



## MONOGRAFÍA FARMACOLÓGICA

### INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA CELECOXIB 100 mg y 200 mg

#### Dosis y Vía de administración:

Oral,

Dado que el riesgo cardiovascular de celecoxib puede incrementarse con la dosis y la duración de tratamiento, se debe utilizar la dosis diaria efectiva más baja y la duración de tratamiento más corta posible. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con artrosis.

#### *Artrosis*

La dosis habitual diaria recomendada es de 200 mg administrados una vez al día o en dos tomas. En algunos pacientes, con alivio insuficiente de los síntomas, incrementando la dosis a 200 mg dos veces al día, puede aumentar la eficacia. Si transcurridas 2 semanas, no se observara un incremento del beneficio terapéutico, se deben considerar otras alternativas terapéuticas.

#### *Artritis reumatoide*

La dosis diaria inicial recomendada es de 200 mg administrados en dos tomas. Posteriormente, si fuera necesario, la dosis puede ser incrementada a 200 mg dos veces al día. Si transcurridas 2 semanas, no se observara un incremento del beneficio terapéutico, se deben considerar otras alternativas terapéuticas.

#### *Espondilitis anquilosante*

La dosis diaria recomendada es de 200 mg administrados una vez al día o en dos tomas. En pocos pacientes, con alivio insuficiente de los síntomas, incrementar la dosis a 400 mg administrada una vez al día o dividida en dos tomas, puede aumentar la eficacia. Si transcurridas 2 semanas, no se observara un incremento del beneficio terapéutico, se deben considerar otras alternativas terapéuticas. La dosis diaria máxima recomendada es de 400 mg para todas las indicaciones.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada (con una edad superior a 65 años)*

Como en el caso de adultos más jóvenes, se debe utilizar inicialmente la dosis de 200 mg al día. Si fuera necesario, la dosis puede incrementarse posteriormente a 200 mg dos veces al día. Se deberá tener especial precaución con aquellos pacientes de edad avanzada con un peso inferior a 50 kg (ver 4.4 y 5.2).

##### *Población pediátrica*

No está indicado el uso de celecoxib en niños.

##### *Metabolización lenta por el citocromo CYP2C9*

Celecoxib se debe administrar con precaución en aquellos pacientes que presenten, o se sospeche que puedan presentar una metabolización lenta por el citocromo CYP2C9 en base a los genotipos o a antecedentes/experiencia previa con otros sustratos del CYP2C9, dado que aumenta el riesgo de presentar reacciones adversas dosis dependientes.

--	--



## MONOGRAFÍA FARMACOLÓGICA

Se ha de considerar la reducción a la mitad de la dosis mínima recomendada

### *Insuficiencia hepática*

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

### *Insuficiencia renal*

Se dispone de experiencia limitada en la administración de celecoxib a los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Por lo tanto, estos pacientes deben ser tratados con precaución. No hay evidencia de seguridad ni eficacia en pacientes con insuficiencia renal severa por lo que está contraindicado.

### **Indicaciones:**

Analgésico, Antiinflamatorio.

### **Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes o sulfamidas.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines incluyendo inhibidores de la COX-2.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, enfermedad coronaria
- Insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass) enfermedad cerebrovascular.
- Disfunción hepática severa. Menores de 18 años.
- Embarazo y lactancia
- Insuficiencia renal severa
- Enfermedad inflamatoria intestinal

### **Advertencias y precauciones:**

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados.
- Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min), insuficiencia hepática moderada.
- Hiperlipidemia.
- Diabetes.
- Fumadores.
- Enfermedad arterial periférica.
- Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.
- El uso concomitante con el Ácido Acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.
- Adminístrese con precaución a pacientes tratados con warfarina por cuanto los mismo tienen mayor riesgo de complicaciones por sangrado.

--	--



## MONOGRAFÍA FARMACOLÓGICA

- Enmascarar los síntomas de las infecciones subyacentes. Celecoxib puede enmascarar los síntomas de la infección, lo que puede conducir a un retraso en el inicio del tratamiento adecuado y, por lo tanto, empeorar el resultado de la infección. Esto se ha observado en la neumonía adquirida por la comunidad bacteriana y en las complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando se administra Celecoxib para la fiebre o el alivio del dolor en relación con la infección, se aconseja la monitorización de la infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran (véase la sección reacciones adversas)
- Efectos gastrointestinales: Se han dado casos de complicaciones del aparato digestivo superior e inferior (perforaciones, úlceras o hemorragias [PUH]), algunas de ellas con consecuencias mortales, en pacientes tratados con celecoxib. Se recomienda precaución en el caso de pacientes con alto riesgo de complicaciones digestivas asociadas a los AINE, pacientes de edad avanzada, pacientes que estén recibiendo concomitantemente algún otro tipo de AINE o medicamentos antiplaquetarios (como el ácido acetilsalicílico) o glucocorticoides, pacientes que consuman alcohol y pacientes con antecedentes de enfermedad digestiva, como úlcera y hemorragia digestiva. La administración conjunta de celecoxib con ácido acetilsalicílico (incluso en pequeñas dosis) incrementa adicionalmente el riesgo de efectos adversos digestivos (ulceración gastrointestinal u otras complicaciones gastrointestinales). No se ha demostrado una diferencia significativa en la seguridad digestiva entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetilsalicílico en comparación con AINE + ácido acetilsalicílico en los ensayos clínicos a largo plazo. Uso concomitante con AINES: Se debe evitar el uso concomitante de celecoxib con un AINE diferente al ácido acetilsalicílico.
- Efectos cardiovasculares: Se ha observado un incremento del número de acontecimientos cardiovasculares graves, principalmente infarto de miocardio, en un ensayo controlado con placebo, de larga duración, en pacientes con poliposis adenomatosa esporádica en tratamiento con celecoxib a unas dosis de 200 mg dos veces al día y 400 mg dos veces al día, en comparación con placebo. Dado que el riesgo cardiovascular de celecoxib puede incrementarse con la dosis y la duración del tratamiento, se debe utilizar la dosis diaria efectiva más baja y la duración de tratamiento más corta posible. Los AINES, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2, se han asociado con un aumento del riesgo cardiovascular y de eventos trombóticos adversos cuando se usan a largo plazo. No se ha determinado la magnitud exacta del riesgo asociado con una dosis única, ni tampoco la duración exacta del tratamiento asociada con el aumento del riesgo. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con artrosis. Los pacientes que presenten factores de riesgo relevantes para el desarrollo de acontecimientos cardiovasculares (p.ej.: pacientes con hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores) sólo podrán ser tratados con celecoxib, después de una cuidadosa valoración. Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutivos del ácido acetilsalicílico para la profilaxis de las enfermedades tromboembólicas cardiovasculares, ya que no producen ningún efecto antiplaquetario. Por ello, no se deberán interrumpir los tratamientos antiagregantes.
- Retención de líquidos y edema: Como con otros medicamentos que se sabe inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en pacientes que recibieron celecoxib. Por lo tanto, celecoxib debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en pacientes con edema preexistente por cualquier otra razón, ya que la inhibición de las prostaglandinas puede producir un deterioro de la función renal y retención de líquidos. También se requiere precaución en pacientes que tengan un tratamiento con diuréticos o que presenten riesgo de hipovolemia.



## MONOGRAFÍA FARMACOLÓGICA

- **Hipertensión:** Como ocurre con el resto de AINEs, celecoxib puede generar una hipertensión o empeorar la hipertensión ya existente, lo cual puede contribuir al aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares. Por tanto, se debe monitorizar cuidadosamente la presión arterial al inicio del tratamiento con celecoxib y a lo largo del mismo.
- **Efectos renales y hepáticos:** El compromiso de la función renal o hepática y especialmente la disfunción cardíaca es más probable en los pacientes de edad avanzada y, por tanto, debe mantenerse una supervisión médica adecuada. Los AINEs, incluido celecoxib, pueden causar toxicidad renal. Los ensayos clínicos con celecoxib han mostrado unos efectos renales similares a los observados con los AINE utilizados como comparadores. Los pacientes con alto riesgo de presentar toxicidad renal son aquellos con la función renal alterada, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos, enzima convertidora de angiotensina inhibidores de la (ECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II y los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento con celecoxib. Se han notificado algunos casos de reacciones hepáticas graves con celecoxib que incluyeron hepatitis fulminante (algunas con desenlace mortal), necrosis hepática, e insuficiencia hepática (algunas con desenlace mortal o que requirieron trasplante hepático). 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. Si durante el tratamiento, los pacientes manifestaran un deterioro de la función de los órganos y sistemas descritos anteriormente, se deberán adoptar las medidas oportunas y considerar la suspensión del tratamiento con celecoxib.
- **Inhibición del CYP2D6:** Celecoxib inhibe el CYP2D6. Aunque no es un inhibidor potente de esta enzima, puede ser necesaria una reducción de la dosis de medicamentos que son metabolizados por el CYP2D6 y cuyas dosis se establecen individualmente. \*\*Metabolizadores lentos por el CYP2C9: Los pacientes que presenten una metabolización lenta por el CYP2C9 deben ser tratados con precaución.
- **Reacciones de hipersensibilidad cutáneas y sistémicas:** Muy raramente se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, asociadas al uso de celecoxib. Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento; la aparición de la reacción ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se han notificado también reacciones graves de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia, angioedema y exantema medicamentoso con eosinofilia y síndromes sistémicos [DRESS] o síndrome de hipersensibilidad medicamentosa) en pacientes que recibían celecoxib. Los pacientes con antecedentes de alergia a las sulfamidas o a cualquier medicamento pueden tener un mayor riesgo de reacciones cutáneas graves o reacciones de hipersensibilidad. El tratamiento con celecoxib debe suspenderse a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.
- **Generales:** Celecoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación.
- **Uso con anticoagulantes orales:** Se han notificado acontecimientos hemorrágicos graves, algunos de ellos con desenlace mortal, en pacientes tratados de forma concomitante con warfarina. Se ha notificado un aumento del tiempo de protrombina (INR) con el tratamiento concomitante, por lo que este parámetro se debe supervisar cuidadosamente en los pacientes que reciban warfarina/anticoagulantes orales cumarínicos, especialmente cuando se inicie el tratamiento con celecoxib o se modifique la dosis del mismo. El uso concomitante de anticoagulantes y AINEs puede aumentar el riesgo de hemorragia. Deberá tenerse precaución cuando se asocie celecoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales, incluidos los anticoagulantes nuevos (p.ej.: apixaban, dabigatrán y rivaroxabán).



## MONOGRAFÍA FARMACOLÓGICA

- Enmascarar los síntomas de las infecciones subyacentes: Celecoxib puede enmascarar los síntomas de la infección, lo que puede conducir a un retraso en el inicio del tratamiento adecuado y, por lo tanto, empeorar el resultado de la infección. Esto se ha observado en la neumonía adquirida por la comunidad bacteriana y en las complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando se administra Celecoxib para la fiebre o el alivio del dolor en relación con la infección, se aconseja la monitorización de la infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.
- Embarazo: Los estudios en animales (ratas y conejos) han demostrado toxicidad durante la reproducción, incluyendo malformaciones. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo. Datos obtenidos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto espontáneo tras el uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al inicio del embarazo. El riesgo potencial en humanos durante el embarazo es desconocido, pero no puede excluirse. Celecoxib, como otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede producir inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterial durante el último trimestre del embarazo. Si se utilizan durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, los AINEs pueden producir disfunción renal fetal que puede dar lugar a una reducción del volumen del líquido amniótico u oligohidramnios en los casos graves. Tales efectos pueden producirse poco después del inicio del tratamiento y generalmente son reversibles. Celecoxib está contraindicado durante el embarazo y en mujeres que pueden quedarse embarazadas. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento, este debe ser interrumpido.
- Lactancia: Celecoxib se excreta en la leche de ratas lactantes en concentraciones parecidas a las del plasma. La administración de celecoxib a un número limitado de mujeres lactantes ha demostrado que celecoxib se excreta en muy baja proporción en la leche materna. Las mujeres que tomen Celecoxib no deben amamantar. Fertilidad: En base al mecanismo de acción, el uso de AINEs, incluyendo celecoxib, puede retrasar o prevenir la ruptura de los folículos ováricos, lo que se ha asociado con infertilidad reversible en algunas mujeres.
- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Celecoxib puede tener una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que experimenten mareo, vértigo o somnolencia mientras estén tomando Celecoxib deben abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

### Reacciones adversas:

Los efectos adversos mencionados a continuación se observaron en pacientes con artritis que tomaban Celecoxib. Los efectos adversos marcados con un asterisco (\*) ocurrieron en pacientes que tomaban Celecoxib para la prevención de pólipos de colon y han sido clasificados teniendo en cuenta la frecuencia más alta de aparición. Los pacientes incluidos en estos estudios tomaron Celecoxib a altas dosis y durante un periodo de tiempo prolongado.

Si le ocurre alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento con Celecoxib e informe a su médico inmediatamente:

### Si tiene:

- Una reacción alérgica como erupción cutánea, hinchazón de la cara, sibilancias o dificultad para respirar.
- Problemas de corazón como dolor en el pecho

--	--



## MONOGRAFÍA FARMACOLÓGICA

- Dolor fuerte de estómago o cualquier signo de hemorragia en el estómago o intestinos, como orina oscura o heces manchadas de sangre, o sangre en el vómito.
- Una reacción de la piel como erupción, ampollas o descamación de la piel.
- Insuficiencia hepática [los síntomas pueden incluir náuseas (sensación de malestar), diarrea, ictericia (su piel o el blanco de sus ojos parece amarillo)].

**Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes:**

- Aumento de la presión arterial, incluyendo agravamiento de la presión arterial alta ya existente\*

**Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes:**

- Ataque al corazón\*
- Retención de líquidos con hinchazón de tobillos, piernas y/o manos
- Infecciones urinarias
- Respiración difícil\*, sinusitis (inflamación e infección de los senos paranasales, obstrucción o dolor de los senos paranasales), nariz taponada o moqueo, dolor de garganta, tos, resfriado, síntomas de tipo gripal
- Mareo, dificultad para dormir
- Vómitos\*, dolor de estómago, diarrea, indigestión, gases
- Erupción, picor
- Rigidez muscular
- Dificultad para tragar\*
- Dolor de cabeza
- Náuseas (sensación de malestar)
- Dolor en las articulaciones
- Empeoramiento de alergias existentes
- Lesión accidental

**Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes:**

- Ictus\*
- Insuficiencia cardíaca, palpitaciones (percepción del latido cardíaco), aceleración del latido cardíaco
- Anomalías en análisis de sangre relacionados con el hígado
- Anomalías en análisis de sangre relacionados con el riñón
- Anemia (cambios en las células rojas de la sangre que pueden causar fatiga y dificultad al respirar)
- Ansiedad, depresión, cansancio, adormecimiento, sensación de hormigueo
- Elevados niveles de potasio en los resultados de los análisis de sangre [puede causar náuseas (sensación de malestar), fatiga, debilidad muscular o palpitaciones]
- Visión borrosa o alterada, zumbido en los oídos, dolor y ulceraciones bucales, dificultad para oír\*
- Estreñimiento, eructos, inflamación del estómago (indigestión, dolor de estómago o vómitos), agravamiento de la inflamación del estómago o intestino
- Calambres en las piernas

--	--



## MONOGRAFÍA FARMACOLÓGICA

- Erupción con picor y con relieve (habón urticarial)
- Inflamación del ojo
- Dificultad para respirar
- Decoloración de la piel (cardenales)
- Dolor de pecho (dolor generalizado no relacionado con el corazón)
- Hinchazón de la cara

### Infecciones e infestaciones

Celecoxib puede enmascarar los síntomas de la infección, lo que puede conducir a un retraso en la iniciación del tratamiento adecuado y, por tanto, a un empeoramiento del resultado de la infección (incluyendo la neumonía adquirida por la comunidad bacteriana y las complicaciones bacterianas de la varicela) (Ver Sección 4).

### Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes:

- Úlceras (sangrantes) en el estómago, garganta o intestinos; o ruptura del intestino (puede causar dolor de estómago, fiebre, náuseas, vómitos, obstrucción intestinal), heces oscuras o de color negro, inflamación del páncreas (puede dar lugar a dolor del estómago), inflamación de la garganta (esófago)
- Bajos niveles de sodio en sangre (una enfermedad conocida como hiponatremia)
- Disminución del número de células blancas de la sangre (que ayudan a proteger al cuerpo de infecciones) y de plaquetas (se incrementa la posibilidad de sangrado y cardenales)
- Dificultad en la coordinación muscular de movimientos
- Sensación de confusión, alteraciones del gusto
- Aumento de la sensibilidad a la luz
- Pérdida de cabello
- Alucinaciones
- Hemorragia ocular
- Reacción aguda que puede dar lugar a una inflamación pulmonar
- Ritmo irregular del corazón
- Rubefacción
- Coágulos de sangre en los vasos sanguíneos de los pulmones. Los síntomas pueden incluir repentina dificultad al respirar, dolor agudo al respirar o colapso
- Hemorragia del estómago o intestino (puede dar lugar a heces o vómito con sangre), inflamación del intestino o colon
- Inflamación hepática grave (hepatitis). Los síntomas pueden incluir náuseas (sensación de malestar), diarrea, ictericia (decoloración amarilla de la piel y ojos),
- orina oscurecida, heces pálidas, facilidad para tener hemorragias, picor o escalofríos
- Insuficiencia renal aguda
- Trastornos menstruales
- Hinchazón en la cara, labios, boca, lengua o garganta, o dificultad al tragar

### Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000

--	--



## MONOGRAFÍA FARMACOLÓGICA

### **pacientes:**

- Reacciones alérgicas graves (incluyendo shock anafiláctico potencialmente mortal)
- Alteraciones graves de la piel tales como síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa y necrólisis epidérmica tóxica (puede causar erupción, formación de ampollas o descamación de la piel) y pustulosis exantemática aguda generalizada (los síntomas incluyen un enrojecimiento de la piel con áreas hinchadas y con numerosas pústulas pequeñas)
- Una reacción alérgica de aparición tardía con posibles síntomas como erupciones, hinchazón de la cara, fiebre, glándulas hinchadas y anomalías en los resultados de las pruebas clínicas [p. ej.: hígado, células de la sangre (eosinofilia, un tipo de aumento del recuento de células sanguíneas)]
- Hemorragia en el cerebro que causa la muerte
- Meningitis (inflamación de la membrana que está alrededor del cerebro y de la médula espinal)
- Insuficiencia hepática, daño hepático e inflamación hepática grave (hepatitis fulminante) (algunas veces con desenlace mortal o que requirieron trasplante hepático). Los síntomas pueden incluir náuseas (sensación de malestar), diarrea, ictericia (decoloración amarilla de la piel y ojos), orina oscura, heces pálidas, facilidad para tener hemorragias, picor o escalofríos
- Problemas hepáticos (tales como colestasis y hepatitis colestática, que puede estar acompañada de síntomas tales deposiciones decoloradas, náuseas y color amarillento de la piel o los ojos).
- Inflamación de los riñones y otros problemas renales (tales como síndrome nefrótico y enfermedad de cambios mínimos que puede estar acompañada de síntomas tales como retención de líquidos (edema), orina espumosa, fatiga y pérdida de apetito)
- Empeoramiento de la epilepsia (convulsiones posiblemente más frecuentes y/o graves)
- Obstrucción de una arteria o vena en el ojo que lleva a pérdida de la visión parcial o completa
- Inflamación de los vasos sanguíneos (puede causar fiebre, dolores, manchas moradas sobre la piel)
- Reducción en el número de células sanguíneas rojas y blancas y plaquetas (puede causar cansancio, facilidad de tener cardenales, hemorragias nasales frecuentes e incremento del riesgo de infecciones)
- Dolor y debilidad muscular
- Alteración del sentido del gusto
- Pérdida del gusto

### **Efectos adversos de frecuencia no conocida: su frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles:**

- Descenso de fertilidad en la mujer, que es normalmente reversible si se discontinúa la medicación

**Los efectos adversos notificados en ensayos clínicos en los que se administró Celecoxib a dosis de 400 mg al día durante un periodo de hasta 3 años, en pacientes que presentaban enfermedades no relacionadas con la artritis u otras condiciones artríticas, fueron:**

### **Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes:**

- Problemas cardíacos: angina de pecho (dolor torácico)

--	--



## MONOGRAFÍA FARMACOLÓGICA

- Problemas estomacales: síndrome del intestino irritable (puede incluir dolor abdominal, diarrea, indigestión, gases)
- Piedras en el riñón (que pueden llevar a dolor en el estómago o espalda, sangre en la orina), dificultad para orinar
- Aumento de peso

### **Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes:**

- Trombosis venosa profunda (coágulos de la sangre generalmente en la pierna, que pueden causar dolor, hinchazón o enrojecimiento de la pantorrilla o problemas para respirar)
- Problemas estomacales: infección en el estómago (que puede causar irritación o úlceras en el estómago e intestino)
- Fractura de miembros inferiores
- Herpes, infección en la piel, eccema (erupción seca con picor), neumonía [infección en el pecho (posibilidad de tos, fiebre, dificultad para respirar)]
- Moscas volantes en el ojo que causan trastorno de la visión o visión borrosa, vértigo debido a problemas en el oído interno, úlceras, inflamación o sangrado de las encías, ulceraciones en la boca
- Excesiva micción durante la noche, sangrado de almorranas/hemorroides, movimientos frecuentes del intestino
- Bultos de grasa en la piel u otros lugares, ganglión quístico (inflamación no dolorosa en las articulaciones o tendones o alrededor de los mismos, en la mano o pie), dificultad para hablar, hemorragia anormal o muy fuerte en la vagina, dolor de pecho
- Elevados niveles de sodio en los resultados de los análisis de sangre

### **Interacciones**

#### **Farmacodinámicas:**

Anticoagulantes: La actividad anticoagulante debe ser monitorizada en pacientes que estén tomando warfarina u otros anticoagulantes, en especial durante los primeros días de tratamiento con celecoxib o cuando se cambie la dosis del mismo puesto que estos pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas. Por lo tanto, se debe supervisar cuidadosamente el tiempo de protrombina INR (International Normalised Ratio) en aquellos pacientes que reciban anticoagulantes orales, concretamente en los primeros días de tratamiento con celecoxib o cuando se cambie la dosis del mismo. Se han comunicado acontecimientos hemorrágicos asociados a aumentos del tiempo de protrombina, algunos de ellos fatales, en pacientes (sobre todo, pacientes de edad avanzada) que estaban tomando celecoxib al mismo tiempo que warfarina.

Antihipertensivos: Los AINE pueden reducir el efecto de los medicamentos antihipertensivos, entre los que se incluyen los inhibidores de la ECA, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, los diuréticos y los betabloqueantes. Como sucede con los AINE, cuando se asocian inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II y/o diuréticos con un AINE, incluyendo celecoxib, puede incrementarse el riesgo de insuficiencia renal aguda, normalmente reversible, en aquellos pacientes con la función renal

--	--



## MONOGRAFÍA FARMACOLÓGICA

comprometida (p.ej.: pacientes deshidratados, pacientes que toman diuréticos o pacientes de edad avanzada). Por lo tanto, la combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deberán ser hidratados de forma adecuada y se deberá considerar realizar la monitorización de la función renal después del inicio del tratamiento concomitante, así como de forma periódica durante el tratamiento. En un ensayo clínico de 28 días de duración en pacientes con hipertensión en Estadio I y II controlada con lisinopril, la administración de celecoxib 200 mg dos veces al día no produjo un aumento clínicamente significativo, al compararlo con placebo, de la media de la presión arterial sistólica o diastólica diaria determinada mediante la monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas. Entre los pacientes tratados con celecoxib 200 mg dos veces al día, el 48% fueron considerados en la visita clínica final no respondedores al lisinopril (definidos como presión arterial diastólica > 90 mmHg o aumento de la presión arterial diastólica >10% respecto al valor inicial), frente a un 27% de los pacientes tratados con placebo; esta diferencia fue estadísticamente significativa.

Ciclosporina y tacrolimus: Se ha indicado que la administración conjunta de AINE y ciclosporina o tacrolimus puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o de tacrolimus, respectivamente. Debe monitorizarse la función renal cuando se asocie celecoxib con cualquiera de estos medicamentos.

Ácido acetilsalicílico: Celecoxib puede utilizarse con dosis bajas de ácido acetilsalicílico pero no es un sustituto de éste en la profilaxis CV. En los estudios presentados, al igual que otros AINE, cuando se administra celecoxib concomitantemente con ácido acetilsalicílico a dosis bajas, se ha observado un riesgo incrementado de ulceración gastrointestinal o de otras complicaciones gastrointestinales en comparación con la utilización de celecoxib solo.

### **Interacciones farmacocinéticas:**

#### Efectos de celecoxib sobre otros medicamentos

Inhibición del CYP2D6: Celecoxib es un inhibidor del CYP2D6. Las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que son sustratos de esta enzima pueden incrementarse cuando se utiliza celecoxib de forma concomitante. Ejemplos de medicamentos que son metabolizados por el CYP2D6 son los antidepresivos (tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), neurolépticos, antiarrítmicos, etc. Puede ser necesario reducir la dosis de los sustratos del CYP2D6, cuya dosis se establece individualmente, cuando se inicie el tratamiento con celecoxib, o aumentarla si el tratamiento con celecoxib finaliza. La administración concomitante de celecoxib 200 mg dos veces al día multiplicó por 2,6 y 1,5 las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano y metoprolol (sustratos del CYP2D6) respectivamente. Dichos aumentos se deben a la inhibición del metabolismo de los sustratos del CYP2D6 producida por celecoxib.

Inhibición del CYP2C19: Los estudios in vitro han demostrado que celecoxib presenta un cierto potencial para inhibir el metabolismo catalizado por el CYP2C19. La importancia clínica de este hallazgo in vitro es desconocida. Ejemplos de medicamentos que se metabolizan por el CYP2C19 son diazepam, citalopram e imipramina.

Metotrexato: En pacientes con artritis reumatoide, celecoxib no tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética (aclaramiento plasmático o renal) de metotrexato (en dosis reumatológicas). Sin

--	--



## MONOGRAFÍA FARMACOLÓGICA

embargo, se debe considerar una adecuada monitorización de la toxicidad relacionada con metotrexato cuando se asocien estos dos medicamentos.

Litio: En voluntarios sanos, la administración conjunta de 200 mg de celecoxib dos veces al día con 450 mg de litio dos veces al día dio como resultado un incremento medio de un 16% en la  $C_{m\acute{a}x}$  y de un 18% en el área bajo la curva (AUC) del litio. Por tanto, los pacientes en tratamiento con litio deben ser cuidadosamente monitorizados cuando se introduzca o se abandone el tratamiento con celecoxib.

Anticonceptivos orales: En un estudio de interacción, celecoxib no ha mostrado efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales (1 mg de noretisterona/35  $\mu$ g de etinilestradiol).

Glibenclamida/tolbutamida: Celecoxib no afecta la farmacocinética de tolbutamida (sustrato del CYP2C9), o de glibenclamida de forma clínicamente relevante.

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

Inhibidores e inductores del CYP2C9: Puesto que el celecoxib se metaboliza predominantemente por el CYP2C9, debe utilizarse a la mitad de la dosis recomendada en pacientes que estén recibiendo fluconazol. El uso concomitante de una dosis única de 200 mg de celecoxib y de 200 mg una vez al día de fluconazol, un potente inhibidor del CYP2C9, da lugar a un incremento medio del 60% en la  $C_{m\acute{a}x}$  y del 130% en el AUC del celecoxib. La utilización simultánea de inductores del CYP2C9 tales como rifampicina, carbamazepina y los barbitúricos, puede reducir las concentraciones plasmáticas de celecoxib.

Ketoconazol y antiácidos: No se ha observado que ketoconazol o los antiácidos afecten a la farmacocinética de celecoxib.

### REVISIÓN LOCAL

06/02/2022

### REFERENCIA

GCDS V3 dated 30-Jul-2020

INVIMA AUTO No.2021017056 y AUTO No.2021017055 del 10-12-2021. INVIMA – ACTA No. 13 de 2017 – Numeral 3.14.4. , ANSM-Francia CELEBREX 100 mg y 200 mg Reg. Titular: PFIZER PFE FRANCE Revisión: 16-04-2021.

--	--