FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Celebrex 100 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada cápsula contiene 100 mg de celecoxib.

Excipiente(s) con efecto conocido

Lactosa (cada cápsula de Celebrex 100 mg, contiene 149,7 mg de lactosa monohidrato; ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula).
Opacas, blancas, con dos bandas azules, marcadas con 7767 y 100.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Celebrex está indicado en adultos para el alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis, de la artritis reumatoide y de la espondilitis anquilosante.

La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) debe estar basada en la valoración individual de los riesgos globales de cada paciente (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Dado que el riesgo cardiovascular (CV) de celecoxib puede incrementarse con la dosis y la duración de tratamiento, se debe utilizar la dosis diaria efectiva más baja y la duración de tratamiento más corta posible. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con artrosis (ver secciones 4.3, 4.4, 4.8 y 5.1).

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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
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. Se ha de considerar la reducción a la mitad de la dosis mínima recomendada (ver 5.2).

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 (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2)

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 (ver 4.3, 4.4 y 5.2).

Forma de administración

Vía oral
Celebrex se puede tomar con o sin alimentos. En pacientes que tengan dificultades para tragar las cápsulas, se puede añadir el contenido de la cápsula de celecoxib a una compota de manzana, arroz blanco, yogur o plátano aplastado. Para ello, se debe vaciar cuidadosamente todo el contenido de la cápsula en una cucharadita rasa de compota de manzana, arroz blanco, yogur o plátano aplastado, fríos o a temperatura ambiente, e ingerirse inmediatamente acompañado de 240 ml de agua. El contenido de la cápsula esparcido sobre compota de manzana, arroz blanco o yogur se mantiene estable hasta 6 horas si está refrigerado (2-8 ºC). Sin embargo, si el contenido de la cápsula es esparcido sobre plátano aplastado no se debe refrigerar y se deberá ingerir inmediatamente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1).

Hipersensibilidad conocida a sulfamidas.

Ulceración péptica activa o hemorragia gastrointestinal.

Pacientes que hayan experimentado asma, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria u otras reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetilsalicílico (aspirina) u otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluyendo inhibidores de la COX-2.

En el embarazo y en mujeres con potencial para concebir, salvo que utilicen un método efectivo de contracepción (ver sección 4.6). Se ha demostrado que celecoxib causa malformaciones en las dos especies animales estudiadas (ver secciones 4.6 y 5.3). El riesgo potencial en humanos durante el embarazo es desconocido, pero no puede excluirse.

Lactancia (ver secciones 4.6 y 5.3).

Disfunción hepática grave (albúmina sérica < 25 g/l o Child-Pugh $\geq$ 10).

Pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado < 30 ml/min.

Enfermedad inflamatoria intestinal.

Insuficiencia cardiaca congestiva (clases funcionales II-IV según la clasificación de la Asociación Cardiaca de Nueva York, *NYHA*).

Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecida.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 (ver sección 5.1).

Uso concomitante con AINEs

Se debe evitar el uso concomitante de celecoxib con un AINE diferente al ácido acetilsalicílico (aspirina).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Efectos cardiovasculares

Se ha observado un incremento del número de acontecimientos cardiovasculares (CV) graves, principalmente infarto de miocardio, en un ensayo controlado con placebo, de larga duración, en pacientes con poliposis adenomatosa esporádica en tratamiento con celecoxib a unas dosis de 200 mg dos veces al día y 400 mg dos veces al día, en comparación con placebo (ver sección 5.1).

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 (ver secciones 4.2, 4.3, 4.8 y 5.1).

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 (ver sección 5.1).

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 (ver sección 5.1).

Retención de líquidos y edema

Como con otros medicamentos que se sabe inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en pacientes que recibieron celecoxib. Por lo tanto, celecoxib debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en pacientes con edema preexistente por 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.

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 (ver sección 4.5). Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento con celecoxib.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 (ver sección 4.8).

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 (ver sección 4.5).

Metabolizadores lentos por el CYP2C9

Los pacientes que presenten una metabolización lenta por el CYP2C9 deben ser tratados con precaución (ver sección 5.2).

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 (ver sección 4.8). Se ha notificado también erupción fija medicamentosa (EFM), que puede presentarse como una variante más grave conocida como erupción ampollosa fija generalizada medicamentosa (EAFGM), en asociación con el uso de celecoxib (ver sección 4.8). 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 (ver sección 4.8). 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 (ver sección 4.3). 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. 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 (ver sección 4.5). 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).

Excipientes

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Celebrex 100 mg cápsulas contiene 149,7 mg de lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Celebrex 100 mg contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 (ver sección 4.4). 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 (ver sección 4.4), puede incrementarse el riesgo de insuficiencia renal aguda, normalmente reversible, en aquellos pacientes con la función renal 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 (ver sección 5.1).

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 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 $C_{máx}$ 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 µg 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 (ver secciones 4.2 y 5.2).

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 $C_{máx}$ 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.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios en animales (ratas y conejos) han demostrado toxicidad durante la reproducción, incluyendo malformaciones (ver secciones 4.3 y 5.3). 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, incluido celecoxib, 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 tras su interrupción.

Celecoxib está contraindicado durante el embarazo y en mujeres que pueden quedarse embarazadas (ver secciones 4.3 y 4.4). 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 Celebrex 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

En la Tabla 1, se enumeran las reacciones adversas por órganos y sistemas y clasificadas por frecuencias, reflejando los resultados de las siguientes fuentes:

- Reacciones adversas notificadas en pacientes con artrosis y en pacientes con artritis reumatoide, con una incidencia mayor al 0,01% y superior a las notificadas para placebo, en 12 ensayos clínicos controlados con placebo y/o un comparador activo de 12 semanas de duración, a dosis diarias de celecoxib desde 100 mg hasta 800 mg. En estudios adicionales empleando como comparadores AINEs no selectivos, aproximadamente 7400 pacientes con artritis han sido tratados con celecoxib a dosis diarias de hasta 800 mg, incluyendo aproximadamente 2300 pacientes en tratamiento durante un año o más. Las reacciones adversas observadas con celecoxib en estos estudios adicionales fueron consistentes con las notificadas por los pacientes con artrosis y artritis reumatoide enumeradas en la **Tabla 1**.
- Reacciones adversas notificadas con unos valores de incidencia superiores a placebo para los sujetos tratados con celecoxib a 400 mg diarios en ensayos clínicos a largo plazo de hasta 3 años de duración en la prevención de pólipos (ensayos Prevención de Adenoma con Celecoxib [APC] y Prevención de Pólipos Adenomatosos Esporádicos colorrectales [PreSAP]; ver sección 5.1, Seguridad cardiovascular – estudios a largo plazo en pacientes con pólipos adenomatosos esporádicos).
- Reacciones adversas notificadas espontáneamente durante la experiencia post-comercialización, durante un periodo en el que se estima que > 70 millones de pacientes fueron tratados con celecoxib (con dosis, duración e indicaciones diversas). A pesar de que estos eventos fueron identificados como reacciones adversas en los informes post-comercialización, se consultaron los resultados de ensayos clínicos para estimar la frecuencia. Las frecuencias asignadas se obtuvieron de un meta-análisis acumulado de un conjunto de ensayos que representaban una exposición a celecoxib de 38.102 pacientes.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla 1. Reacciones adversas del medicamento en los ensayos clínicos de celecoxib y en la experiencia post-comercialización (término MedDRA de preferencia) [1,2]

Frecuencia de Reacciones Adversas						
Clasficación por organos y sistemas	**Muy frecuentes** (≥1/10)	**Frecuentes** (≥1/100, < 1/10)	**Poco frecuentes** (≥1/1.000, < 1/100)	**Raras** (≥1/10.000, < 1/1.000)	**Muy raras** (<1/10.000)	**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**
Infecciones e infestaciones		Sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, infección del tracto urinario				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia	Leucopenia, trombocitopenia	Pancitopenia [4]	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad			Shock anafiláctico[4], reacción anafiláctica[4]	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperpotasemia			
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad, depresión, fatiga	Estado confusional, alucinaciones[4]		
Trastornos del sistema nervioso		Mareo, hipertonía, cefalea[4]	Infarto cerebral[1,] parestesia, somnolencia	Ataxia, disgeusia	Hemorragia intracraneal (incluyendo hemorragia intracraneal mortal)[4], meningitis[4] aséptica[4], epilepsia (incluyendo empeoramiento de la epilepsia)[4], ageusia[4], anosmia[4]	
Trastornos oculares			Visión borrosa, conjuntivitis[4]	Hemorragia del ojo[4],	Oclusión arterial retiniana[4], oclusión venosa retiniana[4]	
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos, hipoacusia[1]			
Trastornos cardiacos		Infarto de miocardio[1]	Insuficiencia cardiaca, palpitaciones, taquicardia	Arritmia[4]		
Trastornos vasculares	Hipertensión [1], (incluyendo empeoramie			Embolia pulmonar[4], rubefacción [4]	Vasculitis[4]	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Frecuencia de Reacciones Adversas						
Clasficación por organos y sistemas	**Muy frecuentes** (≥1/10)	**Frecuentes** (≥1/100, < 1/10)	**Poco frecuentes** (≥1/1.000, < 1/100)	**Raras** (≥1/10.000, < 1/1.000)	**Muy raras** (<1/10.000)	**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**
	nto de la hipertensión)					
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Rinitis, tos, disnea[1]	Broncoespasmo[4]	Neumonitis[4]		
Trastornos gastrointestinales		Náuseas[4], dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, vómitos[1], disfagia[1]	Estreñimiento, gastritis, estomatitis, inflamación gastrointestinal (incluyendo empeoramiento de la inflamación gastrointestinal), eructos	Hemorragia gastrointestinal, úlcera de duodeno, úlcera gástrica, úlcera esofágica, úlcera intestinal, úlcera del intestino grueso, perforación intestinal, esofagitis, melenas, pancreatitis, colitis[4]		
Trastornos hepatobiliares			Función hepática anormal, enzimas hepáticos aumentados (incluyendo SGOT y SGPT aumentadas)	Hepatitis[4]	Insuficiencia hepática[4] (algunas veces con desenlace mortal o que requirieron trasplante hepático), hepatitis fulminante[4] (algunas con desenlace mortal), necrosis hepática[4], colestasis[4], hepatitis colestática[4], ictericia[4]	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Frecuencia de Reacciones Adversas						
Clasficación por organos y sistemas	**Muy frecuentes** (≥1/10)	**Frecuentes** (≥1/100, < 1/10)	**Poco frecuentes** (≥1/1.000, < 1/100)	**Raras** (≥1/10.000, < 1/1.000)	**Muy raras** (<1/10.000)	**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, prurito (incluido prurito generalizado)	Urticaria, equimosis[4]	Angioedema[4], alopecia, fotosensibilidad	Dermatitis exfoliativa[4], eritema multiforme[4], síndrome de Stevens-Johnson[4], necrólisis epidérmica tóxica[4], reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)[4], pustulosis exantemática aguda generalizada[4], dermatitis bullosa[4]	erupción ampollosa fija generalizada medicamentosa (EAFGM), erupción fija medicamentosa (EFM)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia[4]	Espasmos musculares (calambres en la pierna)		Miositis[4]	
Trastornos renales y urinarios			Creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre	Insuficiencia renal aguda[4], hiponatremia[4]	Nefritis tubulointersticial[4], síndrome nefrótico[4], glomerulonefritis con lesión mínima[4]	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Trastorno menstrual[4]		Esterilidad femenina (descenso de fertilidad en la mujer)[3]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Enfermedad de tipo gripal, edema periférico/ retención de líquidos	Edema facial, dolor torácico[4]			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Lesión (lesión accidental)				
SGOT - transaminasa glutámico oxaloacética sérica SGPT - transaminasa glutámico pirúvica sérica						

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Frecuencia de Reacciones Adversas						
Clasficación por organos y sistemas	**Muy frecuentes** (≥1/10)	**Frecuentes** (≥1/100, < 1/10)	**Poco frecuentes** (≥1/1.000, < 1/100)	**Raras** (≥1/10.000, < 1/1.000)	**Muy raras** (<1/10.000)	**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**

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

[2] Además, las siguientes reacciones adversas *anteriormente no conocidas* ocurridas en los ensayos de prevención de pólipos, en sujetos tratados con 400 mg al día de celecoxib en los dos ensayos clínicos de hasta 3 años de duración (los ensayos APC y PreSAP):

Frecuentes: angina de pecho, síndrome del intestino irritable, nefrolitiasis, creatinina elevada en sangre, hiperplasia benigna de próstata, peso aumentado. **Poco frecuentes:** infección por Helicobacter, herpes zoster, erisipela, bronconeumonía, laberintitis, infección gingival, lipoma, células flotantes en el vítreo, hemorragia conjuntival, trombosis venosa profunda, disfonía, hemorragia hemorroidal, movimientos intestinales frecuentes, ulceración de la boca, dermatitis alérgica, ganglión, nicturia, hemorragia vaginal, dolor mamario a la palpación, fractura de miembro inferior, sodio elevado en sangre.

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

[4] Las frecuencias se obtuvieron de un meta-análisis acumulado de un conjunto de ensayos que representan una exposición a celecoxib de 38.102 pacientes.

En los resultados finales (adjudicados) de los ensayos APC y PreSAP en pacientes tratados con 400 mg al día de celecoxib durante el periodo de 3 años de duración (resultados conjuntos de ambos ensayos clínicos; ver sección 5.1 para los resultados individuales de los ensayos), el exceso de riesgo de infarto de miocardio respecto a placebo fue de 7,6 acontecimientos por 1.000 pacientes (poco frecuente) y no hubo exceso de riesgo de ictus (no se diferencia por tipo de ictus) respecto a placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Se carece de experiencia clínica en casos de sobredosis. Se han administrado a sujetos sanos, dosis únicas de hasta 1.200 mg y dosis múltiples de hasta 1.200 mg dos veces al día durante nueve días, sin efectos adversos clínicamente significativos. En el caso de sospecha de sobredosis, deberá instituirse el tratamiento médico de apoyo adecuado, p.ej.: eliminación del contenido gástrico, supervisión clínica y, si fuera necesario, institución de tratamiento sintomático. No es probable que la diálisis sea un método eficaz de eliminación del medicamento debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos, AINEs, Coxibs
Código ATC: M01AH01.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Mecanismo de acción

El celecoxib es un inhibidor oral, selectivo de la COX-2 dentro del intervalo de dosis utilizado en la práctica clínica (200-400 mg al día) y que se administra por vía oral. En este intervalo de dosis en voluntarios sanos no se observó una inhibición estadísticamente significativa de la COX-1 (valorada como inhibición *ex vivo* de la formación de tromboxano B_2 [TxB_2]).

Efectos farmacodinámicos

La ciclooxigenasa es responsable de la síntesis de prostaglandinas. Se han identificado dos isoformas, COX-1 y COX-2. COX-2 es la isoforma de la enzima inducida por estímulos proinflamatorios y se considera que es principalmente responsable de la síntesis de los mediadores prostanoides del dolor, la inflamación y la fiebre. La COX-2 participa también en la ovulación, la implantación y el cierre del conducto arterial, la regulación de la función renal, y determinadas funciones del sistema nervioso central (inducción de fiebre, percepción del dolor y función cognitiva). Posiblemente actúe también en la cicatrización de las úlceras. Se ha detectado la presencia de COX-2 en el tejido que rodea a las úlceras gástricas en los seres humanos, pero no se ha establecido su importancia para la cicatrización de las mismas.

La diferencia de actividad antiplaquetaria entre algunos AINE que inhiben a la COX-1 y los inhibidores selectivos de la COX-2 puede tener relevancia clínica en pacientes con riesgo de reacciones tromboembólicas. Los inhibidores selectivos de la COX-2 reducen la formación de prostaciclina sistémica (y por tanto, posiblemente endotelial), sin afectar al tromboxano de las plaquetas.

Celecoxib es un pirazol diaril sustituido, químicamente similar a otras sulfonamidas no arilaminas (p.ej: tiazidas, furosemida) pero que difiere de las sulfonamidas arilaminas (p.ej: sulfametoxizol y otros antibióticos sulfonamidas).

Se ha observado un efecto dosis-dependiente sobre la formación del TxB_2 tras la administración de dosis altas de celecoxib. No obstante, en pequeños estudios de administración a voluntarios sanos de dosis múltiples de 600 mg dos veces al día (tres veces la dosis máxima recomendada), celecoxib no ejerció ningún efecto sobre la agregación plaquetaria ni sobre el tiempo de hemorragia en comparación con placebo.

Eficacia clínica y seguridad

Se han llevado a cabo diversos estudios clínicos que han confirmado la eficacia y seguridad en artrosis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. Se evaluó la eficacia del celecoxib en el tratamiento de la inflamación y del dolor en la artrosis de rodilla y cadera en aproximadamente 4.200 pacientes frente a placebo o a fármacos activos en estudios clínicos controlados de hasta 12 semanas de duración. Se evaluó también en el tratamiento de la inflamación y del dolor en la artritis reumatoide en aproximadamente 2.100 pacientes incluidos en ensayos clínicos controlados con placebo o un comparador activo de hasta 24 semanas de duración. Celecoxib a dosis diarias de 200 mg-400 mg proporcionó alivio del dolor en un plazo de 24 horas tras la administración de la dosis. Se evaluó celecoxib en el tratamiento sintomático de la espondilitis anquilosante en 896 pacientes en estudios clínicos controlados frente a placebo o a fármacos activos de hasta 12 semanas de duración. En estos estudios se demostró que celecoxib a dosis de 100 mg dos veces al día, 200 mg una vez al día, 200 mg dos veces al día y 400 mg una vez al día mejoró de forma significativa el dolor, la actividad global de la enfermedad, así como la capacidad funcional en la espondilitis anquilosante.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se han realizado cinco estudios controlados, doble ciego, aleatorios que incluyeron aproximadamente 4.500 pacientes sin ulceración gastrointestinal inicial a los que se realizó endoscopia programada del tracto gastrointestinal superior (las dosis de celecoxib fueron de 50 mg a 400 mg dos veces al día). En estudios endoscópicos de doce semanas de duración, celecoxib (100 mg-800 mg/día) se asoció con un riesgo significativamente inferior de úlceras gastroduodenales en comparación con naproxeno (1.000 mg/día) e ibuprofeno (2.400 mg/día). Los datos fueron inconsistentes en comparación con diclofenaco (150 mg/día). En dos de los estudios de 12 semanas, no hubo una diferencia significativa en el porcentaje de pacientes con ulceración gastroduodenal endoscópica entre placebo y celecoxib 200 mg dos veces al día y 400 mg dos veces al día.

En un estudio de seguridad a largo plazo y prospectivo (de 6 a 15 meses de duración, estudio CLASS), 5.800 pacientes con artrosis y 2.200 pacientes con artritis reumatoide recibieron 400 mg de celecoxib dos veces al día (4 veces y 2 veces las dosis recomendadas para artrosis y artritis reumatoide, respectivamente), 800 mg de ibuprofeno tres veces al día o 75 mg de diclofenaco dos veces al día (ambos a dosis terapéuticas). El veintidós por ciento de los pacientes reclutados tomó concomitantemente dosis bajas de ácido acetilsalicílico (≤ 325 mg/día), principalmente para la profilaxis CV. En relación a la variable de eficacia primaria de úlceras complicadas (definidas como obstrucción, perforación o hemorragias gastrointestinales), celecoxib no se diferenció significativamente ni de ibuprofeno ni de diclofenaco, individualmente. Asimismo, en el grupo combinado de AINE tampoco hubo una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a las úlceras complicadas (riesgo relativo: 0,77, $IC_{95\%}$: 0,41-1,46, en base a la duración total del estudio). En cuanto a la variable combinada (úlceras sintomáticas y complicadas), la incidencia fue significativamente inferior en el grupo de celecoxib en comparación con el grupo de AINE (riesgo relativo: 0,66, $IC_{95\%}$: 0,45-0,97), si bien, no entre celecoxib y diclofenaco. Aquellos pacientes con celecoxib y recibiendo dosis bajas de ácido acetilsalicílico concomitantemente, experimentaron unas incidencias 4 veces superiores de úlceras complicadas en comparación con aquellos que recibieron sólo celecoxib. La incidencia de disminuciones clínicamente significativas en la hemoglobina (> 2g/dl), confirmado por pruebas repetidas, fue significativamente inferior en pacientes con celecoxib en comparación con el grupo de AINE (riesgo relativo: 0,29; $IC_{95\%}$: 0,17-0,48). La incidencia significativamente inferior de este acontecimiento en el grupo de celecoxib se mantuvo con o sin la utilización de ácido acetilsalicílico.

En un estudio de seguridad, randomizado, prospectivo de 24 semanas en pacientes de 60 años o más o con antecedentes de úlcera gastroduodenal [excluyendo pacientes en tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS)], se observó que el porcentaje de pacientes con descensos de hemoglobina (≥2 g/dL) y/o hematocrito (≥10%) de origen gastrointestinal (GI) confirmado o presumible, fue menor en los pacientes tratados con celecoxib 200 mg dos veces al día (N=2238) en comparación con los pacientes tratados con diclofenaco de liberación prolongada 75 mg dos veces al día más omeprazol 20 mg al día (N=2246) (0,2% versus 1,1% para los de origen GI confirmado, p= 0,004; 0,4% versus 2,4% para los de origen GI presumible, p = 0,0001). Las tasas de complicaciones GI con manifestaciones clínicas, tales como perforación, obstrucción o hemorragia fueron muy bajas, no observándose diferencias entre los dos grupos de tratamiento (4-5 por grupo).

<u>Seguridad Cardiovascular – Ensayos clínicos a largo plazo en pacientes con pólipos adenomatosos esporádicos</u>

Se llevaron a cabo dos estudios con celecoxib que incluían pacientes con pólipos adenomatosos esporádicos, el estudio APC y el estudio PreSAP. En el estudio APC hubo un incremento, relacionado con la dosis, en la variable combinada de muerte por causa CV, infarto de miocardio o accidente

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

cerebrovascular (adjudicados) con celecoxib en comparación con placebo durante 3 años de tratamiento. El estudio PreSAP no demostró un incremento significativo para la misma variable combinada. .

En el estudio APC, el riesgo relativo comparado con placebo de una variable combinada (adjudicados) de muerte por causa CV, infarto de miocardio, o accidente cerebrovascular fue 3,4 ($IC_{95\%}$ 1,4 – 8,5) con celecoxib 400 mg dos veces al día y 2,8 ($IC_{95\%}$ 1,1 – 7,2) con celecoxib 200 mg dos veces al día. Las tasas acumulativas de esta variable combinada durante 3 años fueron 3,0% (20/671 pacientes) y 2,5% (17/685 pacientes) respectivamente, en comparación con 0,9% (6/679 pacientes) para el placebo. Los incrementos de ambos grupos tratados con celecoxib versus placebo fueron debidos principalmente a una incidencia elevada de infarto de miocardio.

En el estudio PreSAP, el riesgo relativo comparado con placebo para esta misma variable combinada (adjudicados) fue 1,2 ($IC_{95\%}$ 0,6 – 2,4) con celecoxib 400 mg una vez al día. Las tasas acumuladas de esta variable combinada durante 3 años fueron 2,3% (21/933 pacientes) y 1,9% (12/628 pacientes), respectivamente. La incidencia de infarto de miocardio (adjudicados) fue 1,0% (9/933 pacientes) con celecoxib 400 mg una vez al día y 0,6% (4/628 pacientes) con placebo.

Resultados de un tercer estudio a largo plazo, ADAPT (Estudio de Prevención Antiinflamatoria de la Enfermedad de Alzheimer) no demostró ningún incremento significativo del riesgo CV asociado a la dosis de 200 mg dos veces al día en comparación con placebo. El riesgo relativo comparado con placebo para una variable combinada similar (muerte por causa CV, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular) fue 1,14 ($IC_{95\%}$ 0,61 – 2,15) con celecoxib 200 mg dos veces al día. La incidencia de infarto de miocardio fue 1,1% (8/717 pacientes) con celecoxib 200 mg dos veces al día y 1,2% (13/1070 pacientes) con placebo.

<u>Evaluación aleatorizada y prospectiva de la seguridad integrada de celecoxib frente a ibuprofeno o naproxeno (PRECISION)</u>
El estudio PRECISION fue un estudio doble ciego de la seguridad cardiovascular en pacientes con artrosis (OA) o artritis reumatoide (AR) con o en alto riesgo de enfermedad cardiovascular, que comparó celecoxib (200-400 mg/día) con naproxeno (750-1000 mg/día) e ibuprofeno (1800-2400 mg/día). La variable primaria, la APTC (*Antiplatelet Trialists Collaboration*), fue una variable combinada adjudicada independientemente de muerte por causa cardiovascular (incluida la muerte por causa cardiovascular hemorrágica), infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. El estudio se planeó con un 80% de potencia para evaluar la no inferioridad. A todos los pacientes se les prescribió esomeprazol sin enmascaramiento (20-40 mg) para la protección gastrointestinal. A los pacientes que tomaban ácido acetilsalicílico a dosis bajas se les permitió continuar el tratamiento, al inicio del estudio, casi la mitad de los pacientes tomaban ácido acetilsalicílico. Las variables secundarias y terciarias incluyeron resultados cardiovasculares, gastrointestinales y renales. La dosis media dispensada fue de 209 ± 37 mg/día para celecoxib, 2045 ± 246 para ibuprofeno y 852 ± 103 para naproxeno.
Con respecto a la variable primaria, celecoxib, en comparación con naproxeno o ibuprofeno, cumplió con los cuatro requisitos de no inferioridad preespecificados, ver Tabla 2.

Otras variables secundarias y terciarias adjudicadas independientemente incluyeron resultados cardiovasculares, gastrointestinales y renales. Además, hubo un subestudio de 4 meses que se centró en los efectos de los tres medicamentos en la presión arterial determinada mediante la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla 2. Análisis primario de la variable combinada APTC adjudicada

Análisis de la intención de tratar (IDT, hasta el mes 30)			
	Celecoxib 100-200 mg dos veces al día	**Ibuprofeno 600-800 mg tres veces al día**	**Naproxeno 375-500 mg dos veces al día**
N	8072	8040	7969
Pacientes con eventos	188 (2,3%)	218 (2,7%)	201 (2,5%)
Comparación por pares	**Celecoxib frente a naproxeno**	**Celecoxib frente a ibuprofeno**	**Ibuprofeno frente a naproxeno**
CR (IC del 95%)	0,93 (0,76; 1,13)	0,86 (0,70; 1,04)	1,08 (0,89; 1,31)
Análisis de la intención de tratar modificado (IDTm, en tratamiento hasta el mes 43)			
	Celecoxib 100-200 mg dos veces al día	**Ibuprofeno 600-800 mg tres veces al día**	**Naproxeno 375-500 mg dos veces al día**
N	8030	7990	7933
Pacientes con eventos	134 (1,7%)	155 (1,9%)	144 (1,8%)
Comparación por pares	**Celecoxib frente a naproxeno**	**Celecoxib frente a ibuprofeno**	**Ibuprofeno frente a naproxeno**
CR (IC del 95%)	0,90 (0,72; 1,14)	0,81 (0,64; 1,02)	1,12 (0,889; 1,40)

CR – Cociente de riesgo

Los resultados fueron en general numéricamente similares en el grupo de celecoxib y en los grupos de comparación para las variables secundarias y terciarias y, en general, no hubo hallazgos de seguridad inesperados.

En conjunto, el estudio PRECISION indica que celecoxib a la dosis más baja aprobada de 100 mg dos veces al día no es inferior a ibuprofeno a dosis de 600 mg a 800 mg tres veces al día ni a naproxeno a dosis de 375 mg a 500 mg dos veces al día con respecto a los efectos adversos cardiovasculares. Los riesgos cardiovasculares de la clase de los AINE, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2, son dependientes de la dosis; por lo tanto, los resultados de 200 mg diarios de celecoxib en la variable cardiovascular combinada no pueden extrapolarse a pautas posológicas que usan dosis más altas de celecoxib.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Celecoxib se absorbe bien, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas en torno a las 2-3 horas. La administración con alimentos (comida rica en grasas) retrasa la absorción de celecoxib alrededor de una hora, lo que supone un $T_{máx}$ aproximado de 4 horas, y aumenta la biodisponibilidad en un 20% aproximadamente.

La exposición sistémica global (AUC) de celecoxib en voluntarios adultos sanos fue equivalente cuando celecoxib se administró como cápsula entera y cuando se esparció el contenido de la cápsula en compota de manzana. No se produjeron alteraciones significativas en la $C_{máx}$, el $T_{máx}$ ni el $T_{1/2}$ tras la administración del contenido de la cápsula en compota de manzana.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es del 97% a concentraciones plasmáticas terapéuticas y el medicamento no se une de forma preferente a los eritrocitos.

Metabolismo o Biotransformación

El metabolismo de celecoxib se lleva a cabo principalmente a través del citocromo P450 2C9. En el plasma humano se han identificado tres metabolitos, sin actividad como inhibidores de la COX-1 y COX-2, un alcohol primario, el correspondiente ácido carboxílico y su conjugado glucurónido.

La actividad del citocromo P450 2C9 se ve reducida en individuos con polimorfismos genéticos que conllevan una actividad enzimática reducida, como los homocigóticos para el polimorfo CYP2C9*3.

En un estudio de farmacocinética de celecoxib 200 mg administrado una vez al día en voluntarios sanos, con genotipos CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, o CYP2C9*3/*3, la $C_{máx}$ y AUC_{0-24} media de celecoxib en el día 7 fueron aproximadamente 4 veces y 7 veces, respectivamente, en sujetos con genotipo CYP2C9*3/*3 en comparación con los otros genotipos. En tres estudios separados a dosis única, incluyendo un total de 5 pacientes con genotipo CYP2C9*3/*3, el AUC_{0-24} a dosis única incrementó aproximadamente en tres veces en comparación con los que presentan una metabolización normal. Se estima que la frecuencia de los homocigotos con genotipo *3/*3 es de 0,3-1,0% entre los diferentes grupos étnicos.

Celecoxib debe ser administrado con precaución, en los pacientes que presenten, o se sospeche que puedan presentar una metabolización lenta por el CYP2C9 en base a antecedentes/experiencia previa con otros sustratos del CYP2C9 (ver sección 4.2).

No se encontraron diferencias clínicamente significativas en los parámetros farmacocinéticos de celecoxib entre pacientes de edad avanzada de raza afro-americana y de raza caucasiana.

La concentración plasmática del celecoxib se ve aumentada aproximadamente en un 100% en mujeres de edad avanzada (> 65 años).

Comparados con las personas con función hepática normal, los pacientes con una insuficiencia hepática leve presentaron un incremento medio del 53% en la $C_{máx}$ y del 26% en la AUC del celecoxib. Los correspondientes valores en pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron del 41% y del 146%, respectivamente. La capacidad metabólica en los pacientes con insuficiencia leve o moderada estuvo muy bien correlacionada con sus valores de albúmina. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (albúmina sérica de 25 - 35 g/l), el tratamiento debe iniciarse con la mitad de la dosis recomendada. No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática grave (albúmina sérica < 25 g/l) y celecoxib está contraindicado en este grupo de pacientes.

Hay poca experiencia de celecoxib en pacientes con insuficiencia renal. La farmacocinética de celecoxib no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal pero es poco probable que esté muy alterada en estos pacientes. Por tanto, se aconseja precaución cuando se traten pacientes con insuficiencia renal. Celecoxib está contraindicado en la insuficiencia renal grave.

Eliminación

Celecoxib se elimina principalmente por metabolismo. Menos del 1% de la dosis se excreta inalterada por orina. La variabilidad interindividual en la exposición a celecoxib es de unas 10 veces. Celecoxib presenta una farmacocinética independiente del tiempo y de la dosis en el rango de dosis terapéuticas. La semivida

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

de eliminación es de 8-12 horas. Las concentraciones plasmáticas del estado estacionario se alcanzan en un plazo de 5 días de tratamiento.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, mutagenicidad o carcinogenicidad.

Celecoxib a dosis orales >150 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la exposición humana a 200 mg 2 veces al día tal como se mide por AUC_{0-24}) provocó un aumento en la incidencia de comunicaciones interventriculares, un trastorno raro, y alteraciones fetales tales como costillas fusionadas, esternebras fusionadas y esternebras deformes cuando se trató a conejos durante toda la organogénesis. Se observó un aumento dependiente de la dosis en las hernias diafragmáticas cuando se administró celecoxib a ratas a dosis orales ≥30 mg/kg /día (aproximadamente 6 veces la exposición humana a 200 mg 2 veces al día según el AUC_{0-24}) durante toda la organogénesis. Se trata de efectos esperados como consecuencia de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. En ratas, la exposición a celecoxib durante el desarrollo embrionario temprano resultó en pérdidas pre- y postimplantación, y se redujo la supervivencia embriofetal.

Celecoxib se excretó en leche de ratas. En un estudio peri-postnatal llevado a cabo en ratas, se observó toxicidad en las crías.

En un estudio de toxicidad de 2 años, se observó un incremento de trombosis fuera de la glándula suprarrenal en ratas macho a dosis altas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

El núcleo de la cápsula contiene:
Lactosa monohidrato
Lauril sulfato de sodio
Povidona
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

La cubierta de la cápsula contiene:
Gelatina
Dióxido de titanio E171
Laurilsulfato de sodio
Monolaurato de sorbitan

La tinta de impresión contiene:
Indigotina E132
Laca shellac
Propilenglicol

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/aluminio transparentes u opacos.
Envases con 2, 5, 6, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 10x10, 10x30, 10x50, 5x(10x10) cápsulas y envases con 1x50 y 1x100 dosis unitarias.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublín 15
Dublín
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

63.072

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 3 de diciembre de 1999.
Fecha de la última revalidación: 3 de diciembre de 2009.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2025

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios