

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****COQUES****Celecoxib****CÁPSULAS 200 mg**

**Bioequivalencia:** Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula de 200 mg contiene:

Celecoxib.....200 mg

Excipientes (c.s): Lactosa monohidrato, Lauril sulfato de sodio, Povidona, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Gelatina, Dióxido de titanio, Colorante FD&C Amarillo N° 6 (amarillo crepúsculo).

**VIA DE ADMINISTRACION****USO ORAL****USO ADULTO****CLASIFICACIÓN**

**Antiinflamatorio no Esteroideo (AINEs)**

**Código ATC: M01AH01**

**Grupo terapéutico: Antiinflamatorios y antirreumáticos, no esteroideos. Coxibs**

**FARMACOLÓGICA****- Farmacodinamia**

El mecanismo de acción del celecoxib se da mediante la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, principalmente por la inhibición de la enzima cicloxigenasa 2 (COX-2). En concentraciones terapéuticas en humanos, celecoxib no inhibe la cicloxigenasa 1 (COX-1). La COX-2 es inducida en respuesta a estímulos inflamatorios. Esto lleva a la síntesis y la acumulación de prostanoideos inflamatorios, en particular la prostaglandina E2, causando inflamación, edema y dolor. El celecoxib actúa como un agente antiinflamatorio, analgésico y antipirético en modelos animales por el bloqueo de la producción de prostanoideos inflamatorios mediante la inhibición del COX-2. En modelos animales de tumores de colon, celecoxib redujo la incidencia y la multiplicidad de los tumores.

Estudios *in vivo* y *ex vivo* muestran que celecoxib tiene afinidad muy baja por la enzima COX-1 de expresión constitutiva. Consecuentemente, en dosis terapéuticas, celecoxib no tiene efecto sobre prostanoideos sintetizados por la activación del COX-1, por tanto, no interfiere en los procesos

fisiológicos relacionados a la COX- 1 en los tejidos, particularmente en el estómago, intestino y plaquetas.

#### - Farmacocinética

**BIOEQUIVALENCIA.** Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

#### Absorción

La farmacocinética del celecoxib fue evaluada en aproximadamente 1.500 individuos. Cuando fue administrado en condiciones de ayuno, el celecoxib fue bien absorbido alcanzando concentraciones plasmáticas máximas después de aproximadamente 2-3 horas. La biodisponibilidad oral de las cápsulas es de cerca de 99% en relación con la administración en suspensión (forma farmacéutica oral de disponibilidad ideal). En condiciones de ayuno, tanto los niveles plasmáticos máximos (Cmax) como las áreas bajo la curva (ABC) son casi proporcionales a la dosis de até 200 mg dos veces al día; en dosis más altas, ocurren aumentos menos proporcionales en la Cmax y AUC.

#### Distribución

La tasa de ligación a las proteínas plasmáticas, que es independiente de la concentración, es de cerca de 97% en concentraciones plasmáticas terapéuticas y el celecoxib no se liga preferencialmente a los eritrocitos en la sangre.

#### Metabolismo

El metabolismo de celecoxib está mediado principalmente por la vía citocromo P450 2C9. Fueron identificados 3 metabolitos, inactivos como los inhibidores del COX-1 y COX-2, en el plasma humano: alcohol primario, el ácido carboxílico correspondiente y su glucurónido conjugado.

La actividad del citocromo P450 2C9 es reducida en individuos con polimorfismos genéticos que llevan a la actividad reducida del enzima, tales como aquellas homocigóticas para el polimorfismo CYP2C9\*3.

En un estudio de farmacocinética de celecoxib 200 mg administrado una vez al día en voluntarios sanos, genotípicos como CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3 o CYP2C9\*3/\*3, la media de Cmax y AUC0-24 de celecoxib en el 7º día fue de aproximadamente 4 veces y 7 veces, respectivamente, en individuos genotípicos como CYP2C9\*3/\*3 comparados con los otros genotipos. En tres estudios diferentes de dosis única, con la participación de un total de 5 individuos genotípicos como CYP2C9\*3/\*3, AUC0-24 aumentada con dosis única en aproximadamente 3 veces comparado con los metabolizadores normales. Es estimado que la frecuencia del genotipo homocigoto \*3/\*3 es 0,3-1,0% entre los diferentes grupos étnicos.

El celecoxib debe ser administrado con cuidado a pacientes con deficiencia o sospecha de deficiencia de metabolizadores CYP2C9 basados en el historial previo/experiencia con otros substratos CYP2C9. Considerar el inicio de tratamiento con la mitad de la menor dosis recomendada (vea Dosificación e Interacciones Medicamentosas).

#### Excreción

El celecoxib es eliminado predominantemente por metabolismo hepático, con menos de 1% de la dosis excretada inalterada en la orina. Después de múltiples dosis, la vida media de eliminación es

de 8 a 12 horas y el clearance es de aproximadamente 500 mL/min con administraciones múltiples, las condiciones del estado de equilibrio se alcanzan al 5° día.

La variación de los parámetros farmacocinéticos (ABC, Cmax y vida media) entre individuos es del orden de 30%. El volumen medio de distribución es de aproximadamente 500 litros por 70 Kg en individuos jóvenes adultos saludables, indicando extensa distribución en todos los tejidos. Estudios preclínicos indican que el celecoxib atraviesa la barrera hematoencefálica.

### **Efectos de los alimentos**

La administración con alimentos (comida rica en grasas) retarda la absorción del celecoxib resultando en un T<sub>máx</sub> de cerca de 4 horas y aumenta la biodisponibilidad en cerca de 20% (ver Dosificación).

En voluntarios adultos saludables, la exposición sistémica global (ABC) de celecoxib fue equivalente cuando el celecoxib fue administrado en cápsulas intactas o cápsulas abiertas cuyo contenido se mezcló con el puré de manzana. No hubo alteraciones significativas en el C<sub>max</sub>, T<sub>máx</sub> o T<sub>1/2</sub> después de la administración del contenido de las cápsulas abiertas mezcladas con el puré de manzana.

### **Población especial**

**Tercera edad:** En la población con edad >65 años, ocurre un aumento de 1,5 a 2 veces la media de C<sub>max</sub> y de ABC para el celecoxib. Esta es una modificación predominantemente relacionada con el peso en vez de estar relacionada con la edad, los niveles de celecoxib quedando más altos en individuos de menor peso y, consecuentemente, más altos en la población de la tercera edad, que generalmente presenta peso medio inferior al peso medio de la población más joven. Por lo tanto, las mujeres de la tercera edad tienden a presentar concentraciones plasmáticas del fármaco más altas del que los hombres de la tercera edad. Generalmente no es necesario el ajuste de dosis. Sin embargo, para pacientes de la tercera edad con menos de 50 kg, debe introducirse el tratamiento con la menor dosis recomendada.

**Raza:** un metaanálisis de estudios farmacocinéticos sugirió que el ABC de celecoxib es aproximadamente 40% mayor en pacientes de la raza negra cuando se compara con pacientes de raza blanca. La causa y el significado clínico de ese hallazgo no se conocen.

**Insuficiencia hepática:** las concentraciones plasmáticas de celecoxib en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) no son significativamente diferentes a los controles pareados por sexo y edad. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh). La concentración plasmática de celecoxib es cerca de 2 veces la del grupo control (vea Dosificación).

**Insuficiencia renal:** La farmacocinética del celecoxib en individuos de la tercera edad con reducción del ritmo de filtración glomerular (RFG) relacionada con la edad (RFG medio > 65 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) y en pacientes con insuficiencia renal crónica estable (RFG entre 35 y 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) fue comparable con la de individuos con función renal normal. No se descubrió la relación significativa entre creatinina sérica (o clearance de creatinina) y clearance de celecoxib. En insuficiencia renal grave, no se espera una alteración del clearance de celecoxib ya que la principal vía de eliminación es hepática para metabolitos inactivos.

**Efectos renales:** El papel de las enzimas COX-1 y COX-2 en la fisiología renal aún no se conoce plenamente. El celecoxib reduce la excreción urinaria de PGE2 y del 6-ceto-PGF1 $\alpha$  (un metabolito de prostaciclina), pero no altera el nivel sérico de tromboxano B2 (TXB2), y la excreción urinaria de 11-deidro-TXB2, un metabolito del tromboxano inalterado (ambos resultantes de la actividad del COX-1). Estudios específicos demostraron que celecoxib no produce disminución del ritmo de filtración glomerular en personas de la tercera edad o en pacientes con insuficiencia renal crónica. Estos estudios también demostraron reducciones transitorias en la excreción fraccionada de sodio. En los estudios conducidos en pacientes con artritis, una incidencia comparable de edema periférico fue observada en relación a la verificada con inhibidores inespecíficos del COX (que también presentan actividad inhibitoria del COX-2). Esto fue más frecuente en pacientes que recibían terapia diurética concomitante. Sin embargo, no se observaron aumentos de las incidencias de hipertensión e insuficiencia cardíaca y el edema periférico fue leve y autolimitante.

### **Datos de Seguridad Preclínica**

Datos de seguridad no-clínicos revelaron la ausencia de riesgo especial para humanos con base en los estudios convencionales de toxicidad de dosis repetida, mutabilidad o carcinogenicidad.

El celecoxib en dosis orales  $\geq 150$  mg/Kg/día (aproximadamente 2 veces la dosis de exposición humana en 200 mg dos veces al día, medido por ABC0-24), causó un aumento de la incidencia de defectos del septo ventricular, un evento raro, y alteraciones fetales, tales como costillas hundidas, esternón hundido y esternón deforme cuando se trataron conejos durante toda la organogénesis. Se observó un aumento dosis-dependiente en la hernia diafragmática cuando los ratones recibieron celecoxib en dosis orales  $\geq 30$  mg/Kg/día (aproximadamente 6 veces la dosis de exposición humana con base en la ABC0-24 en 200 mg dos veces al día) durante toda la organogénesis. Estos efectos son esperados con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. En ratones, la exposición al celecoxib durante el desarrollo embrionario inicial resultó en pérdidas preimplantación y postimplantación, y redujo la sobrevivencia embrionaria/fetal.

### **Toxicología**

En ratones jóvenes se ha encontrado un aumento en la incidencia de hallazgos experimentales de espermatocele con o sin alteraciones secundarias, así como hipoespermia epididimal mínima, así como insignificante dilatación de los túbulos seminíferos. Estos hallazgos reproductivos aparentemente relacionados con el tratamiento no aumentaron la incidencia o severidad con la dosis, y pueden indicar una exacerbación de una condición espontánea. No se observaron hallazgos reproductivos similares en estudios con cachorros jóvenes y adultos o en ratones adultos tratados con celecoxib. La relevancia clínica de esta observación es desconocida.

### **INDICACIONES**

Este medicamento está indicado para el tratamiento de los síntomas de osteoartritis (OA) y de artritis reumatoide (AR); alivio de los signos y síntomas de espondilitis anquilosante (EA); manejo del dolor y tratamiento de la dismenorrea primaria.

### **DOSIFICACIÓN**

El celecoxib en las dosis de hasta 200 mg dos veces al día puede ser administrado con o sin alimentos.

Ya que los riesgos cardiovasculares de celecoxib pueden aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, se debe usar la menor dosis diaria eficaz durante el menor período posible.

**Uso en Adultos:****Uso para el tratamiento de dolor agudo:**

Manejo del dolor agudo: La dosis recomendada de celecoxib es de 400 mg, inicialmente, seguida por una dosis adicional de 200 mg, si se necesita en el primer día. En días subsiguientes, la dosis recomendada es de 200 mg dos veces al día, según sea necesario.

**Tratamiento de la dismenorrea primaria:** la dosis recomendada de celecoxib es de 400 mg, inicialmente, seguidos de una dosis de 200 mg si fuese necesario, por vía oral, en el primer día del tratamiento. Durante los días siguientes, la dosis recomendada es de 200 mg dos veces al día, según lo requerido.

PRIMER DÍA DE TRATAMIENTO	DIAS SIGUIENTES
400 mg (2 cápsulas de 200 mg) + 200 mg (Según lo requerido)	200 mg dos veces al día (Según lo requerido)

**Tratamiento Sintomático de la Osteoartritis (OA):** La dosis recomendada de celecoxib es de 200 mg administrado en dosis única por vía oral ó 100 mg dos veces al día.

**Tratamiento Sintomático de la Artritis Reumatoide (AR):** La dosis recomendada de celecoxib es de 100 o 200 mg dos veces al día por vía oral.

**Espondilitis anquilosante (EA):** La dosis recomendada de celecoxib es de 200 mg en dosis única por vía oral ó 100 mg dos veces al día. Si no observa mejoría después de 6 semanas, se puede administrar una dosis de 400 mg al día. Si tampoco se observa mejoría con esta dosis, después de 6 semanas, debe buscarse un tratamiento alternativo.

**Deficiencia de metabolizadores CYP2C9 (metabolizadores lentos):** celecoxib debe ser administrado con cautela a pacientes con deficiencia o sospecha de deficiencia de metabolizadores CYP2C9 basado en la historia previa/experiencia con otros substratos CYP2C9. En estos pacientes, dosis de 400 mg dos veces al día pueden resultar en la exposición a dosis de celecoxib que son más altas que aquellas para las cuales la seguridad ha sido estudiada del riesgo de presentar reacciones adversas dosis-dependientes. Considerar el inicio de tratamiento con la mitad de la dosis recomendada (vea Interacciones Medicamentosas y Características Farmacológicas - Propiedades Farmacocinéticas - Metabolismo).

**Uso en personas de la tercera edad**

Generalmente, no hay necesidad de ajustar la dosis. Sin embargo, en pacientes de la tercera edad que pesan menos de 50 Kg es aconsejable iniciar la terapia con la menor dosis recomendada.

**Insuficiencia Hepática**

No hay necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child Pugh).

Iniciar celecoxib con la menor dosis recomendada en pacientes con artritis o dolor con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child Pugh).

No se estudiaron pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child Pugh) (ver el ítem 5. Advertencias y Precauciones – 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 compromiso renal grave (vea Advertencias y Precauciones – Efectos renales).

**Coadministración con fluconazol**

El celecoxib debe ser administrado con la menor dosis recomendada a pacientes bajo tratamiento con fluconazol, un inhibidor del CYP2C9. Se debe tener cautela cuando otros inhibidores del CYP2C9 son coadministrados con celecoxib (vea Interacciones Medicamentosas).

**Uso en Pacientes Pediátricos**

El celecoxib no fue estudiado en pacientes menores de 18 años de edad. No está indicado su uso en estos pacientes.

**Este medicamento no debe ser partido, abierto o masticado.**

**EFFECTOS ADVERSOS (no deseados)**

Experiencia en Estudios Clínicos

Las siguientes reacciones adversas al medicamento (RAMs) fueron identificadas con tasas de incidencia mayores al 0,01% en el grupo del celecoxib y mayores que aquellas relatadas en el grupo placebo, durante 12 estudios clínicos controlados por activo y/o placebo con duración de hasta 12 semanas de tratamiento en las dosis diarias de 100 mg hasta 800 mg en adultos. Las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento (RAMs) son actualizadas con base en un agrupamiento más reciente de datos de 89 estudios clínicos controlados, aleatorios, representando la exposición clínica en 38.102 pacientes recibiendo celecoxib. Las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento (RAMs) son definidas como: muy comunes ( $\geq 10\%$ ), comunes ( $\geq 1\%$  y  $< 10\%$ ), no comunes ( $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$ ), raras ( $\geq 0,01\%$  y  $< 0,1\%$ ) y muy raras ( $< 0,01\%$ ). Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) están listadas en la tabla 1 por clase de sistema de órganos y son clasificadas de acuerdo con la frecuencia en orden decreciente.

<b>Tabla 1. Reacciones Adversas al Medicamento (RAMs) en 12 Estudios Clínicos Controlados por Placebo y/o con Control activo y Frecuencia de Reacciones Adversas al Medicamento (RAMs) en 89 Estudios Clínicos Controlados, aleatorios, para dolor e Inflamación con dosis Diarias de 25 mg-800 mg en Población Adulta</b>	
<b>Infecciones e infestaciones</b> Común:  No común:	Bronquitis, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior, infección del trato urinario Faringitis, rinitis
<b>Desórdenes del sistema linfático y sanguíneo</b> No común: Rara:	Anemia Trombocitopenia
<b>Desórdenes del Sistema inmunológico</b> No común:	Hipersensibilidad
<b>Desórdenes Psiquiátricos</b> Común: No común: Raro:	Insomnio Ansiedad Estado de confusión
<b>Desorden del sistema nervoso</b> Común: No común:	Vértigo Hipertonía, somnolencia
<b>Desórdenes de la visión</b> No común:	Visión borrosa
<b>Desórdenes del oído y laberinto</b> No común:	Zumbido
<b>Desórdenes cardíacos</b> No común: Raro:	Palpitación Insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia, taquicardia
<b>Desórdenes vasculares</b> Común: Raro:	Hipertensión (incluyendo empeoramiento de la hipertensión) Rubor
<b>Desórdenes respiratorios, torácico y mediastino</b> Común:	Tos
<b>Desórdenes gastrointestinales</b> Común: No común: Raro: Muy raro:	Vómito, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia. Úlcera gástrica, enfermedades dentales Úlcera duodenal, úlcera esofágica Perforación intestinal, pancreatitis

<b>Desórdenes hepatobiliares</b> No común:	Aumento de las enzimas hepáticas (incluye aumento de alanina aminotransferasas y aspartato aminotransferasa)
<b>Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo</b> Común: No común: Raro: Muy raro:	Prurito (incluye prurito generalizado), erupción Urticaria, equimosis Angioedema, alopecia Dermatitis
<b>Desórdenes Generales</b> Común: No común:	Edema periférico Edema facial, enfermedad similar a la gripe
<b>Lesión, envenenamiento y condiciones de procedimiento</b> No común:	Lesión

Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) adicionales a continuación fueron identificadas con tasas de incidencia mayores que del placebo en los estudios a largo plazo de prevención de pólipos con duración de hasta 3 años en las dosis diarias de 400 mg hasta 800 mg (vea Características Farmacológicas – Propiedades Farmacodinámicas – Seguridad cardiovascular – Estudios a largo plazo con la participación de pacientes con pólipos adenomatosos esporádicos). Las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento (RAMs) de la tabla 2 fueron determinadas con base en estudios de largo plazo de prevención de pólipos y son definidas como: Muy comunes ( $\geq 10\%$ ) comunes ( $\geq 1\%$  y  $< 10\%$ ), no comunes ( $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$ ). las reacciones adversas al medicamento (RAMs) están listadas por clases de sistema de órganos y clasificadas de acuerdo con la frecuencia en orden decreciente.

<b>Tabla 2. Reacciones Adversas de Estudios Clínicos para Prevención de Pólipos con duración de hasta 3 años y dosis diarias de 400 mg-800 mg</b>	
<b>Infecciones e infestaciones</b> Común: No común:	Otitis, infección fúngica** Infección por <i>Helicobacter</i> , herpes zoster, erisipela, infección en heridas, gingivitis, laberintitis, infección bacteriana
<b>Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas</b> No común:	Lipoma
<b>Psiquiátrico</b> No común:	Desórdenes del sueño
<b>Sistema nervioso</b> No común:	Infarto cerebral



<b>Desórdenes de la visión</b> No común:	Hemorragia conjuntival, depósitos en el humor vítreo
<b>Desórdenes del oído y laberinto</b> No común:	Hipoacusia
<b>Desórdenes cardíacos</b> Común: No común:	Infarto del miocardio, angina pectoris Angina inestable, insuficiencia de válvula aórtica, aterosclerosis de la arteria coronaria, bradicardia sinusal, hipertrofia ventricular
<b>Desórdenes vasculares</b> Muy común: No común:	Hipertensión* Trombosis venosa profunda, hematoma
<b>Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino</b> Común: No común:	Disnea Disfonía
<b>Desórdenes gastrointestinales</b> Muy común: Común: No común:	Diarrea* Vómito*, disfagia, síndrome del intestino irritable, enfermedad de reflujo gastroesofágico, náusea, divertículo Hemorragia del hemorroide, evacuaciones frecuentes, ulceración oral, estomatitis
<b>Desórdenes hepatobiliares</b> Común:	Aumento de la enzima hepática (incluye aumento de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa)
<b>Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo</b> No común:	Dermatitis alérgica
<b>Desórdenes musculoesqueléticos y tejido conjuntivo</b> Común: No común:	Espasmos musculares, quiste sinovial
<b>Desórdenes renales y urinario</b> Común: No común:	Nefrolitiasis Polución nocturna

<b>Desórdenes del sistema reproductivo y mama</b> Común:  No común:	Hemorragia vaginal, prostatitis, hiperplasia prostática benigna Quiste ovárico, síntomas de menopausia, sensibilidad en la mama, dismenorrea
<b>Desórdenes generales</b> No común:	Edema
<b>Investigaciones en laboratorios</b> Común:  No común:	Elevación de la creatinina sérica, elevación del antígeno prostático específico, aumento de peso Elevación del potasio y sodio sérico, reducción de la testosterona sérica, reducción del hematocrito, aumento en los niveles de hemoglobina
<b>Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento</b> No común:	Fractura de pie, fractura de miembro inferior, fractura, Epicondilitis, ruptura del tendón

\* Hipertensión, vómito, diarrea y aumento de la enzima hepática están incluidos encima porque esos eventos fueron relatados más frecuentemente en estos estudios, con 3 años de duración, comparados con las reacciones citadas, que incluyeron reacciones adversas de estudios de 12 semanas de duración.

\*\* Infecciones provocadas por hongos fueron principalmente infecciones no sistémicas.

### Experiencia postcomercialización

Las reacciones adversas identificadas después de la comercialización se reportan abajo. Aunque estas hayan sido identificadas como reacciones a partir de reportes postcomercialización, los datos de las pruebas fueron consultados para estimar la frecuencia. Según lo mencionado arriba, las frecuencias se basan en un agrupamiento de pruebas representando exposición en 38.102 pacientes. Las frecuencias son definidas como: Muy común ( $\geq 10\%$ ), común ( $\geq 1\%$  y  $< 10\%$ ), no común ( $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$ ), raro ( $\geq 0,01\%$  y  $< 0,1\%$ ), Muy raro ( $< 0,01\%$ ), desconocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles).

**Desórdenes del sistema inmunológico:** Muy raro: reacción anafiláctica.

**Desórdenes psiquiátricos:** Raro: alucinación.

**Desórdenes del sistema nervioso:** Muy raro: hemorragia cerebral, meningitis aséptica, ageusia, anosmia.

**Desórdenes de la visión:** No común: conjuntivitis.

**Desórdenes vasculares:** Muy raro: vasculitis.

**Desórdenes respiratorios, torácica y del mediastino:** Raro: embolia pulmonar, neumonitis.

**Desórdenes gastrointestinales:** Raro: hemorragia gastrointestinal.

**Desórdenes hepatobiliares:** Raro: hepatitis; Muy raro: insuficiencia hepática, hepatitis fulminante, necrosis hepática (vea el ítem 5. Advertencias y Precauciones – Efectos hepáticos), colestasis, hepatitis colestásica, ictericia.

**Desórdenes en la piel y tejido subcutáneo:** Raro: reacción de fotosensibilidad; Muy raro: síndrome de Stevens- Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), dermatitis exfoliante.

**Desórdenes renales y urinarios:** Raro: insuficiencia renal aguda (vea el ítem 5. Advertencias y precauciones. – Efectos renales), hiponatremia; Muy raro: nefritis túbulointersticial, síndrome nefrótico, glomerulonefritis por lesión mínima.

**Desórdenes del sistema reproductivo y mamario:** Raro: Desórdenes menstruales; Desconocido†: infertilidad femenina (reducción de la fertilidad femenina) (vea el ítem 5. Advertencias y Precauciones – Fertilidad).

**Desórdenes generales:** No común: angina.

Mujeres con la intención de quedar embarazadas fueron excluidas de todos los estudios; por lo tanto, la consulta del banco de datos de pruebas por la frecuencia de ese evento no fue razonable.

#### **Otras reacciones adversas**

En estudios clínicos con control por activo o por placebo, la tasa de interrupción debido a los eventos adversos fue de 7,1% para pacientes que recibieron celecoxib y 6,1% para los que recibieron placebo. Las razones más comunes por interrupción debido a eventos adversos en los grupos de tratamiento que recibieron celecoxib fueron dispepsia y dolor abdominal (citadas como razones para interrupción en 0,8% y 0,7% de los pacientes con celecoxib, respectivamente). Entre los pacientes recibiendo placebo, 0,6% interrumpieron por causa de dispepsia y 0,6% fueron apartados por dolor abdominal.

**Atención: este producto es un medicamento que posee nueva indicación terapéutica en el país y, aunque las investigaciones hayan indicado eficacia y seguridad aceptables, aunque esté indicado y se haya utilizado correctamente, pueden ocurrir eventos adversos imprevisibles o desconocidos. En ese caso, notifique los eventos adversos.**

### **CONTRAINDICACIONES**

Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al celecoxib o con cualquier componente de la fórmula. El celecoxib está contraindicado, también, en pacientes con hipersensibilidad a las sulfonamidas.

Este medicamento no debe ser administrado a pacientes que hayan presentado asma, urticaria o reacciones alérgicas después del uso de ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluyendo otros inhibidores específicos de cicloxigenasas 2 (COX-2). Reacciones graves, algunas fatales, fueron descritas en tales pacientes (vea Advertencias y Precauciones). En raros casos se han presentado reacciones anafilácticas fatales y asmáticas severas.

No debe ser administrado a pacientes con insuficiencia hepática grave (albumina sérica < 25 g/L o Child-Pugh  $\geq$  10).

Este medicamento está contraindicado en el tratamiento del dolor peri-operatorio en pacientes sometidos a cirugía de revascularización del miocardio (vea Advertencias y Precauciones).

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.

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.

Enfermedad inflamatoria intestinal.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 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.
- Debido al riesgo de que se produzcan eventos cardiovasculares severos con el uso de AINEs a excepción del Ácido Acetilsalicílico, debe evaluarse cuidadosamente la condición del paciente antes de prescribir estos medicamentos.
- Se debe utilizar la dosis mínima efectiva con la que se obtengan efectos beneficiosos y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.
- La necesidad de continuar el tratamiento debe ser evaluada periódicamente.
- Existe el riesgo de sangramiento estomacal severo, que potencialmente amenaza la vida.
- El uso concomitante con Ácido Acetilsalicílico incluso a dosis bajas aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.
- Síntomas de toxicidad gastrointestinal severa tales como inflamación, sangramiento, ulceración y perforación del intestino grueso y delgado pueden ocurrir en cualquier momento con o sin síntomas

previos, en pacientes en terapia crónica con AINEs, por lo que se debe estar alerta frente a la presencia de síntomas de ulceración o sangrado.

- Se han reportado severas reacciones cutáneas que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en pacientes en tratamiento con Valdecoxib; por lo que se debe discontinuar el medicamento ante la aparición de rash cutáneo o ante los primeros signos de hipersensibilidad. Se han producido reacciones anafilactoideas en pacientes asmáticos, sin exposición previa a AINEs, pero que han experimentado previamente rinitis con o sin pólipos nasales o que exhiben broncoespasmo potencialmente fatal después de tomar Ácido Acetilsalicílico u otro AINE.

### **Efectos cardiovasculares**

**Eventos cardiovasculares trombóticos:** celecoxib puede causar un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares (CV) trombóticos graves, infarto del miocardio (IM) y accidente vascular encefálico, que puede ser fatal. Todos los antiinflamatorios no esteroideos pueden tener un riesgo similar. Este riesgo puede aumentar con la dosis, duración del tratamiento y factor de riesgo cardiovascular basal. Pacientes con historia médica conocida de enfermedad cardiovascular pueden estar bajo un riesgo mayor. Para minimizar el riesgo potencial para un evento adverso cardiovascular en pacientes tratados con celecoxib, se debe usar la menor dosis eficaz por el menor período posible. Médicos y pacientes deben permanecer alertas para el desenvolvimiento de tales eventos, aunque en la ausencia de síntomas cardiovasculares previos. Los pacientes deben ser informados sobre los señales y síntomas de toxicidad cardiovascular grave y las medidas a ser tomadas si estos ocurriesen (vea Características Farmacológicas – Propiedades Farmacodinámicas).

Se observó incidencia aumentada de infarto del miocardio y accidente vascular encefálico en dos grandes estudios clínicos controlados con un antiinflamatorio no esteroide, selectivo para COX-2 diferente de celecoxib, para el tratamiento del dolor en los primeros 10-14 días después de la cirugía de revascularización del miocardio (vea Contraindicaciones).

El celecoxib no es un sustituto del ácido acetilsalicílico en la profilaxis de enfermedad cardiovascular tromboembólica debido a la falta de efectos sobre la función plaquetaria. Ya que el celecoxib no inhibe la agregación plaquetaria, la terapia antiplaquetaria (por ex., ácido acetilsalicílico) no se debe discontinuar.

**Hipertensión:** Así como ocurre con todos los AINEs, celecoxib puede llevar al inicio de una nueva hipertensión o empeorar la hipertensión preexistente, de las cuales puede contribuir para un aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares. Los AINEs, incluyendo celecoxib, deben ser usados con cautela en pacientes con hipertensión. La presión sanguínea debe ser cuidadosamente monitoreada en el inicio y durante la terapia con celecoxib.

**Retención hídrica y edema:** así como ocurre con otros medicamentos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, se observó retención hídrica y edema en pacientes que recibieron celecoxib. Por lo tanto, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión preexistente deben ser cuidadosamente monitoreados. El celecoxib debe ser usado con cautela en pacientes con función cardíaca comprometida, edema preexistente, u otras condiciones que predispongan o empeoren la retención hídrica, incluyendo **aquellos que hacen uso de diuréticos, o bajo riesgo de hipovolemia.**

### **Efectos gastrointestinales (GI)**

Perforaciones, úlceras o hemorragias gastrointestinales altas y bajas ocurrieron en pacientes tratados con celecoxib. Las personas de la tercera edad son pacientes con mayor riesgo para el desarrollo de esas complicaciones gastrointestinales con AINEs, al igual que pacientes con enfermedad cardiovascular, pacientes en uso concomitante de ácido acetilsalicílico, glucocorticoides u otros AINEs, pacientes que hacen uso de alcohol o pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal previa o enfermedad activa, tales como úlceras, hemorragia gastrointestinal o condiciones inflamatorias. La mayor parte de los reportes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales en personas de la tercera edad o pacientes debilitados.

Aunque se haya demostrado una reducción significativa del riesgo de desarrollo de complicaciones gastrointestinales comúnmente asociadas al uso de antiinflamatorios, este riesgo no se elimina completamente por el uso de celecoxib.

Para reducir el riesgo potencial de un efecto adverso GI, se debe utilizar la menor dosis eficaz durante el menor período de tiempo posible.

### **Efectos renales**

Los AINEs, incluyendo celecoxib, pueden causar toxicidad renal. Estudios clínicos con celecoxib mostraron efectos renales similares a aquellos observados con un AINEs comparativo. Pacientes bajo un riesgo mayor de toxicidad renal son aquellos con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática y personas de la tercera edad. Tales pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados durante el tratamiento con celecoxib.

Se debe tener cuidado al iniciar el tratamiento en pacientes con deshidratación. Es aconsejable rehidratar al paciente antes de iniciar el tratamiento con celecoxib.

**Enfermedad renal avanzada:** La función renal debe ser cuidadosamente monitoreada en pacientes con enfermedad renal avanzada en uso de celecoxib (vea el ítem 8. Posología y Modo de Usar).

### **Reacciones anafilácticas**

Así como ocurre con AINEs en general, se presentaron reacciones anafilácticas en pacientes expuestos al celecoxib (vea Contraindicaciones).

### **Reacciones graves en la piel**

Efectos graves en la piel, algunos fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica, fueron reportadas muy raramente en asociación al uso de celecoxib. Los pacientes parecen tener un riesgo mayor para estos eventos durante el inicio de la terapia, el inicio del evento ocurre en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. El celecoxib se debe discontinuar ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otra señal de hipersensibilidad.

### **Efectos hepáticos**

No se estudiaron pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). El uso de celecoxib en pacientes con insuficiencia hepática grave no es recomendado. Pacientes con insuficiencia hepática moderada debe utilizar celecoxib con cuidado (clase B de Child-Pugh), iniciando con la menor dosis recomendada (vea Dosificación).

Raros casos de reacciones hepáticas severas, incluyendo hepatitis fulminante (algunas con consecuencia fatal), necrosis del hígado y falencia hepática (algunas con consecuencias fatales o que requieren trasplante de hígado) fueron relatados con celecoxib.

Un paciente con señales y/o síntomas de disfunción hepática, o que haya presentado prueba de función hepática anormal, debe ser monitoreado cuidadosamente en relación a la alteración hepática más grave mientras esté en tratamiento con celecoxib.

### **Uso con anticoagulantes orales**

El uso concomitante de AINEs con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de hemorragia y debe ser administrado con cautela. Anticoagulantes orales incluyen warfarina/tipo cumarínico y nuevos anticoagulantes orales (por ejemplo, apixaban dabigatran y rivaroxaban). En pacientes en terapia concomitante con warfarina o agentes similares, se reportaron eventos hemorrágicos serios, algunos de ellos fatales. Debido a que se reportó aumento del tiempo de protrombina (INR), la anticoagulación/INR debe ser monitoreada en pacientes utilicen warfarina/anticoagulante tipo cumarínico después del inicio del tratamiento con celecoxib o después del cambio de dosis (vea Interacciones Medicamentosas).

### **General**

Al reducir la inflamación, celecoxib puede reducir la utilidad de señales diagnósticas, como fiebre, en la detección de infecciones.

Se debe evitar el uso concomitante de celecoxib y un AINE, diferente del ácido acetilsalicílico.

### **Inhibición del CYP2D6**

El celecoxib demostró ser un inhibidor moderadamente potente del CYP2D6. Para los medicamentos que son metabolizados por CYP2D6, puede ser necesario una reducción de la dosis durante el inicio del tratamiento con celecoxib o un aumento de la dosis al final del tratamiento con celecoxib (vea Interacciones Medicamentosas).

### **Uso en Niños**

No se evaluó la seguridad y la eficacia en personas menores de 18 años de edad.

### **Fertilidad**

Basado en el mecanismo de acción, el uso de AINEs, incluyendo el celecoxib, puede retardar o prevenir la ruptura de folículos ováricos, lo que puede estar asociado con la infertilidad reversible en algunas mujeres. En las mujeres que presentan dificultad para concebir o que están pasando por una investigación de infertilidad, se debe considerar la suspensión de AINEs, incluyendo el celecoxib.

### **Uso durante el embarazo**

No existen estudios en gestantes humanas. Estudios en animales demostraron toxicidad reproductiva (vea Características Farmacológicas - datos de Seguridad Preclínica). La relevancia de estos datos para humanos no se conoce.

Así como ocurre con otros medicamentos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, celecoxib puede causar inercia uterina y cierre prematuro del ducto arterial y se debe evitar durante el tercer trimestre de embarazo.

El celecoxib debe ser usado durante el embarazo solamente si, a criterio médico, el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar adversamente el embarazo. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un riesgo aumentado de aborto espontáneo después del uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al inicio del embarazo. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas se ha relacionado con el aumento de pérdida pre y post-implantación.

**El celecoxib es un medicamento clasificado en la categoría C de riesgo de embarazo. Por lo tanto, este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientación médica o del odontocirujano.**

### **Uso durante la lactancia**

Estudios en ratas demostraron que el celecoxib es excretado en la leche en concentraciones semejantes a las del plasma. La administración de celecoxib a lactantes presentó baja excreción de celecoxib en la leche materna.

Debido a la posibilidad de reacciones adversas en lactantes por el celecoxib, el médico debe tomar una decisión en cuanto a la interrupción de la lactancia o la suspensión del medicamento, considerando la importancia de ese para la madre.

### **Efectos en la Habilidad de Dirigir y Operar Máquinas**

El efecto de celecoxib en la habilidad de dirigir o de operar máquinas no se estudió, sin embargo, considerando sus propiedades Farmacodinámicas y perfil de seguridad como un todo, es improbable que haya efectos sobre esas habilidades.



**Este producto contiene el colorante amarillo de TARTRAZINA que puede causar reacciones de naturaleza alérgica, entre las que se encuentra asma bronquial, especialmente en personas alérgicas al ácido acetilsalicílico.**

#### **PRECAUCIONES:**

- Efectuar seguimiento de los pacientes en tratamiento crónico con AINEs por signos y síntomas de ulceración o sangramiento del tracto gastrointestinal.
- Efectuar monitoreo de transaminasas y enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con AINEs, especialmente en aquellos tratados con Nimesulida, Sulindaco, Diclofenaco y Naproxeno.
- Usar con precaución en pacientes con compromiso de la función cardiaca, hipertensión, terapia diurética crónica, y otras condiciones que predisponen a retención de fluidos, debido a que los AINEs pueden causar la retención de fluidos además de edema periférico.
- Se puede producir insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial con hematuria, síndrome nefrótico, proteinuria, hiperkalemia, hiponatremia, necrosis papilar renal y otros cambios medulares renales.
- Pacientes con falla renal preexistente están en mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal aguda. Una descompensación renal se puede precipitar en pacientes en tratamiento por AINEs, debido a una reducción dosis dependiente en la formación de prostaglandinas afectando principalmente a ancianos, lactantes, prematuros, pacientes con falla renal, cardíaca o disfunción hepática, glomerulonefritis crónica, deshidratación, diabetes mellitus, septicemia, pielonefritis y depleción de volumen extracelular en aquellos que están tomando inhibidores de la ECA, y/o diuréticos.

#### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

##### **Generales**

El metabolismo del celecoxib está mediado, predominantemente, por el citocromo P450 (CYP) 2C9 en el hígado. Pacientes con deficiencia o sospecha de deficiencia de metabolizadores CYP2C9, basados en el historial previo/experiencia con otros substratos CYP2C9, deben utilizar celecoxib con cautela, una vez que pueden presentar niveles plasmáticos altos anormales debido a la reducción del clearance metabólico. Considerar el inicio del tratamiento con mitad de la menor dosis recomendada (vea Dosificación Características Farmacológicas - Propiedades Farmacocinéticas – Metabolismo).

La administración concomitante de celecoxib con inhibidores de CYP2C9 puede llevar a aumentos en las concentraciones plasmáticas de celecoxib. Por lo tanto, una reducción de la dosis de celecoxib puede ser necesaria cuando el celecoxib sea coadministrado con inhibidores de CYP2C9.

La administración concomitante de celecoxib con inductores de CYP2C9, como rifampicina, carbamazepina y barbitúricos, puede llevar a una disminución en las concentraciones plasmáticas de celecoxib. Por tanto, un aumento de la dosis de celecoxib puede ser necesaria cuando el celecoxib sea coadministrado con inductores de CYP2C9.

Estudio de farmacocinética clínica y estudios *in vitro* indican que el celecoxib, aunque no sea un sustrato, también es un inhibidor del CYP2D6. Por tanto, existe un potencial para interacción medicamentosa in vivo con fármacos metabolizados por el CYP2D6.

### **Interacciones Específicas**

**Interacción de celecoxib con warfarina o agentes similares:** vea Advertencias y Precauciones – Uso con anticoagulantes orales.

**Fluconazol y ketoconazol:** la administración concomitante de fluconazol, 200 mg/día, resultó en un aumento de dos veces la concentración plasmática de celecoxib. Este aumento se debe a la inhibición del metabolismo del celecoxib vía CYP2C9 proporcionada por el fluconazol. El celecoxib debe ser introducido con la menor dosis recomendada en pacientes que reciben el inhibidor del CYP2C9, fluconazol (vea Dosificación). El ketoconazol, un inhibidor del CYP3A4, no mostró inhibición clínicamente relevante en el metabolismo de celecoxib.

**Dextrometorfano y metoprolol:** La administración concomitante de celecoxib 200 mg dos veces al día resultó en aumento de 2,6 veces y 1,5 veces en las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano y metoprolol (sustratos CYP2D6), respectivamente. Esos aumentos se deben a la inhibición del celecoxib al metabolismo del sustrato CYP2D6 vía CYP2D6. Por tanto, la dosis de medicamentos, como el sustrato CYP2D6, puede necesitar una reducción cuando el tratamiento con celecoxib sea iniciado o aumentado cuando el tratamiento con celecoxib termine (vea Advertencias y Precauciones – Uso con anticoagulantes orales).

**Anti-hipertensivos, incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), antagonistas de la angiotensina II (también conocidos como bloqueadores del receptor de la angiotensina, BRAs), diuréticos y betabloqueadores:** la inhibición de las prostaglandinas puede reducir el efecto de los anti-hipertensivos, incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y/o antagonistas de la angiotensina II (BRAs), diuréticos y betabloqueadores. Esa interacción se debe considerar en pacientes que reciben celecoxib junto con IECAs y/o antagonistas de la angiotensina II (BRAs), diuréticos y betabloqueadores.

En pacientes de la tercera edad, con depleción de volumen (incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos) o con función renal comprometida, la coadministración de AINEs, incluyendo inhibidores selectivos del COX-2, con inhibidores del ECA, antagonistas de la angiotensina II o diuréticos, puede resultar en deterioro de la función renal, incluyendo posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. Por tanto, la administración concomitante de esos medicamentos se debe hacer con cuidado. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y la necesidad clínica de monitorear la función renal debe ser evaluada al inicio del tratamiento concomitante y después periódicamente.

**Resultados del estudio con lisinopril:** En un estudio clínico de 28 días en pacientes con hipertensión fase I y II controlada con lisinopril, la administración de celecoxib 200 mg dos veces al día, cuando comparado al tratamiento con placebo, no resultó en aumentos clínicamente significativos en la presión arterial sistólica o diastólica media diaria determinado por medio de monitoreo ambulatorio

de la presión arterial por 24 horas. Entre los pacientes que recibieron concomitantemente celecoxib 200 mg dos veces al día, 48% fueron considerados no responsivos al lisinopril en la visita clínica final (definido como presión arterial diastólica medida con manguito >90 mm Hg o presión arterial diastólica medida con manguito aumentada en >10% en relación a la línea de base), en comparación con 27% de los pacientes que recibieron placebo concomitante; esa diferencia fue estadísticamente significativa.

**Ciclosporina:** debido a su efecto sobre las prostaglandinas renales, los AINEs pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad asociada a la ciclosporina.

**Diuréticos:** estudios clínicos mostraron que los AINEs pueden reducir el efecto natriurético de furosemida y tiazídicos en algunos pacientes a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales.

**Metotrexato:** No se observaron interacciones farmacocinéticas y clínicamente importantes en un estudio clínico entre celecoxib y metotrexato.

**Anticonceptivos orales:** En un estudio de interacción, celecoxib no demostró efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética del prototipo de un anticonceptivo oral combinado (1 mg noretindrona/ 0,035 mg etinilestradiol).

**Litio:** En individuos sanos, los niveles plasmáticos de litio aumentaron aproximadamente 17% en individuos recibiendo litio asociado al celecoxib. Pacientes bajo tratamiento con litio deben ser monitoreados cuidadosamente cuando celecoxib sea introducido o retirado.

**Ácido acetilsalicílico:** Celecoxib en la interfase del efecto antiplaquetario con bajas dosis de ácido acetilsalicílico (vea Advertencias y Precauciones – Efectos Gastrointestinales). Por causa de la ausencia de efectos sobre las plaquetas, celecoxib no es un sustituto para el ácido acetilsalicílico en la profilaxis de la enfermedad cardiovascular.

**Otros:** No se observaron interacciones clínicamente importantes en el uso de celecoxib y antiácidos (aluminio y magnesio), omeprazol, glibenclamida (gliburida), fenitoína o tolbutamida.

### **SOBREDOSIS**

La experiencia clínica referente a la sobredosis es limitada. Dosis única hasta 1200 mg y múltiples dosis de hasta 1200 mg dos veces al día fueron administradas en individuos saludables sin efecto adverso clínico significativo. En los casos de sospecha de sobredosis, se debe proveer un soporte médico apropiado. La diálisis probablemente no es un método eficiente de remoción de la droga por causa de la alta ligación de esta a las proteínas plasmáticas.

### **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura ambiente a no más de 25°C. Proteger de la luz y humedad.

El plazo de validez es de 18 meses a partir de la fecha de fabricación impresa en el empaque del producto.

**No use este medicamento con la fecha de vencimiento caducada. Guárdelo en su empaque original.**

El celecoxib 200 mg viene en presentación de cápsula de cuerpo blanco y tapa anaranjada, que contiene polvo de color blanco.

**Antes de usar, observe el aspecto del medicamento. Si estando dentro del plazo de validez usted observa algún cambio en el aspecto, consulte al farmacéutico para saber si puede utilizarlo.**

**Mantenga el medicamento fuera del alcance de los niños.**