, celecoxib redujo la incidencia y la multiplicidad de los tumores.

Estudios *in vivo* y *ex vivo* demuestran que celecoxib tiene una muy baja afinidad por la enzima ciclooxigenasa 1 (CPX-1) que se expresa constitutivamente. Por lo tanto, a dosis terapéuticas, celecoxib no tiene un efecto en los prostanoides sintetizados a través de la activación de la COX-1, por lo tanto, no interfiere con los procesos fisiológicos normales relacionados con la COX-1 en los tejidos, en particular el estómago, el intestino y las plaquetas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA 400/200 FEM CÁPSULAS**

*Estudios clínicos**Información adicional sobre estudios clínicos**Estudios endoscópicos*

Se realizaron evaluaciones endoscópicas programadas del tracto GI superior en más de 4500 pacientes con artritis que se incluyeron en cinco estudios controlados, aleatorios de 12-24 semanas usando comparadores activos, dos de los cuales también incluyeron controles con placebo. No hubo una relación consistente entre la incidencia de úlceras gastroduodenales y la dosis de celecoxib en el rango estudiado.

La Tabla 2 resume la incidencia de úlceras endoscópicas en dos estudios de 12 semanas que incluyeron pacientes en quienes las endoscopías basales no revelaron úlceras.

Tabla 2

Incidencia de úlceras gastroduodenales de estudios endoscópicos en pacientes con OA y AR

	Estudios de 3 meses	
	Estudio 1 (n = 1108)	Estudio 2 (n= 1049)
Placebo	2,3% (5/217)	2,0% (4/200)
Celecoxib 50 mg dos veces al día	3,4% (8/233)	---
Celecoxib 100 mg dos veces al día	3,1% (7/227)	4,0% (9/223)
Celecoxib 200 mg dos veces al día	5,9% (13/221)	2,7% (6/219)
Celecoxib 400 mg dos veces al día	---	4,1% (8/197)
Naproxeno 500 mg dos veces al día	16,2% (34/210)*	17,6% (37/210)*

*p≤0.05 vs todos los demás tratamientos

La Tabla 3 resume los datos de dos estudios de 12 semanas en los que se incluyeron pacientes en quienes las endoscopías basales no revelaron la presencia de úlceras. Los pacientes se sometieron a una endoscopia cada 4 semanas para proporcionar información sobre el riesgo de desarrollar úlceras con el tiempo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA 400/200 FEM CÁPSULAS**

Tabla 3

Incidencia de úlceras gastroduodenales de estudios de 3 meses con endoscopia seriada en pacientes con OA y AR

	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Final
Estudio 3 (n=523)				
CELECOXIB	4,0%	2,2%	1,5%	7,5%
200 mg dos veces al día	(10/252)*	(5/227)*	(3/196)*	(20/266)*
Naproxeno	19,0%	14,2%	9,9%	34,6%
500 mg dos veces al día	(47/247)	(26/182)	(14/141)	(89/257)
Estudio 4 (n=1062)				
CELECOXIB	3,9%	2,4%	1,8%	7,0%
200 mg dos veces al día	(13/337) †	(7/296) †	(5/274) †	(25/356) †
Diclofenaco	5,1%	3,3%	2,9%	9,7%
75 mg dos veces al día	(18/350)	(10/306)	(8/278)	(36/372)
Ibuprofeno	13,0%	6,2%	9,6%	23,3%
800 mg tres veces al día	(42/323)	(15/241)	(21/219)	(78/334)

*p ≤0.05 celecoxib vs naproxeno con base en análisis a intervalos y acumulativos

† p≤0.05 celecoxib vs ibuprofeno con base en análisis a intervalos y acumulativos

Se realizó un estudio aleatorio y doble ciego de 6 meses en 430 pacientes con AR en el que se realizó un examen endoscópico a los 6 meses.

La incidencia de úlceras endoscópicas en pacientes que recibieron celecoxib 200 mg dos veces al día fue del 4% vs. 15% en pacientes a quienes se les administró diclofenaco SR 75 mg dos veces al día (p<0,001).

En 4 de los 5 estudios endoscópicos, cerca del 11% de los pacientes (440/4.000) estaban tomando aspirina (≤325 mg/día). En los grupos de celecoxib, la tasa de úlcera endoscópica pareció ser mayor en los usuarios de aspirina que en los no usuarios. No obstante, la tasa

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA 400/200 FEM CÁPSULAS**

mayor de úlceras en estos usuarios de aspirina fue menor que las tasas de úlceras endoscópicas observadas en los grupos con un comparador activo, con o sin aspirina.

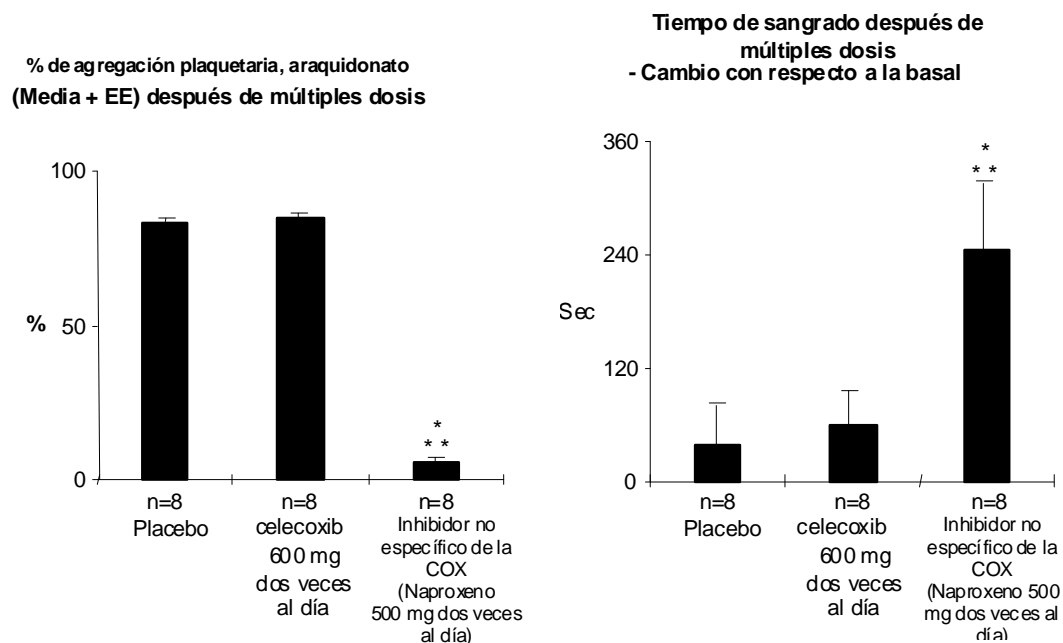
No se ha establecido la correlación entre los hallazgos de los estudios endoscópicos y la incidencia relativa de los eventos del tracto GI superior serios clínicamente significativos. Se ha observado sangrado serio del tracto GI superior clínicamente significativo en pacientes a quienes se les administra celecoxib en estudios controlados y abiertos, aunque no muy frecuentemente (Ver la Sección 4.4 *Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso, Efectos gastrointestinales (GI)*).

Función plaquetaria

En voluntarios sanos, celecoxib a dosis terapéuticas y a dosis múltiples de 600 mg dos veces al día (tres veces la dosis más alta recomendada), no tuvo efecto alguno en la agregación plaquetaria ni en el tiempo de sangrado en comparación con placebo. Los controles activos (inhibidores no específicos de la COX) todos redujeron de manera significativa la agregación plaquetaria y prolongaron el tiempo de sangrado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CELEBRA 400/200 FEM CÁPSULAS

Figura 1. Efecto de una dosis alta de celecoxib (600 mg bd) sobre la agregación plaquetaria y en el tiempo de sangrado, en individuos sanos.



*Significativamente diferente de placebo; $p < 0,05$

** Significativamente diferente de celecoxib; $p < 0,05$

Estudio a largo plazo de Prevención Antiinflamatoria en la Enfermedad de Alzheimer (ADAPT, por sus siglas en inglés) – seguridad cardiovascular

Los datos de otro estudio a largo plazo, el estudio ADAPT, no mostraron un riesgo cardiovascular significativamente mayor con celecoxib 400 mg una vez al día y 200 mg dos veces al día en comparación con placebo. El riesgo relativo, en comparación con placebo, para un punto final compuesto similar (muerte CV, IM, accidente vascular cerebral) fue del 1,14 (IC 95% 0,61 – 2,12) con celecoxib 200 mg dos veces al día <76>

Seguridad cardiovascular Metaanálisis de estudios de uso crónico <74>

No se ha llevado a cabo ningún estudio clínico, controlado a largo plazo, diseñado específicamente para evaluar la seguridad CV de la administración crónica de celecoxib. No obstante, se realizó un metaanálisis <74> de datos de seguridad (eventos adversos serios adjudicados, reportados por el investigador) de 39 estudios clínicos con celecoxib terminados con una duración de hasta 65 semanas de duración, representando a 41.077 pacientes (23.030 (56,1 %) pacientes expuestos a dosis diarias totales (DDT) de celecoxib de 200-800 mg, 13.990 (34,1%) pacientes expuestos a AINEs y 4.057 (9,9 %) pacientes expuestos a placebo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA 400/200 FEM CÁPSULAS**

En este análisis, la tasa de eventos adjudicados para el punto final compuesto de muerte CV, infarto del miocardio no fatal y accidente vascular cerebral no fatal fue similar entre el tratamiento con celecoxib (N = 19.773; 0,96 eventos/100 pacientes-año) y con un AINE no selectivo (N = 13.990; 1,12 eventos/100 pacientes-año) (RR = 0,90, IC 95% 0,60 – 1,33). Este patrón de efecto se mantuvo con o sin el uso de ASA (≤ 325 mg). La tasa de eventos adjudicados de infarto del miocardio no fatal tendió a ser mayor (RR = 1,76, IC 95% 0,93 – 3,35); no obstante, la tasa de accidente vasculares cerebrales no fatales tendió a ser menor (RR = 0,51, IC 95% 0,23 – 1,10), y la tasa de muerte cardiovascular fue comparable (RR = 0,57, IC 95% 0,28 – 1,14) para celecoxib en comparación con AINEs no selectivos combinados.

En este análisis, la tasa de eventos adjudicados para el punto final compuesto de muerte CV, infarto del miocardio no fatal y accidente vascular cerebral no fatal fue de 1.42/100 pacientes-año para el tratamiento con celecoxib (N = 7.462) y de 0,20 pacientes-año para placebo (N = 4.057) (RR = 1,11, IC 95% 0,47 – 2,67). Este patrón de efecto se mantuvo con o sin el uso de ASA (≤ 325 mg). La incidencia de infarto del miocardio no fatal tendió a ser mayor (RR = 1,56, IC 95% 0,21 – 11,90), al igual que la incidencia de muerte cardiovascular (RR = 1,26, IC 95% 0,33 – 4,77), y la de accidente vascular cerebral no fatal fue similar (RR = 0,80, IC 95% 0,19 – 3,31) con celecoxib en comparación con placebo.

Seguridad cardiovascular

Se evaluaron los resultados de seguridad cardiovascular en el estudio CLASS (anteriormente se describió el estudio). Las tasas acumulativas de Kaplan-Meier para los eventos adversos tromboembólicos cardiovasculares serios reportados por el investigador (incluyendo IM, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, angina inestable, ataques isquémicos transitorios y accidentes cerebrovasculares isquémicos) no demostraron diferencias entre los grupos de tratamiento de celecoxib, diclofenaco o ibuprofeno. Las tasas acumulativas en todos los pacientes a los nueve meses para celecoxib, diclofenaco e ibuprofeno fueron del 1,2%, 1,4%, y 1,1%, respectivamente. Las tasas acumulativas en los no usuarios de ASA a los nueve meses en cada uno de los tres grupos de tratamiento fueron menores al 1%. Las tasas acumulativas de infarto del miocardio en no usuarios de ASA a los nueve meses en cada uno de los tres grupos de tratamiento fueron menores al 0,2%. No hubo un grupo de placebo en el estudio CLASS, lo que limita la capacidad para determinar si los tres medicamentos evaluados no tuvieron un mayor riesgo de accidente CV o si todos incrementaron el riesgo a un grado similar <50>

5.2. Propiedades farmacocinéticas*Absorción*

Se ha evaluado la farmacocinética de celecoxib en alrededor de 1.500 personas. Cuando se administra en ayuno, celecoxib se absorbe bien, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas después de aproximadamente 2-3 horas. La biodisponibilidad oral de las cápsulas

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA 400/200 FEM CÁPSULAS**

es casi del 99% en relación a la administración en suspensión (forma de administración oral óptimamente disponible). En ayuno, tanto los niveles plasmáticos máximos ($C_{m\acute{a}x}$) como el área bajo la curva (ABC) son aproximadamente proporcionales a la dosis hasta 200 mg dos veces al día; a dosis mayores, se observan incrementos menos que proporcionales en la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas, que es independiente de la concentración, es alrededor del 97% a concentraciones plasmáticas terapéuticas y celecoxib no se une preferencialmente a los eritrocitos en la sangre.

Efectos del alimento

La administración con alimento (alimento alto en grasa) retrasa la absorción de celecoxib, dando como resultado un $T_{m\acute{a}x}$ de cerca de 4 horas y un incremento en la biodisponibilidad de alrededor del 20% (Ver la Sección 4.2).

En voluntarios adultos 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 papilla de manzana. No se observaron alteraciones significativas en la $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$ o $T_{1/2}$ después de la administración del contenido de la cápsula en papilla de manzana <75>.

Metabolismo

El metabolismo de celecoxib es mediado principalmente a través del citocromo P450 2C9. Se han identificado tres metabolitos, inactivos como inhibidores de la COX-1 ó COX-2, en el plasma humano, es decir, un alcohol primario, el correspondiente ácido carboxílico y su conjugado glucurónido.

La actividad del citocromo P450 2C9 se reduce en personas con polimorfismos genéticos que provocan una actividad enzimática reducida, como aquellos homocigóticos para polimorfismos asociados con el CYP2C9*3.

En un estudio farmacocinético de celecoxib 200 mg administrado una vez al día a voluntarios sanos cuyos genotipos fueron identificados como CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 o CYP2C9*3/*3, las medianas de la $C_{m\acute{a}x}$ y del AUC 0-24 de celecoxib en el día 7 fueron aproximadamente cuatro veces superiores y siete veces superiores, respectivamente, en los sujetos con genotipo CYP2C9*3/*3 en comparación con los de otros genotipos<68>. En tres estudios separados de dosis única, que involucraban un total de cinco sujetos con genotipo CYP2C9*3/*3, la AUC 0-24 de la dosis única aumentó aproximadamente tres veces, en comparación con los metabolizadores normales. <69,70,71> Se estima que la frecuencia del genotipo homocigótico *3/*3 es 0,3-1,0% entre los distintos grupos étnicos<72>.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA 400/200 FEM CÁPSULAS**

A los pacientes en quienes se sabe o se sospecha que son metabolizadores pobres del CYP2C9, de acuerdo a sus antecedentes/experiencia previa con otros sustratos del CYP2C9, se les debe administrar celecoxib con precaución. Considere iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis menor recomendada [54]. (Ver las Secciones 4.2. y 4.5.).

Excreción

La eliminación de celecoxib es, en su mayoría, a través de metabolismo hepático, excretándose menos del 1% de la dosis inalterada en la orina. Después de la administración múltiple, la vida media de eliminación es de 8-12 horas y la tasa de depuración es de alrededor de 500 mL/min. Con la administración múltiple, las concentraciones plasmáticas en estado estable se alcanzan después del día 5. La variabilidad intersujetos en los principales parámetros farmacocinéticos (ABC, $C_{m\acute{a}x}$, vida media de eliminación) es de alrededor del 30%. El volumen de distribución promedio en estado estable es de cerca de 500 L/70 kg en adultos jóvenes sanos, lo que indica una amplia distribución de celecoxib en los tejidos. Estudios preclínicos indican que el medicamento atraviesa la barrera hematoencefálica.

*Poblaciones especiales**Adultos mayores*

En la población de > 65 años de edad, existe un incremento de uno y medio a dos veces en la $C_{m\acute{a}x}$ y ABC promedio de celecoxib. Este es un cambio relacionado predominantemente con el peso más que con la edad, siendo más altos los niveles de celecoxib en personas de menor peso y, por lo tanto, éstos son mayores en la población de edad avanzada que generalmente tiene un peso promedio menor que la población más joven. Por ende, las mujeres adultas mayores tienen mayor tendencia a tener concentraciones plasmáticas más altas del medicamento, que los hombres adultos mayores. Generalmente no es necesario hacer un ajuste en la dosis. No obstante, para pacientes adultos mayores con un peso corporal menor que el promedio (<50 kg), se debe iniciar el tratamiento con la menor dosis recomendada.

Raza

Un metaanálisis de estudios farmacocinéticos ha sugerido un ABC aproximadamente del 40% más de celecoxib en la población Negra versus Caucásicos. La causa y la significancia clínica de este hallazgo se desconocen y, por lo tanto, el tratamiento debe iniciarse con la menor dosis recomendada.

Insuficiencia hepática:

Las concentraciones plasmáticas de celecoxib en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) no son significativamente diferentes de las concentraciones observadas en controles pareados por edad y sexo. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), las concentraciones plasmáticas de celecoxib son aproximadamente el

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA 400/200 FEM CÁPSULAS**

doble de aquellas de los controles comparables. Para administración a pacientes con insuficiencia hepática, ver la sección 4.2 Posología y método de administración.

Insuficiencia renal:

En voluntarios de edad avanzada con reducciones relacionadas con la edad en la velocidad de filtración glomerular (VFG) (VFG promedio >65 mL/min/1.73m²) y en pacientes con insuficiencia renal estable crónica (VFG 35-60 mL/min/1.73m²), la farmacocinética de celecoxib fue comparable a la observada en pacientes con una función renal normal. No se encontró una relación significativa entre la creatinina sérica (o depuración de creatinina) y la depuración de celecoxib. No es de esperarse que la insuficiencia renal severa afecte la depuración de celecoxib, ya que la vía principal de eliminación es a través del metabolismo hepático a metabolitos inactivos.

Efectos renales: Hasta el momento, no se entiende por completo el papel relativo de la COX-1 y de la COX-2 en la fisiología renal. Celecoxib reduce la excreción urinaria de la PGE₂ y de la 6-keto-PGF_{1α} (un metabolito de la prostaciclina), pero no afecta los niveles séricos de tromboxano B₂ (TXB₂) ni la excreción urinaria del 11-dehidro-TXB₂, un metabolito del tromboxano (ambos productos de la COX-1). Estudios específicos han demostrado que celecoxib no provoca disminuciones en la VFG en los adultos mayores ni en aquellos con insuficiencia renal crónica. Estos estudios también han demostrado reducciones transitorias en la excreción fraccional del sodio. En estudios en pacientes con artritis, se ha observado una incidencia comparable de edema periférico a la observada con inhibidores no específicos de la COX (que también poseen una actividad inhibitoria de la COX-2). Ésto fue muy evidente en pacientes que estaban recibiendo concomitantemente tratamiento con diuréticos. No obstante, no se ha observado una mayor incidencia de hipertensión ni de insuficiencia cardíaca y el edema periférico ha sido leve y auto-limitante.

5.3. Datos de seguridad preclínica

Los datos de seguridad preclínica no revelan riesgos especiales para los humanos, basados en estudios convencionales de dosis repetida de toxicidad, mutagenicidad o carcinogenicidad. Estudios convencionales de toxicidad embrio-fetal demostraron la presencia, dependiente de la dosis, de hernia diafragmática en fetos de ratas y malformaciones cardiovasculares en fetos de conejos. En ambas especies, estos efectos se observaron con niveles de exposición sistémica 5-6 veces los observados con la dosis clínica más alta recomendada (400 mg al día) <12,13>.

En ratas, la exposición a celecoxib durante el desarrollo embrionario temprano, dio como resultado pérdidas pre y post-implantación y redujo la supervivencia embrio/fetal. Se espera que estos efectos, que se observaron con dosis orales alrededor de 6 veces la exposición sistémica en humanos, ocurran después de la inhibición de la síntesis de prostaglandina <12,13>.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA 400/200 FEM CÁPSULAS**

Toxicología animal

Se observó un incremento en la incidencia de hallazgos de base de espermatocite 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 [75].

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS**6.1. Lista de excipientes**

Las cápsulas de 200 mg contienen: Alcohol deshidratado, Alcohol isopropílico, Butanol, Croscarmelosa de sodio, Dióxido de titanio, Estearato de magnesio vegetal, Gelatina, Goma laca, Lactosa monohidrato, Lauril sulfato de sodio, Óxido de hierro Amarillo, Povidona, Propilenglicol, Solución de amoníaco concentrada, c.s.

Las cápsulas de 400 mg contienen: Alcohol deshidratado, Alcohol isopropílico, Butanol, Croscarmelosa de sodio, Dióxido de titanio, Estearato de magnesio vegetal, FD&C azul N°1 laca aluminio, Gelatina, Goma laca, Lactosa monohidrato, Lauril sulfato de sodio, Óxido de hierro Amarillo, Povidona, Propilenglicol, Solución de amoníaco concentrada, c.s.

6.2. Incompatibilidades

No se conoce ninguna.

6.3. Periodo de eficacia

24 meses.

6.4. Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a no más de 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

1 cápsula de 400 mg y X cápsulas de 200 mg.

6.6. Instrucciones para Uso y Manejo

Ninguna.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA 400/200 FEM CÁPSULAS**

REFERENCIAS

1. Integrated Summary of Effectiveness, Document No. N49-98-07-818, 3 June 1998, pages 130-131, 346.
2. Integrated Summary of Effectiveness, Document No. N49-98-07-818, 3 June 1998, pages 233-234, 346.
3. Integrated Summary of Effectiveness, Document No. N49-98-07-818, 3 June 1998, pages 345-346.
4. Final Report for a Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled, Crossover, Multiple-Dose Assessment of the Analgesic Activity of Celecoxib in the Treatment of Patients with Primary Dysmenorrhea, Document No. N49-00-06-129, 27 November 2000, page 66.
5. Integrated Clinical and Statistical Report for a Phase II Multiple-Dose Safety and Efficacy Clinical Study of a Selective Inhibitor of Cyclooxygenase-2 (SC-58635) in Patients with Familial Adenomatous Polyposis, Document No. IQ4-99-06-001, 19 May 1999, pages 80-81.
6. Celecoxib Integrated Summary of Safety Information, Document No. N49-98-07-819, 5 June 1998, page 38.
7. Celecoxib Integrated Summary of Safety Information, Document No. N49-98-07-819, 5 June 1998, p174-176.
8. Integrated Clinical and Statistical Report for an Open Label Assessment of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin in the Presence of Steady-State Levels of SC-58635 in Healthy Adult Subjects, Document No. N49-97-06-040, 29 September 1997, page 24.
9. Celecoxib Integrated Summary of Safety Information, Document No. N49-98-07-819, 5 June 1998, page 266.
10. Celecoxib Integrated Summary of Safety Information, Document No. N49-98-07-819, 5 June 1998, page 323.
11. SC-58635: Pharmacological Inhibition of Inflammation, Fever, and Prostaglandin Production in Rodents, Document No. BRD94D1726, 28 November 1994, page 12.
12. A Segment II Developmental Toxicity Study of SC-58635 in Rabbits, Document No. PSA95S-30-SA4342, 25 October 1995, page 14.
13. An Oral Study of Embryo-Fetal Development in the Rat Administered SC-58635 (SA4599), Document No. P20S4599, 3 December 1997, page 26.
14. Milk Secretion of [¹⁴C]SC-58635 in the Rat, Document No. M3097236, 2 September 1997, page 9.
15. Celecoxib Integrated Summary of Safety Information, Document No. N49-98-07-819, 5 June 1998, pages 65, 822-843.
16. Periodic Safety Update Report for Celecoxib (Report period: 31 December 1998 to 30 June 1999, 6-month Safety Review, Volume 1).
17. Pharmacia Core Labeling History Document—Celecoxib capsules, changes approved April 2002.
18. Periodic Safety Update Report for Celecoxib (Report period: 01 July 1999 to 30

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA 400/200 FEM CÁPSULAS**

December 1999, 6-month Safety Review, Volume 2).

19. Periodic Safety Update Report for Celecoxib (Report period: 31 December 1999 to 30 June 2000, 6-month Safety Review, Volume 3).

20. Periodic Safety Update Report for Celecoxib (Report period: 01 July 2000 to 30 December 2000, 6-month Safety Review, Volume 4).

21. Periodic Safety Update Report for Celecoxib (Report period: 31 December 2000 to 30 June 2001, 6-month Safety Review, Volume 5).

22. Integrated Clinical and Statistical Report for the Effect of Fluconazole and Ketoconazole on the Single Dose Pharmacokinetic Profile of SC-58635 in Healthy Subjects, Document No. N49-98-06-072, 30 April 1998, pages 260-261.

23. In Vitro Metabolism of [¹⁴C]Celecoxib ([¹⁴C]SC-58635) by Human Liver Microsomes and Cytochrome P450, Document No. M3095130, 26 February 1998, pages 14-15.

24. In Vitro Inhibition of Cytochrome P450 Marker Activities in Human Liver Microsomes by Celecoxib (SC-58635): Determination of Potential for Drug-Drug Interaction, Document No. M3097243, 13 February 1998, page 18.

25. Integrated Clinical and Statistical Report for the Effect of Fluconazole and Ketoconazole on the Single Dose Pharmacokinetic Profile of SC-58635 in Healthy Subjects, Document No. N49-98-06-072, 30 April 1998, pages 258-260.

26. Final Report for an Evaluation of the Effects of Twice Daily Celecoxib Versus Placebo on Blood Pressure in Hypertensive Patients whose Blood Pressure is Controlled with the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Lisinopril, Document No. N49-01-06-048, 31 January, 2001, page 57.

27. Celecoxib Integrated Summary of Safety Information, Document No. N49-98-07-819, 5 June 1998, page 255.

28. Final Report for a Single-Blind, Randomized, Two Period Crossover Study to Assess the Effect of Celecoxib on the Pharmacokinetics of a Combination Oral Contraceptive in Healthy Female Subjects, Document No. N49-01-06-171, 14 February 2001, page 47.

29. Final Report for an Open-Label, Randomized, Multiple Dose Crossover Study for a Steady-State Drug-Drug Interaction Assessment Between Celecoxib and Omeprazole, Document No. N49-01-06-135, 30 August 2001, pages 49-51.

30. Integrated Clinical and Statistical Report for an Open Label, Randomized, Single-Dose, Four-Way Crossover Study to Assess the Effect of Food and an Antacid on the Pharmacokinetic Profile of SC-58635 in Healthy Subjects, Document No. N49-97-06-019, 3 November 1997, page 61.

31. Revised Integrated Clinical and Statistical Report for an Open Label, Randomized, Multiple Dose, Three-Way Crossover Study to Assess the Effect of SC-58635 on the Steady-State Pharmacokinetic Profile of Lithium Carbonate in Healthy Adult Subjects, Document No. N49-97-16-038, 3 November 1997, pages 30-31.

32. Integrated Clinical and Statistical Report for the Effect of SC-58635 on the Steady-State Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Glyburide in Subjects with Type II Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus, Document No. N49-97-06-039, 29 September 1997, page 99.

33. Integrated Clinical and Statistical Report for the Effect of SC-58635 on the Single Dose Pharmacokinetic Profile of Diphenylhydantoin (Phenytoin) in Healthy Subjects,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA 400/200 FEM CÁPSULAS**

Document No. N49-97-06-050, 8 December 1997, page 70.

34. Integrated Clinical and Statistical Report for the Effect of SC-58635 on the Single Dose Pharmacokinetic Profile of Tolbutamide in Healthy Subjects, Document No. N49-97-06-051, 11 December 1997, page 92.

35. Revised Integrated Clinical and Statistical Report for the Effect of SC-58635 on the Methotrexate Pharmacokinetic Profile in Subjects with Rheumatoid Arthritis, Document No. N49-97-26-017, 3 November 1997, page 22.

36. Celecoxib Integrated Summary of Safety Information, Document No. N49-98-07-819, 5 June 1998, pages 218-219.

37. Celecoxib Integrated Summary of Safety Information, Document No. N49-98-07-819, 5 June 1998, pages 370-371.

38. Final Report for a Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled, Crossover, Multiple-Dose Assessment of the Analgesic Activity of Celecoxib in the Treatment of Patients with Primary Dysmenorrhea, Document No. N49-00-06-129, 27 November 2000, page 75.

39. Final Report for a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled, Crossover, Multiple-Dose Assessment of the Analgesic Activity of Celecoxib in the Treatment of Patients with Primary Dysmenorrhea, Document No. N49-00-06-130, 27 November 2000, page 73.

40. Knoppert DC, Stempak D, Baruchel S, Koren G. Celecoxib in Human Milk: A Case Report. *Pharmacotherapy*, 2003; 23: 97-100.

41. Periodic Safety Update Report for Celecoxib, 27 February 2003 (Report period: 01 July 2002 to 31 December 2002, 6-month Safety Review), pages 59-63.

42. Celecoxib And Aseptic Meningitis. Safety Analysis report. Risk Management Strategy. 18 August 2004.

43. Raillard, Pierre MD. Medical Expert Statement: Celecoxib Celebrex®, Solexa®, Celora®, Aclarix® Update to Celecoxib Core Data Sheet Section 4.8 (Undesirable Effects – *Post-marketing Experience*) 17 November 2004.

44. Worldwide Labeling Safety Report: Nephritis Interstitial and Celecoxib, 12 November 2004.

45. Raillard, Pierre MD. Celecoxib Clinical Expert Report: Cardiovascular Safety Update, Pfizer Inc. 29 June 2005.

46. Raillard, Pierre MD. Medical Expert Statement: BEXTRA, KUDEQ, VALDYN, VALDYNE, VALDURE (valdecoxib) DYNASTAT, XAPIT, RAYZON (parecoxib sodium) Update To Sections 4.3, 4.4 and 4.8 of the Core Data Sheet (Labeling of Cardiovascular Thromboembolic Events in CABG Patients), Pfizer Inc. 06 January 2005.

47. Raillard, Pierre MD. Celecoxib Clinical Expert Report: Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCAR), Pfizer Inc. 29 June 2005.

48. Moore A, Derry S, Makinson G and McQuay H: Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports. *Arthritis Research & Therapy* 2005, 7(3):R644-R665

49. Deleted during CDS Revision, dated 18 October 2006 and replaced with an updated reference #74.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA 400/200 FEM CÁPSULAS**

50. Final Report for a Multicenter, Double-Blind, Parallel Group Study Comparing the Incidence of Clinically Significant Upper Gastrointestinal Events Between Celecoxib 400 MG BID and Ibuprofen 800 MG TID or Diclofenac 75 MG BID; Document Number- N49-00-06-035_102, 25 May 2000.

Reference 51-52: CDS Revision Date August 31, 2005

51. Final Report for a Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Comparison, Randomized Study to Evaluate the Short-Term efficacy and Safety of Celecoxib 100 mg BID and Ketoprofen 100 mg BID in Patients With Ankylosing Spondylitis, Document Number F49-98-02-137, 08 July 2004.

52. Assessment of the Efficacy of Treatment by Celecoxib 200 mg QD and 400 mg QD on the Symptoms of Ankylosing Spondylitis Compared to Naproxen and Placebo; Document Number N49-01-02-193, 18 June 2004

Reference 53-74: CDS Revision Date October 17, 2006

53. EMEA Key Elements for the Summaries of Product Characteristics of Non-Selective NSAIDs, Dated 17 October 2005

54. Pfizer Inc. Clinical Expert Report to Support CDS Revisions, Dated 18 October 2006

55. FDA Proposed NSAID Package Insert Labeling Template 1 (Revised xx05)

56. Final Report for a Multicenter, Double-Blind, Parallel Group Study Comparing the Incidence of Clinically Significant Upper Gastrointestinal Events Between Celecoxib 400 mg BID and Ibuprofen 800 mg TID or Diclofenac 75 mg BID The Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study (CLASS). Protocol Numbers: N49-98-02-035 and N49-98-02-102. Document date: 25 May 2000.

57. Frishman WH. Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy on Blood Pressure and Peripheral Edema. Am J Cardiology 2002; 89(6A) (Suppl):18D-25D.

58. Hale TW, McDonald R, Boger J. Transfer of Celecoxib into Human Milk. J Hum Lact 20(4) 2004 397-403.

59. Gardiner SJ, Doogue MP, Zhang M et al. Quantification of Infant Exposure to Celecoxib Through Breast Milk. Br. J Clin Pharmacology 61:1; 2005, 101-104.

60. Zhang M, Moore GA, Gardiner SJ et al. Determination of Celecoxib in Human Plasma and Breast Milk by High-Performance Liquid Chromatographic Assay. J Chromato B 830 (2006) 245-248.

61. CELECOXIB Protocols IQ4-99-02-005 EQ4-00-02-018 Table 1.2.1.1. Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by MedDRA SOC Name and Preferred Term - As-Treated Population. Date of Data Extraction: 27DEC2005 Date of Table Generation: 05APR2006.

62. Pfizer Inc. Summary of Integrated Safety Data from Celecoxib Sporadic Adenomatous Polyp Studies IQ4-99-02-005 and EQ4-00-02-018, Dated 10 August 2006.

63. Pfizer Inc. Final Study Report Prevention of Sporadic Colorectal Adenomas with Celecoxib (APC) Protocol IQ4-99-02-005

64. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG et al. Celecoxib for the Prevention of Sporadic Colorectal Adenomas. N Engl J Med 2006;355:873-84.

65. Pfizer Inc. Final Study Report Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (Pre-SAP) Protocol EQ4-00-02-018

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA 400/200 FEM CÁPSULAS**

66. Arber N, Eagle CJ, Spicak J et al. Celecoxib for the Prevention of Colorectal Adenomatous Polyps. *N Engl J Med* 2006;355:885-95.
67. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA et al. Effect of Celecoxib on Cardiovascular Events and Blood Pressure in Two Trials for the Prevention of Colorectal Adenomas. *Circulation*. 2006;114:1028-1035.
68. Lundblad MS et al. Accumulation of Celecoxib With a 7-fold higher drug Exposure in Individuals Homozygous for *CYP2C9**3. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* March 2006 287-88.
69. Kirchheiner J et al. Influence of *CYP2C9* genetic polymorphisms on pharmacokinetics of celecoxib and its metabolites. *Pharmacogenetics* 2003, 13:473–480
70. Tang C et al. In-Vitro Metabolism of Celecoxib, a Cyclooxygenase-2 Inhibitor, by Allelic Variant Forms of Human Liver Microsomal Cytochrome P450 2C9: Correlation with *CYP2C9* Genotype and In-Vivo Pharmacokinetics. *Pharmacogenetics* 2001, 11:223±235
71. Brenner SS et al. Influence of Age and Cytochrome P450 2C9 Genotype on the Steady-State Disposition of Diclofenac and Celecoxib. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42 (3): 283-292
72. Solus JF et al. Genetic Variation in Eleven Phase I Drug Metabolism Genes in an Ethnically Diverse Population. *Pharmacogenomics* (2004) 5(7), 895-931.
73. Whelton A, Lefkowitz JL, West CR et al. Cardiorenal Effects of Celecoxib as Compared With the Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Diclofenac and Ibuprofen. *Kidney International* advance online publication, 30 August 2006; doi:10.1038/sj.ki.5001766.
74. White WB, West CR, Borer JS, et al. Risk of Cardiovascular Events in Patients Receiving Celecoxib: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Cardiol* (Jan 1, 2007);99:91-98.
- References 75-76: CDS Revision Date October 28, 2008**
75. Clinical Overview to Support Revisions to the Celecoxib Core Data Sheet September 2008.
76. ADAPT Research Group: Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLoS Clin Trials* 2006;1(7):e33.
- Reference 77-78: CDS Revision Date November 19, 2009**
77. Clinical Overview to Support Revisions to the Celecoxib Core Data Sheet, November 2009.
78. Pfizer Inc. A Review of Celecoxib Cases Reporting Chest Pain Events, 28 September 2009.
- Reference 79: CDS Revision Date December 2010**
79. Clinical Overview to Support Revisions to the Celecoxib Core Data Sheet, December 2010.
- Reference 80: CDS Revision Date December 2011**
80. Clinical Overview to Support Revisions to the Celecoxib Core Data Sheet, December 2011.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CELEBRA 400/200 FEM CÁPSULAS**

81. Clinical Overview to Support Celecoxib Core Data Sheet Revisions for Decreased Fertility, June 2011.
82. Clinical Overview to Support Celecoxib Core Data Sheet Revisions for Spontaneous Abortion, June 2011.
- Reference 83-97: CDS Revision Date November 29, 2012**
83. Clinical Overview to Support Celecoxib Core Data Sheet Revisions to Section 4.8, Undesirable Effects, November 2012.
84. Edelman AB et al. Impact of the prostaglandin synthase-2 inhibitor celecoxib on ovulation and luteal events in women. *Contraception* 2012; epub ahead of print.
85. Alper AB et al. Nephrotic syndrome and interstitial nephritis associated with celecoxib. *American Journal of Kidney Diseases* 2002; 40(5):1086-1090.
86. Almansori M et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor-associated minimal-change disease. *Clinical Nephrology* 2005; 63(5):381-384.
87. Chen YH and Tarng DC. Profound urinary protein loss and acute renal failure caused by cyclooxygenase-2 inhibitor. *Chinese Journal of Physiology* 2011;54(5):264-268.
88. Feinfeld DA, et al. Nephrotic syndrome associated with use of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs: case report and review of the literature. *Nephron* 1984;37(3):174-9.
89. Warren, GV, Korbet, SM, Schwartz, MM, Lewis, EJ. Minimal change glomerulopathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Kidney Dis* 1989;13:127.
90. Goeschke B and Braathen LR. Acute generalized exanthematic pustulosis: a case and an overview of side effects affecting the skin caused by celecoxib and other COX-2 inhibitors reported so far. *Dermatology* 2004; 209(1):53-6.
91. Yang CC et al. Acute generalized exanthematous pustulosis caused by celecoxib. *Journal of the Formosan Medical Association* 2004;103(7):555-7.
92. Shin HT et al. A case of celecoxib induced acute generalized exanthematous pustulosis. *Annals of Dermatology* 2011;23(Suppl 3):S380-2.
93. Alegria P et al. Celecoxib-induced cholestatic hepatotoxicity in a patient with cirrhosis. *Annals of Int Med* 2002;137(1):75.
94. Grieco A et al. Acute cholestatic hepatitis associated with celecoxib. *Ann Pharmacother* 2002;36:1997-9.
95. Chamourard P et al. Prolonged cholestasis associated with short-term use of celecoxib. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:1286-1288.
96. El Hajj et al. Celecoxib-induced cholestatic liver failure requiring orthotopic liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2009;15(31):3937-3939.
97. Galan MV et al. Celecoxib-induced cholestatic hepatitis. *Annals of Internal Medicine* 2001;134(3):254.