

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Celecoxib Pensa 200 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 200 mg de celecoxib.

Excipientes con efecto conocido: Cada cápsula contiene 49,8 mg de lactosa monohidrato (equivalente a 47,3 mg de lactosa).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Opacas, con cuerpo blanco con la impresión 200 y tapa amarilla con la impresión CLX.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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 COX-2 se debe basar en una evaluación individual de los riesgos globales de cada paciente (ver secciones 4.3 y 4.4).

Celecoxib está indicado sólo en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Puesto que el riesgo cardiovascular puede aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe utilizarse la dosis diaria eficaz más baja durante el menor tiempo posible. Debe reevaluarse de forma periódica la necesidad de alivio sintomático y respuesta a la terapia del paciente, 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: La dosis diaria inicial recomendada es de 200 mg en dos tomas. En caso de que sea necesario, más adelante puede aumentarse la dosis a 200 mg dos veces al día. Si tras dos semanas no se obtiene beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones de tratamiento.

Espondilitis anquilosante: La dosis diaria recomendada es de 200 mg una vez al día o en dos tomas. Si algunos pacientes no notan alivio suficiente de los síntomas, se puede aumentar la eficacia si se incrementa la dosis a 400 mg una vez al día o en dos tomas. Si tras dos semanas no se obtiene beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones de tratamiento.

La dosis diaria máxima recomendada para todas las indicaciones es de 400 mg.

Población de edad avanzada: (mayores de 65 años) Al igual que para los adultos, la dosis inicial debe ser 200 mg al día. En caso de que sea necesario, más adelante puede aumentarse la dosis a 200 mg dos veces al día. Se debe tener precaución con los pacientes ancianos con un peso inferior a 50 kg (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática moderada establecida con albúmina sérica de 25-35 g/l, el tratamiento debe iniciarse con la mitad de la dosis recomendada. La experiencia en estos casos se limita a pacientes con cirrosis (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal: Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada puesto que la experiencia con celecoxib en estos casos es limitada (ver secciones 4.4 y 5.2).

Metabolización lenta por CYP2C9: En los pacientes que presenten, o se sospeche que puedan presentar, una metabolización lenta por citocromo CYP2C9 basándose en el genotipado o en los antecedentes/experiencia previa con otros sustratos de CYP2C9, se debe administrar celecoxib con precaución, dado que aumenta el riesgo de presentar reacciones adversas dosisdependientes. Se debe considerar disminuir la dosis a la mitad de la dosis más baja recomendada (ver sección 5.2)

Población pediátrica:

El uso de celecoxib no está indicado en niños.

Forma de administración

Vía oral

Celecoxib se puede tomar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

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

Hipersensibilidad 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 u otros AINE, incluidos los inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa- 2).

En el embarazo y en mujeres en edad fértil, salvo que utilicen un método anticonceptivo efectivo (ver sección 4.5). Se ha demostrado que celecoxib causa malformaciones en las dos especies animales estudiadas (ver las secciones 4.6 y 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos durante el embarazo, pero no se puede descartar.

Lactancia (ver secciones 4.6 y 5.3).

Disfunción hepática grave (albúmina sérica < 25 g/l o puntuación de 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

Se han dado casos de complicaciones del aparato digestivo superior [perforaciones, úlceras o hemorragias (PUH)], algunas con consecuencias mortales, en pacientes tratados con celecoxib. Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con mayor riesgo para desarrollar complicaciones gastrointestinales relacionadas con AINE, como pacientes de edad avanzada, pacientes que toman otros AINE o ácido acetilsalicílico, o pacientes con antecedentes de afecciones gastrointestinales, como úlceras y hemorragias gastrointestinales.

Si se toma celecoxib de forma concomitante con ácido acetilsalicílico, incluso en dosis bajas, se aumenta el riesgo de reacciones adversas digestivas (ulceraciones gastrointestinales y otras complicaciones). En los ensayos clínicos a largo plazo, no se ha demostrado ninguna diferencia significativa en la seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetilsalicílico en comparación con AINE + ácido acetilsalicílico (ver sección 5.1).

Se debe evitar el uso concomitante de celecoxib con un AINE que no sea el ácido acetilsalicílico.

Se ha observado un incremento del número de acontecimientos cardiovasculares graves, principalmente infarto de miocardio, en un ensayo a largo plazo controlado con placebo, en pacientes con pólipos adenomatosos esporádicos 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).

Puesto que el riesgo cardiovascular puede aumentar con la dosis y la duración de la exposición, debe utilizarse la dosis diaria eficaz más baja durante el menor tiempo posible. Debe reevaluarse de forma periódica la necesidad de alivio sintomático y respuesta a la terapia del paciente, especialmente en pacientes con artrosis (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.1).

Los pacientes con factores de riesgo relevantes para que se produzcan acontecimientos cardiovasculares (p. ej.: hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores) solo podrán ser tratados con celecoxib, después de una cuidadosa valoración (ver sección 5.1).

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no sustituyen al ácido acetilsalicílico para la profilaxis de enfermedades tromboembólicas cardiovasculares, ya que carecen de efecto antiplaquetario. Por lo tanto, no deben interrumpirse las terapias antiplaquetarias (ver sección 5.1).

Al igual que con otros medicamentos que se sabe que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en pacientes que toman celecoxib. Por lo tanto, celecoxib debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en pacientes con edema preexistente por cualquier otro motivo, ya que la inhibición de las prostaglandinas puede deteriorar la función renal y causar retención de líquidos. También se debe tener cuidado con los pacientes en tratamiento con diuréticos o que presenten riesgo de hipovolemia.

Como ocurre con el resto de AINE, celecoxib puede generar hipertensión o empeorar la hipertensión ya existente, lo que puede contribuir al aumento de la incidencia de acontecimientos cardiovasculares. Por tanto, se debe realizar un seguimiento cuidadoso de la presión arterial al inicio del tratamiento con celecoxib y a lo largo de este.

Debe mantenerse una supervisión médica adecuada en los pacientes ancianos, ya que tienen un mayor riesgo de afectación de la función renal o hepática y especialmente de disfunción cardiaca.

Los AINE, incluido celecoxib, pueden causar toxicidad renal. Los ensayos clínicos con celecoxib han demostrado efectos renales similares a los observados en la comparación con otros AINE. Los pacientes

con mayor riesgo de toxicidad renal son aquellos con las alteraciones de la función renal, insuficiencia cardiaca, disfunción hepática y los ancianos. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento con celecoxib.

Durante el tratamiento con celecoxib se han notificado de algunos casos de reacciones hepáticas graves, incluida hepatitis fulminante (algunas con consecuencias mortales), necrosis hepática e insuficiencia hepática (algunas con consecuencias mortales o que requirieron trasplante de hígado). Entre los casos en los que se notificó cuándo se iniciaron estas reacciones adversas, la mayoría de las reacciones hepáticas graves se desarrollaron durante el primer mes de tratamiento con celecoxib (ver sección 4.8).

Si los pacientes manifiestan durante el tratamiento un deterioro de la función de los sistemas y órganos descritos anteriormente, se deberán adoptar las medidas oportunas y considerar la suspensión del tratamiento con celecoxib.

Celecoxib inhibe el CYP2D6. Aunque no es un inhibidor potente de esta enzima, puede ser necesario reducir la dosis de medicamentos con dosis ajustadas individualmente y que son metabolizados por el CYP2D6 (ver sección 4.5).

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

En casos muy raros se ha descrito la aparición de reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, asociadas al uso de celecoxib (ver sección 4.8). Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de padecer estas reacciones al inicio del tratamiento, en la mayoría de los casos la reacción se produce durante el primer mes de tratamiento. Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad (anafilaxia y angioedema) en pacientes que tomaban celecoxib (ver sección 4.8). Los pacientes con antecedentes de alergia a las sulfamidas o a cualquier otro medicamento pueden tener un mayor riesgo de reacciones cutáneas graves o reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.3). Debe suspenderse el tratamiento con celecoxib a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Celecoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación.

Se han producido acontecimientos hemorrágicos graves en pacientes en tratamiento concomitante con warfarina. Debe tenerse precaución al combinar celecoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales (ver sección 4.5).

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas:

Debe monitorizarse la actividad anticoagulante en pacientes que estén tomando warfarina u otros anticoagulantes, en especial durante los primeros días de tratamiento o cuando se cambie la dosis de celecoxib 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) de los pacientes que reciban anticoagulantes orales, especialmente en los primeros días de tratamiento o cuando se cambie la dosis de celecoxib (ver sección 4.4). Se han notificado acontecimientos hemorrágicos asociados a aumentos del tiempo de protrombina, algunos de ellos mortales, en pacientes (sobre todo, ancianos) que estaban tomando celecoxib en concomitancia con warfarina .

Los AINE pueden reducir el efecto de los fármacos diuréticos y antihipertensivos. Al igual que con los AINE, se puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal aguda, normalmente reversible, en algunos pacientes con afectación de la función renal (p. ej.: pacientes deshidratados o pacientes ancianos) cuando se combinan inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II con un AINE, incluido celecoxib. Por consiguiente, es preciso administrar la combinación con cautela, sobre todo en ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se considerará la posibilidad de monitorizar la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante, y posteriormente de forma periódica.

En un ensayo clínico de 28 días en pacientes con hipertensión en estadio I y II controlada con lisinopril, la administración de celecoxib 200 mg dos veces al día no tuvo como resultado 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, se consideró que el 48% no presentaba respuesta al lisinopril en la visita clínica final (definido como presión arterial diastólica > 90 mmHg o aumento de la presión arterial diastólica >10% respecto al valor inicial), en comparación con el 27% de los pacientes tratados con placebo; esta diferencia fue estadísticamente significativa.

Se ha indicado que la administración conjunta de AINE y ciclosporina o tacrolimus incrementa el efecto nefrotóxico de la ciclosporina y del tacrolimus. Cuando se combine celecoxib con cualquiera de estos medicamentos, debe monitorizarse la función renal.

Celecoxib puede utilizarse con dosis bajas de ácido acetilsalicílico pero no lo sustituye en la profilaxis cardiovascular. En los estudios presentados, como con otros AINE, se ha observado un riesgo incrementado de ulceración gastrointestinal o de otras complicaciones gastrointestinales cuando se utiliza celecoxib concomitantemente con ácido acetilsalicílico a dosis bajas, en comparación con la utilización de celecoxib en monoterapia (ver sección 5.1).

Interacciones farmacocinéticas

Efecto de celecoxib sobre otros medicamentos

Celecoxib es un inhibidor del CYP2D6. Durante el tratamiento con celecoxib, las concentraciones plasmáticas del sustrato del CYP2D6 dextrometorfano se incrementaron en un 136%. Las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que son sustratos de esta enzima pueden aumentar cuando se utiliza celecoxib de forma concomitante. Algunos ejemplos de medicamentos que son metabolizados por el CYP2D6 son los antidepresivos (tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), neurolépticos, antiarrítmicos, etc. Cuando se inicie el tratamiento con celecoxib, puede ser necesario reducir la dosis de los sustratos del CYP2D6 con dosis ajustada individualmente, o aumentarla si el tratamiento con celecoxib finaliza.

Los estudios *in vitro* han demostrado que celecoxib tiene un cierto potencial para inhibir el metabolismo catalizado por el CYP2C19. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo *in vitro*. Algunos ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2C19 son diazepam, citalopram e imipramina.

En un estudio de interacción, celecoxib no ha mostrado efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales (1 mg de noretisterona/35 microgramos de etinilestradiol)).

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

En pacientes con artritis reumatoide, celecoxib no tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética (aclaramiento plasmático o renal) del metotrexato (en dosis reumatológicas). Debe considerarse una monitorización adecuada de la toxicidad relacionada con el metotrexato al combinar estos dos medicamentos.

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

Efectos de otros medicamentos sobre celecoxib

En pacientes que presentan una metabolización lenta por el CYP2C9 y que muestran una exposición sistémica elevada a celecoxib, el tratamiento concomitante con inhibidores del CYP2C9 podría conducir a un mayor aumento de exposición a celecoxib. Estas combinaciones deben evitarse en pacientes que presenten una metabolización lenta por el CYP2C9 (ver secciones 4.2 y 5.2).

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay datos clínicos disponibles relativos al uso de celecoxib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales (ratas y conejos) han demostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo malformaciones (ver las secciones 4.3 y 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos durante el embarazo, pero no se puede descartar. Celecoxib, al igual que otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede producir inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterial durante el último trimestre del embarazo. Celecoxib está contraindicado en el embarazo y en mujeres que puedan quedarse embarazadas (ver sección 4.3). Si una mujer en tratamiento con celecoxib se queda embarazada, debe interrumpirse el tratamiento.

Celecoxib se excreta en la leche de ratas lactantes en concentraciones similares a las encontradas en el plasma. La administración de celecoxib a un número limitado de mujeres durante su periodo de lactancia ha mostrado una transferencia muy baja de celecoxib en la leche materna. Las mujeres que toman celecoxib no deben amamantar.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes que experimenten mareo, vértigo o somnolencia mientras estén tomando celecoxib no deben conducir o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

En la **Tabla 1**, se enumeran las reacciones adversas por órganos y sistemas y clasificadas por frecuencias, reflejando los datos 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, durante 12 ensayos clínicos controlados con placebo y/o un comparador activo de hasta 12 semanas de duración, a dosis diarias de celecoxib de 100 mg a 800 mg. En estudios adicionales utilizando como productos de referencia AINE no selectivos, aproximadamente 7.400 pacientes con artritis han sido tratados con celecoxib a dosis diarias de hasta 800 mg, incluyendo unos 2.300 pacientes en tratamiento durante un año o más. Las reacciones adversas observadas en estos estudios adicionales con celecoxib fueron coherentes 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 al placebo para los pacientes con un tratamiento de 400 mg diarios de celecoxib en ensayos clínicos a largo plazo de hasta 3 años de duración en la prevención de pólipos (ensayos APC y PreSAP; ver sección 5.1, Propiedades farmacodinámicas: seguridad cardiovascular. Estudios a largo plazo en pacientes con pólipos adenomatosos esporádicos).
- Reacciones adversas notificadas espontáneamente en la experiencia postcomercialización, durante un periodo en el que se estima que > 70 millones de pacientes fueron tratados con celecoxib (con dosis, duración e indicaciones diversas). La frecuencia de estas reacciones adversas no puede determinarse de forma fiable porque no todas las reacciones adversas del medicamento se notificaron al titular de la autorización de comercialización (TAC) y se incluyeron en la base de datos de seguridad.

Tabla 1. Reacciones adversas del medicamento en los ensayos clínicos de celecoxib y en la experiencia post-comercialización (Término MeDRA de preferencia)^{1,2}

Frecuencia de Reacciones Adversas				
Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Frecuencia no conocida (experiencia post-comercialización) ³
Infecciones e infestaciones Sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Anemia Leucopenia, trombocitopenia Pancitopenia				
Trastornos del sistema inmunológico Empeoramiento de la alergia Reacciones alérgicas graves, shock anafiláctico, anafilaxia				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Hipertasemia				
Trastornos psiquiátricos Insomnio Ansiedad, depresión, cansancio Confusión Alucinaciones				
Trastornos del sistema nervioso Mareo, hipertensión Parestesia, somnolencia, infarto cerebral ¹ Ataxia, trastorno del gusto Cefalea, empeoramiento de la epilepsia, meningitis aséptica, ageusia, anosmia, hemorragia intracraneal mortal				
Trastornos oculares Visión borrosa Conjuntivitis, hemorragia ocular, oclusión arterial o venosa retiniana				
Trastornos del oído y del laberinto				

	Acúfenos, hipoacusia ¹		
Trastornos cardiacos	Infarto de miocardio ¹	Insuficiencia cardiaca, palpitaciones, taquicardia	Arritmia
Trastornos vasculares	Hipertensión ¹	Empeoramiento de la hipertensión	Rubefacción, vasculitis, embolia pulmonar
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Faringitis, rinitis, tos, disnea ¹		Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, vómitos ¹ , disfagia ¹	Estreñimiento, eructos, gastritis, estomatitis, empeoramiento de la inflamación gastrointestinal	Úlceración duodenal, gástrica, esofageal y del colon; perforación intestinal; esofagitis, melenas; pancreatitis
Trastornos hepatobiliares		Función hepática anormal, SGOT y SGPT aumentadas	Elevación de enzimas hepáticas
			Fallo hepático (algunas veces con desenlace fatal o con necesidad de trasplante de hígado), hepatitis fulminante (algunas veces con desenlace fatal), necrosis del hígado, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, prurito	Urticaria	Alopecia, Fotosensibilidad
			Equimosis, erupción ampollosa, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, Pustulosis exantemática aguda generalizada
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Calambres en la pierna	Artralgia, miositis
Trastornos renales y urinarios		Creatinina aumentada, BUN aumentado	Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, hiponatremia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Trastorno menstrual NEOM

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Síntomas de tipo gripal, edema periférico/retención de líquidos

Dolor de pecho

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 Reacciones adversas notificadas espontáneamente en la base de datos de seguridad de farmacovigilancia durante un periodo en el cual se estima que > 70 millones de pacientes fueron tratados con celecoxib (con dosis, duración e indicaciones varias). Por consiguiente, las frecuencias de estas reacciones adversas no pueden ser determinadas de forma fiable. Las reacciones adversas del medicamento enumeradas en la población durante la experiencia post-comercialización son únicamente aquellas que no están citadas en los ensayos de artritis o en los ensayos de prevención de pólipos.

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 combinados de ambos ensayos clínicos, ver sección 5.1 para los resultados individuales de los ensayos), el riesgo aumentado de infarto de miocardio respecto al placebo fue de 7,6 acontecimientos por 1.000 pacientes (poco frecuente) y no hubo un aumento de riesgo de ictus (sin diferenciar el tipo de ictus) respecto al placebo.

4.9 Sobredosis

No hay experiencia clínica de casos de sobredosis. Se han administrado dosis únicas de hasta 1.200 mg y dosis múltiples de hasta 1.200 mg al día a voluntarios sanos durante nueve días sin que mostraran reacciones adversas clínicamente relevantes. Si se sospecha que se ha producido una sobredosis deberá proporcionarse el tratamiento médico de apoyo adecuado, p. ej.: eliminación del contenido gástrico, supervisión clínica y, si fuera necesario, institución de tratamiento sintomático. Es poco probable que la diálisis sea un método eficaz de eliminación del medicamento debido a su alta unión a proteínas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos; Coxibs.
Código ATC: M01AH01.

Celecoxib es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) que se administra por vía oral dentro del intervalo de dosis clínica (200-400 mg diarios). No se observó una inhibición estadísticamente significativa de la COX-1 en este intervalo de dosis en voluntarios sanos (valorada como inhibición *ex vivo* de la formación de tromboxano B2 [TxB2]).

La ciclooxigenasa es responsable de la generación de prostaglandinas. Se han identificado dos isoformas: COX-1 y COX-2. COX-2 es la isoforma de la enzima que se induce por estímulos proinflamatorios y se considera que es principalmente responsable de la síntesis de los mediadores prostanoideos del dolor, la inflamación y la fiebre. La COX-2 también está involucrada 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). Es posible que también actúe en la cicatrización de las úlceras. Se ha encontrado la COX-2 en el tejido que rodea a las úlceras gástricas en el ser humano, pero no se ha determinado la relevancia para su cicatrización.

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

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

Se ha observado un efecto dosis-dependiente sobre la formación de TxB2 tras la administración de dosis altas de celecoxib. No obstante, celecoxib no ejerció ningún efecto sobre la agregación plaquetaria ni sobre el tiempo de hemorragia en comparación con el placebo sobre voluntarios sanos en pequeños estudios de administración de dosis múltiples de 600 mg dos veces al día (tres veces la dosis máxima recomendada).

Se han llevado a cabo varios estudios clínicos que confirman la eficacia y la seguridad en artrosis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. Se evaluó la eficacia de celecoxib en el tratamiento de la inflamación y del dolor en la artrosis de rodilla y cadera en estudios clínicos controlados de hasta 12 semanas de duración en aproximadamente 4.200 pacientes frente a placebo o a fármacos activos. Se evaluó también 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 proporcionó alivio del dolor en dosis de 200 mg-400 mg durante las 24 horas posteriores a la administración. 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. 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 demostró en estos estudios una mejoría significativa del dolor, la actividad global de la enfermedad y la funcionalidad en la espondilitis anquilosante.

Se han llevado a cabo cinco estudios controlados, a 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 (100-800 mg/día) se asoció con un riesgo significativamente inferior de úlceras gastroduodenales en comparación con el naproxeno (1.000 mg/día) y el ibuprofeno (2.400 mg/día). Los datos no fueron coherentes en comparación con el diclofenaco (150 mg/día). En dos de los estudios de 12 semanas, no hubo una diferencia significativa entre el placebo y celecoxib 200 mg dos veces al día y 400 mg dos veces al día en el porcentaje de pacientes con úlcera gastroduodenal endoscópica.

En un estudio prospectivo de seguridad a largo plazo (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 22% de los pacientes reclutados tomó de forma concomitante dosis bajas de ácido acetilsalicílico (≤ 325 mg/día), principalmente para la profilaxis cardiovascular. Para la variable de evaluación primaria de úlceras complicadas (definidas como hemorragia, perforación u obstrucción gastrointestinales), celecoxib no se diferenció significativamente ni de ibuprofeno ni de diclofenaco, individualmente. Asimismo, en el grupo de AINE combinado tampoco hubo una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a las úlceras complicadas (riesgo relativo: 0,77, IC 95%: 0,41-1,46, basándose en 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. Los pacientes en tratamiento con celecoxib y que tomaban concomitantemente dosis bajas de ácido acetilsalicílico, experimentaron unas incidencias 4 veces superiores de úlceras complicadas en comparación con aquellos que recibieron solo celecoxib. La incidencia de disminuciones clínicamente significativas en la hemoglobina (> 2 g/dl), confirmadas con la repetición de los análisis, fue significativamente inferior en pacientes en tratamiento 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 con celecoxib se mantuvo con o sin la utilización de ácido acetilsalicílico.

En un estudio de seguridad prospectivo aleatorio de 24 semanas en pacientes de ≥ 60 años o con antecedentes de úlceras gastroduodenales (se excluyeron los pacientes en tratamiento con ácido acetilsalicílico), los porcentajes de pacientes con disminuciones en la hemoglobina (≥ 2 g/dl) y/o el hematocrito ($\geq 10\%$) de origen gastrointestinal confirmado o supuesto fueron inferiores en pacientes tratados con celecoxib 200 mg dos veces al día (N = 2.238) en comparación con los pacientes tratados con diclofenaco de liberación prolongada 75 mg dos veces al día + omeprazol 20 mg una vez al día (N = 2.246) (0,2 % frente a 1,1 % para origen gastrointestinal confirmado, $p = 0,004$; 0,4 % frente a 2,4 % para origen gastrointestinal supuesto, $p = 0,0001$). Las tasas de pacientes con complicaciones gastrointestinales clínicamente manifiestas como perforación, obstrucción o hemorragia fueron muy bajas, sin presentar diferencias entre los grupos de tratamiento (4-5 por grupo).

Seguridad cardiovascular – estudios a largo plazo en pacientes con pólipos adenomatosos esporádicos

Se llevaron a cabo dos estudios con celecoxib que incluían pacientes con pólipos adenomatosos esporádicos, el estudio APC (Adenoma Prevention with Celecoxib, Prevención de adenoma con celecoxib) y el estudio PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps, Prevención de pólipos adenomatosos espontáneos). En el estudio APC hubo un incremento, relacionado con la dosis, en la variable combinada de muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio o accidente 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 cardiovascular, 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 acumuladas 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 frente al placebo fueron debidos principalmente a una incidencia elevada de infarto de miocardio.

En el estudio PreSAP, el riesgo relativo comparado con el 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 el placebo.

Los resultados de un tercer estudio a largo plazo, ADAPT (Alzheimer's Disease Antiinflammatory Prevention Trial, Estudio de prevención antiinflamatoria de la enfermedad de Alzheimer) no demostró ningún incremento significativo del riesgo cardiovascular asociado a la dosis de 200 mg dos veces al día en comparación con el placebo. El riesgo relativo comparado con el placebo para una variable combinada similar (muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular) fue 1,14 (IC 95% 0,61 – 2,21) con celecoxib 200 mg dos veces al día. La incidencia de infarto de miocardio fue 1,1% (8/717 pacientes) con celecoxib 200 mg una vez al día y 1,2% (13/1.070 pacientes) con el placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Celecoxib se absorbe bien y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas tras unas 2-3 horas. Su administración con alimentos (comida rica en grasas) retrasa su absorción alrededor de una hora.

Celecoxib se elimina principalmente por metabolismo. Menos del 1% de la dosis se excreta inalterada por la orina. La variabilidad interindividual en la exposición al celecoxib es de unas 10 veces. Celecoxib presenta una farmacocinética independiente del tiempo y de la dosis en el rango de dosis terapéuticas. La unión a proteínas plasmáticas es del 97% a concentraciones plasmáticas terapéuticas y el fármaco no se une de forma preferente a los eritrocitos. La semivida de eliminación es de 8-12 horas. Las concentraciones plasmáticas del estado estacionario se alcanzan en un plazo de 5 días de tratamiento. La actividad farmacológica se debe al principio activo original. Los metabolitos principales encontrados en la circulación no presentan una actividad detectable sobre la COX-1 o la COX-2.

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

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 mayores, respectivamente, en sujetos con genotipo CYP2C9*3/*3 en comparación con los otros genotipos. En tres estudios separados a dosis única, que incluyeron a 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 de 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.

Los pacientes que presenten, o se sospeche que puedan presentar una metabolización lenta por el CYP2C9 basándose en los antecedentes o experiencia previa con otros sustratos del CYP2C9 deben ser tratados con celecoxib con precaución (ver sección 4.2).

No se encontraron diferencias clínicamente significativas en los parámetros farmacocinéticos de celecoxib entre ancianos afro-americanos y caucásicos.

La concentración plasmática de 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. El tratamiento debe iniciarse con la mitad de la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (albúmina sérica de 25-35 g/l). 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 con 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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios convencionales de toxicidad embriofetal dieron como resultado la aparición de casos, que eran dependientes de dosis, de hernia diafragmática en fetos de rata y de malformaciones cardiovasculares en fetos de conejo a exposiciones sistémicas de aproximadamente 5 veces (rata) y 3 veces (conejo) la dosis diaria máxima recomendada en humanos (400 mg). También se observó la aparición de hernia diafragmática en un estudio de toxicidad peri- y posnatal en ratas, que incluyó la exposición durante el periodo organogénico. En este último estudio, la exposición sistémica mínima a la que se produjo esta anomalía en algún animal, tiene un margen estimado de 3 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos.

En animales, la exposición a celecoxib durante el desarrollo embrionario temprano provocó pérdidas pre- y post-implantación. Se trata de efectos esperados como consecuencia de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Celecoxib se excretó en leche de ratas. En un estudio peri- y posnatal llevado a cabo en ratas, se observó toxicidad en las crías

En los estudios convencionales, de genotoxicidad o de carcinogénesis, no se observó ningún riesgo especial para el ser humano aparte de los descritos en otras secciones de la ficha técnica. En un estudio de toxicidad de dos 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

Contenido de la cápsula:

Lactosa monohidrato
Lauril sulfato de sodio
Povidona K- 29/32
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio.

Cubierta de la cápsula:

Gelatina
Lauril sulfato de sodio
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)

La tinta de impresión contiene óxido de hierro negro

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Cápsulas de 200 mg: 36 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de Aluminio/PVC-PVDC.

Envases de 6, 10, 20, 30, 50, 60, 100.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pensa Pharma, S.A.U

Jorge Comín (médico pediatra), 3

46015- Valencia (Valencia) España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Mayo de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2012