

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Celecoxib Combix 200 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 200 mg de celecoxib.

Excipiente con efecto conocido:

Cada cápsula dura contiene 50,400 mg de lactosa monohidrato (equivalente a 47,879 mg de lactosa).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas opacas, de color blanco, con la marca “200” impresa en el cuerpo de la cápsula en tinta negra.

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 debe estar basada en la valoración individual de los riesgos globales de cada paciente (ver secciones 4.3 y 4.4). Celecobix Combix está indicado en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

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

Posología

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

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

Espondilitis anquilosante: La dosis diaria recomendada es de **200 mg** administrados **una vez al día o en dos tomas**. En pocos pacientes, con alivio insuficiente de los síntomas, incrementar la dosis a **400 mg administrada una vez al día o dividida en dos tomas**, puede aumentar la eficacia. Si transcurridas 2

semanas, no se observara un incremento del beneficio terapéutico, se deben considerar otras alternativas terapéuticas.

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

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años): como en el caso de adultos más jóvenes, se debe utilizar inicialmente la dosis de 200 mg al día. Si fuera necesario, la dosis puede incrementarse posteriormente a 200 mg dos veces al día. Se deberá tener especial precaución con aquellos pacientes de edad avanzada con un peso inferior a 50 kg (ver secciones 4.4 y 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 secciones 4.3, 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 sección 5.2).

Forma de administración

Vía oral.

Celecoxib Combix se puede tomar con o sin alimentos. Las cápsulas deben tragarse enteras con un vaso de agua.

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 u otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluyendo inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa-2).
- En el embarazo y en mujeres con potencial para concebir, salvo que utilicen un método efectivo de contracepción (ver sección 4.5). 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 sección 4.6 y 5.3).
- Disfunción hepática grave (albúmina sérica < 25 g/L o Child-Pugh = 10).
- Pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado < 30 ml/min.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Insuficiencia cardíaca congestiva (clases funcionales II-IV según la clasificación de la Asociación Cardíaca 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 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 algún otro tipo de AINE o ácido acetilsalicílico, 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).

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

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

Como con otros medicamentos que se sabe inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en pacientes que recibieron celecoxib. Por lo tanto, celecoxib debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en pacientes con edema preexistente por cualquier otra razón, ya que la inhibición de las prostaglandinas puede producir un deterioro de la función renal y retención de líquidos. También se requiere precaución en pacientes que tengan un tratamiento con diuréticos o que presenten riesgo de hipovolemia.

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.

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, 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.

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.

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).

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

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). Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento; la aparición de la reacción ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se han notificado también reacciones graves de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia, angioedema y exantema medicamentoso con eosinofilia y síndromes sistémicos (DRESS o síndrome de hipersensibilidad medicamentosa)) en pacientes que recibían celecoxib (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). El tratamiento con celecoxib debe suspenderse 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.

Han tenido lugar acontecimientos hemorrágicos graves en pacientes tratados de forma concomitante con warfarina. Deberá tenerse precaución cuando se asocie celecoxib con warfarina y 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

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.

Los AINE pueden reducir el efecto de los diuréticos y de los medicamentos antihipertensivos. Como sucede con los AINE, cuando se asocian inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II 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.

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

Celecoxib puede utilizarse con dosis bajas de ácido acetilsalicílico pero no es un sustituto de éste en la profilaxis cardiovascular. 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

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 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.

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.

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).

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

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 fármacos.

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 tanto, los pacientes en tratamiento con litio deben ser cuidadosamente monitorizados cuando se introduzca o se abandone 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 aquellos 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. La utilización simultánea de inductores del CYP2C9 como rifampicina, carbamazepina y barbitúricos, puede reducir las concentraciones plasmáticas de celecoxib.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos en embarazos expuestos a celecoxib. Los estudios en animales (ratas y conejos) han demostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo malformaciones (ver secciones 4.3 y 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos durante el embarazo, pero no se puede descartar. 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. Celecoxib está contraindicado en el embarazo y en mujeres que puedan quedarse embarazadas (ver secciones 4.3 y 4.4). Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con celecoxib, debe interrumpirse dicho tratamiento.

Lactancia

Celecoxib se excreta en la leche de ratas lactantes en concentraciones parecidas a las del plasma. La administración de celecoxib a un número limitado de mujeres lactantes ha demostrado que celecoxib se excreta en muy baja proporción en la leche materna. Las mujeres que tomen celecoxib no deben amamantar.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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 osteoartritis 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, 7.400 pacientes con artritis han sido tratados con celecoxib a dosis diarias de hasta 800 mg, incluyendo aproximadamente 2.300 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 osteoartritis 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 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 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). Debido a que 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, las frecuencias de estas reacciones adversas no pueden ser determinadas de forma fiable.

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

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia de las reacciones adversas				
	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($> 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) (Experiencia postcomercialización) ³
Infecciones e infestaciones		Sinusitis, infección de las vías respiratorias superiores, infección urinaria			
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			Hiperpotasemia		
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			Acufenos, hipoacusia ¹		
Trastornos cardíacos		Infarto de miocardio ¹	Insuficiencia cardíaca, palpitaciones, taquicardia		Arritmia
Trastornos vasculares	Hipertensión ¹		Hipertensión agravada		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	Úlcera duodenal gástrica, esofágica y del colon, perforación intestinal, esofagitis, melenas, pancreatitis	Náuseas, hemorragia gastrointestinal, colitis/empeoramiento de la colitis
Trastornos hepatobiliares			Función hepática anómala, SGOT y SGPT aumentadas	Elevación de enzimas hepáticas	Insuficiencia hepática (a veces con consecuencias mortales o que requieren trasplante hepático), hepatitis fulminante (algunas con consecuencias mortales), necrosis hepática, hepatitis, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, prurito	Urticaria	Alopecia, fotosensibilización	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 las piernas		Artralgia, miositis
Trastornos renales y urinarios			Creatinina aumentada, BUN elevado		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 pseudogripales, edema periférico/retención de líquidos			Dolor torácico
---	--	---	--	--	----------------

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 (ensayos APC y PreSAP). Las reacciones adversas enumeradas anteriormente para los ensayos de prevención de pólipos son únicamente aquellas que han sido previamente identificadas en la experiencia post comercialización, o que se han producido con más frecuencia que en los ensayos de artritis.

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

Frecuentes: angina de pecho, síndrome del intestino irritable, nefrolitiasis, creatinina elevada en sangre, hiperplasia benigna de próstata, aumento de peso.

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, defecaciones frecuentes, úlceras en la boca, dermatitis alérgica, ganglión, nicturia, hemorragia vaginal, dolor mamario a la palpación, fractura de extremidades inferiores, sodio elevado en sangre.

³ Reacciones adversas que se han notificado de forma espontánea 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 diversas). Por tanto, la frecuencia de estas reacciones adversas no pueden ser determinadas de forma fiable. Las reacciones adversas al medicamento descritas en la población durante la experiencia post comercialización son solo las que no se han incluido en los ensayos de artritis o 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 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 las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua 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

No existe 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 fármaco debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroides, Coxibs. Código ATC: M01AH01.

El celecoxib es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (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 B2 [TxB2]).

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 prostanoideos 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 el ser humano, 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 TxB2 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.

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.

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 (100-800 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 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 veintidós por ciento de los pacientes reclutados tomó concomitantemente dosis bajas de ácido acetilsalicílico (= 325 mg/día), principalmente para la profilaxis cardiovascular. 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, IC95%: 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, IC95%: 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; IC95%: 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 prospectivo aleatorio, de 24 semanas en pacientes de 60 años o más o con antecedentes de úlcera gastroduodenal (excluyendo pacientes en tratamiento con ácido acetilsalicílico), se observó que el porcentaje de pacientes con descensos de hemoglobina (= 2 g/dL) y/o hematocrito (= 10%) de origen gastrointestinal confirmado o supuesto, fue menor en los 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 más omeprazol 20 mg al día (N = 2.246) (0,2% frente a 1,1% para los de origen gastrointestinal confirmado, p = 0,004; 0,4% frente a 2,4% para los de origen gastrointestinal supuesto, p = 0,0001). Las tasas de complicaciones gastrointestinales 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).

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 a 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 (*Alzheimer's Disease Anti-inflammatory 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 placebo. El riesgo relativo comparado con 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 placebo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Celecoxib se absorbe bien, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas en torno a las 2-3 horas. Su administración con alimentos (comida rica en grasas) retrasa su absorción alrededor de una hora.

Distribución

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 inhibitoria detectable sobre la COX-1 o la COX-2.

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 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 $C_{\text{máx}}$ 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 de celecoxib se ve aumentada aproximadamente en un 100% en mujeres de edad avanzada (> 65 años).

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.

Insuficiencia hepática

Comparados con las personas con función hepática normal, los pacientes con una insuficiencia hepática leve presentaron un incremento medio del 53% en la $C_{\text{máx}}$ 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.

Insuficiencia renal

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.

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-post natal en ratas, que incluyó la exposición durante el periodo organogenético. 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-postnatal 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

Núcleo de la cápsula:

Lactosa monohidrato
Laurilsulfato de sodio
Povidona K-30
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula:

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)
Laurilsulfato de sodio
Agua

La tinta de impresión contiene:
Laca shellac (E904)
Óxido de hierro negro (E172)
Alcohol deshidratado
Propilenglicol
Alcohol isopropílico
Alcohol butílico
Hidróxido potásico (E525).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blísteres de OPA/AL/PVC-Aluminio: 2 años.
Blísteres de PVC/PVDC-Aluminio: 3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de OPA/AL/PVC-Aluminio (estándar y perforados) y blísteres de PVC/PVDC-Aluminio (estándar y perforados).
Envases conteniendo 20 y 30 cápsulas.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial
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

Laboratorios Combix, S.L.U.
C/ Badajoz 2, Edificio 2
28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78.578

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

Marzo 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO