

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Celecoxib Actavis 200 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 200 mg de celecoxib.

Excipiente con efecto conocido: cada cápsula contiene 47,12 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsula dura de gelatina, blanca, opaca. El cuerpo contiene una banda amarilla y un texto en blanco “C9OX-200”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Celecoxib Actavis 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 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 los riesgos cardiovasculares de celecoxib pueden aumentar 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 del paciente 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, la administración de una dosis incrementada de 200 mg dos veces al día puede aumentar la eficacia. Si transcurridas dos 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 aumentarse 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, el aumento de la dosis a 400 mg administrada una vez al día o dividida en dos tomas, puede aumentar la eficacia. Si transcurridas dos 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 (>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 debe tener precaución especial con aquellos pacientes de edad avanzada con un peso inferior a 50 kg (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

El tratamiento se debe iniciar con la mitad de la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada establecida con una albúmina sérica de 25-35 g/l. En estos pacientes la experiencia está limitada a pacientes cirróticos (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

La experiencia con celecoxib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada es limitada, por tanto, tales pacientes deben ser tratados con precaución (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

Celecoxib no se debe utilizar en niños.

Metabolizadores lentos por el citocromo CYP2C9

Celecoxib se debe administrar con precaución en aquellos pacientes que sean, o se sospeche que son metabolizadores lentos por el citocromo CYP2C9 en base a los genotipos o a antecedentes/experiencia previa con otros sustratos de CYP2C9, dado que aumenta el riesgo de presentar reacciones adversas dosis-dependientes. Se ha de considerar la reducción a la mitad de la dosis más baja recomendada (ver sección 5.2).

Forma de administración

Celecoxib se puede tomar con o sin alimentos.

Vía oral.

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 (AINEs), incluyendo 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 4.6). 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 se desconoce, pero no puede excluirse.

Lactancia (ver secciones 4.6 y 5.3).

Insuficiencia hepática grave (albúmina sérica <25 g/l o puntuación Child-Pugh =10).

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

Enfermedad inflamatoria intestinal.

Insuficiencia cardiaca congestiva (clases funcionales II-IV según la clasificación 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 con el tratamiento de pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales asociadas a los AINEs; pacientes de edad avanzada, pacientes que estén tomando algún otro tipo de AINE o ácido acetilsalicílico de forma concomitante o pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, como úlcera y hemorragia gastrointestinal.

La administración concomitante de celecoxib con ácido acetilsalicílico (incluso a dosis bajas) incrementa adicionalmente el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales para celecoxib (ulceración gastrointestinal u otras complicaciones gastrointestinales).

No se ha demostrado una diferencia significativa en la seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetilsalicílico *versus* AINEs + 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.

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 sujetos con pólipos adenomatosos esporádicos en tratamiento con celecoxib a 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 los riesgos cardiovasculares 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 del paciente 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 significativos 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 enfermedades tromboembólicas cardiovasculares, debido a su falta de efectos antiplaquetarios. Por tanto, los tratamientos antiagregantes no se deben interrumpir (ver sección 5.1).

Como con otros medicamentos que se sabe que 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 reciben tratamiento con diuréticos o que presenten riesgo de hipovolemia.

Como ocurre con todos los AINEs, celecoxib puede generar una hipertensión o empeorar la hipertensión ya existente, lo cual puede contribuir al aumento de la incidencia de acontecimientos cardiovasculares. Por tanto, se debe monitorizar cuidadosamente la presión arterial durante el inicio del tratamiento con celecoxib y a lo largo del mismo.

Es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan la función renal o hepática comprometida y especialmente disfunción cardíaca y, por tanto, debe mantenerse una supervisión médica adecuada.

Los AINEs, incluyendo celecoxib, pueden causar toxicidad renal. Los ensayos clínicos con celecoxib han mostrado unos efectos renales similares a los observados con los AINEs utilizados como comparadores. Los pacientes con mayor riesgo de 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 los acontecimientos adversos hepáticos graves se desarrollaron durante 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 deben 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 necrosis 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: el inicio de la reacción ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia, angioedema y exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas 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 concurrente con warfarina.

Se debe tener precaución cuando se combine 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, especialmente durante los primeros días de tratamiento tras el inicio o cambio de la dosis de celecoxib, puesto que estos pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas. Por tanto, se debe supervisar cuidadosamente el tiempo de protrombina INR en aquellos pacientes que reciban anticoagulantes orales, especialmente durante los primeros días de tratamiento tras el inicio o cambio de 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 pacientes de edad avanzada, que tomaban celecoxib concurrentemente con warfarina.

Los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y de los medicamentos antihipertensivos. Como sucede con los AINEs, cuando se combinan inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II con AINEs, 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 deben ser hidratados de forma adecuada y se debe 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 aumentos clínicamente significativos, en comparación con placebo, de la mediana 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 200 mg de celecoxib 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 AINEs 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 AINEs, cuando se administra celecoxib concomitantemente con ácido acetilsalicílico a dosis bajas, se ha observado un aumento del riesgo 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 de 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 CYP2D6 son 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.

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 CYP2C19 son diazepam, citalopram e imipramina.

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

Celecoxib no afecta a la farmacocinética de tolbutamida (sustrato de 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_{max} 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 aquellos pacientes que son metabolizadores lentos por el CYP2C9 y que muestren una exposición sistémica elevada a celecoxib, el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP2C9 podría conducir a un mayor aumento de exposición a celecoxib. Tales combinaciones deben evitarse en los metabolizadores lentos por el CYP2C9 (ver secciones 4.2 y 5.2).

Puesto que celecoxib se metaboliza predominantemente por CYP2C9, debe utilizarse 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 de CYP2C9, dio lugar a un incremento medio del 60% en la C_{max} y del 130% en el AUC del celecoxib. El uso concomitante de inductores de CYP2C9 tales 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 mostrado toxicidad durante la reproducción, incluyendo malformaciones (ver secciones 4.3 y 5.3). 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. 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 similares a las del plasma. La administración de celecoxib a un número limitado de mujeres en periodo de lactancia ha demostrado que celecoxib se excreta en muy baja proporción 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 deben abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

En la **Tabla 1**, se enumeran las reacciones adversas por el sistema de clasificación de órganos y clasificadas por frecuencia, 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 1 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 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 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 notifican al titular de la autorización de comercialización (TAC) y se incluyen en la base de datos de seguridad, las frecuencias de estas reacciones adversas no pueden ser determinadas de forma fiable.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas en más de un caso aislado se enumeran a continuación, por el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia, dentro de cada grupo de frecuencia.

Las reacciones adversas y sus frecuencias que se muestran en la Tabla 1 se basan en los principales ensayos realizados para el registro.

Tabla 1 Reacciones adversas del medicamento en los Ensayos Clínicos de Celecoxib y en la Experiencia Post-comercialización (Términos MedDRA de preferencia)^{1,2,3}

Infecciones e infestaciones	
<i>Frecuentes:</i>	Sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>Poco frecuentes:</i>	Anemia
<i>Raras:</i>	Leucopenia, trombocitopenia
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Frecuentes:</i>	Empeoramiento de la alergia
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Reacciones alérgicas graves, shock anafiláctico, anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	

<i>Poco frecuentes:</i>	Hiperpotasemia
Trastornos psiquiátricos	
<i>Frecuentes:</i>	Insomnio
<i>Poco frecuentes:</i>	Ansiedad, depresión, cansancio
<i>Raras:</i>	Confusión
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Frecuentes:</i>	Mareo, hipertonía
<i>Poco frecuentes:</i>	Parestesia, somnolencia, infarto cerebral ¹
<i>Raras:</i>	Ataxia, alteración del sentido del gusto
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Cefalea, empeoramiento de la epilepsia, meningitis aséptica, ageusia, anosmia, hemorragia intracraneal mortal
Trastornos oculares	
<i>Poco frecuentes:</i>	Visión borrosa
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Conjuntivitis, hemorragia ocular, oclusión arterial o venosa retiniana
Trastornos del oído y del laberinto	
<i>Poco frecuentes:</i>	Acúfenos, hipoacusia ¹
Trastornos cardíacos	
<i>Frecuentes:</i>	Infarto de miocardio ¹
<i>Poco frecuentes:</i>	Insuficiencia cardíaca, palpitaciones, taquicardia
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Arritmia
Trastornos vasculares	
<i>Muy frecuentes:</i>	Hipertensión ¹
<i>Poco frecuentes:</i>	Empeoramiento de la hipertensión
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Rubefacción, vasculitis, embolia pulmonar
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Frecuentes:</i>	Faringitis, rinitis, tos, disnea ¹
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	
<i>Frecuentes:</i>	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, vómitos ¹ , disfagia ¹
<i>Poco frecuentes:</i>	Estreñimiento, eructación, gastritis, estomatitis, empeoramiento de inflamación gastrointestinal
<i>Raras:</i>	Ulceración duodenal, gástrica, esofágica, intestinal, y del colon; perforación intestinal; esofagitis, melena; pancreatitis
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Náuseas, hemorragia gastrointestinal, colitis/empeoramiento de la colitis
Trastornos hepatobiliares	
<i>Poco frecuentes:</i>	Función hepática anormal, aumento de SGOT y SGPT
<i>Raras:</i>	Elevación de enzimas hepáticas
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Insuficiencia hepática (en ocasiones mortal o que requirió trasplante hepático), hepatitis fulminante (algunos con desenlace mortal), necrosis hepática, ictericia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Frecuentes:</i>	Erupción, prurito
<i>Poco frecuentes:</i>	Urticaria, dolor en la boca y llagas
<i>Raras:</i>	Alopecia, fotosensibilidad

<i>Frecuencia no conocida:</i>	Equimosis, erupción ampollosa, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) o síndrome de hipersensibilidad medicamentosa, angioedema, pustulosis exantemática aguda generalizada
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
<i>Poco frecuentes:</i>	Calambres en la pierna
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Artralgia, miositis
Trastornos renales y urinarios	
<i>Poco frecuentes:</i>	Aumento de la creatinina, aumento de BUN
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, hiponatremia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Trastorno menstrual NEOM
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
<i>Frecuentes:</i>	Síntomas de tipo gripal, edema periférico/ retención de líquidos
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Dolor en el pecho

¹ Reacciones adversas que se produjeron en los ensayos de prevención de pólipos, en sujetos 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 anteriormente 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, se produjeron las siguientes reacciones adversas *anteriormente no conocidas* en los ensayos de prevención de pólipos, en sujetos tratados con 400 mg al día de celecoxib en 2 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, 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, movimientos intestinales frecuentes, ulceración de la boca, dermatitis alérgica, quiste sinovial, nicturia, hemorragia vaginal, dolor mamario a la palpación, fractura de miembro inferior, aumento de sodio 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 enumeradas de 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 diarios de celecoxib durante un periodo de 3 años de duración (datos conjuntos de ambos ensayos clínicos; ver sección 5.1 para los resultados de cada ensayo individual), el exceso en la tasa de infarto de miocardio respecto a placebo fue de 7,6 acontecimientos por cada 1.000 pacientes (poco frecuente) y no hubo exceso en la tasa 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: www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

No existe experiencia clínica de sobredosis. Se han administrado dosis únicas de hasta 1.200 mg y dosis múltiples de hasta 1.200 mg dos veces al día durante nueve días a sujetos sanos, sin efectos adversos clínicamente significativos. En el caso de sospecha de sobredosis, debe proporcionarse 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: Medicamentos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos, Coxibs, código ATC: M01AH01.

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

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 la principal 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 funciones del sistema nervioso central (inducción de la fiebre, percepción del dolor y función cognitiva). Posiblemente actúe también en la cicatrización de las úlceras. Se ha identificado a la COX-2 en el tejido que rodea a las úlceras gástricas en el hombre, pero no se ha establecido su importancia para la cicatrización de las mismas.

La diferencia en la actividad antiplaquetaria entre algunos AINEs que inhiben 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. sulfametoxazol 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 de dosis múltiples a voluntarios sanos 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 ensayos clínicos confirmando 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 ensayos 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 frente a placebo o a fármacos activos en ensayos controlados 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. Se evaluó celecoxib en el tratamiento sintomático de la espondilitis anquilosante en 896 pacientes frente a placebo o a fármacos activos en ensayos controlados de hasta 12 semanas de duración. En estos ensayos 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 ensayos controlados, doble ciego, aleatorizados incluyendo aproximadamente 4.500 pacientes sin ulceración inicial a los que se realizó endoscopia programada del tracto gastrointestinal superior (las dosis de celecoxib fueron de 50 mg-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 ensayos 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 cardiovascular. En relación a la variable principal 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 no hubo una diferencia estadísticamente significativa para las úlceras complicadas (riesgo relativo 0,77, IC del 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 del 95% 0,45-0,97), pero no entre celecoxib y diclofenaco. Aquellos pacientes en tratamiento con celecoxib y dosis bajas de ácido acetilsalicílico concomitante experimentaron tasas 4 veces superiores de úlceras complicadas en comparación con aquellos que recibieron sólo celecoxib. La incidencia de disminuciones clínicamente significativas en la hemoglobina (>2 g/dl), confirmado por pruebas repetidas, fue significativamente inferior en pacientes en tratamiento con celecoxib en comparación con el grupo de AINE, riesgo relativo 0,29, IC del 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 prospectivo aleatorizado de 24 semanas en pacientes \geq 60 años o con antecedentes de úlcera gastroduodenal (excluyendo usuarios de ácido acetilsalicílico), los porcentajes de pacientes con descensos de hemoglobina (=2 g/dl) y/o hematocrito (=10%) de origen gastrointestinal (GI) confirmado o presumible, fueron menores 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 una vez 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).

Seguridad Cardiovascular – Ensayos Clínicos a Largo Plazo en Sujetos con Pólipos Adenomatosos Esporádicos

Se llevaron a cabo dos ensayos con celecoxib que incluían sujetos con pólipos adenomatosos esporádicos, es decir, el ensayo APC (Prevención de Adenoma con Celecoxib) y el ensayo PreSAP (Prevención de Pólipos Adenomatosos Espontáneos). En el ensayo 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 ensayo PreSAP no demostró un incremento estadísticamente significativo del riesgo para la misma variable combinada.

En el ensayo APC, los riesgos relativos en comparación con placebo de una variable combinada (adjudicados) de muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio, o accidente cerebrovascular fueron 3,4 (IC del 95% 1,4 – 8,5) con celecoxib 400 mg dos veces al día y 2,8 (IC del 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 sujetos) y 2,5% (17/685 sujetos), respectivamente, en comparación con 0,9% (6/679 pacientes) para placebo. Los incrementos de ambos grupos de dosis tratados con celecoxib versus placebo se debieron principalmente a una incidencia elevada de infarto de miocardio.

En el ensayo PreSAP, el riesgo relativo comparado con placebo para esta misma variable combinada (adjudicados) fue 1,2 (IC del 95% 0,6 – 2,4) con celecoxib 400 mg una vez al día en comparación con placebo. Las tasas acumuladas de esta variable combinada durante 3 años fueron 2,3% (21/933 sujetos) y 1,9% (12/628 sujetos), respectivamente. La incidencia de infarto de miocardio (adjudicada) fue 1,0% (9/933 sujetos) con celecoxib 400 mg una vez al día y 0,6% (4/628 sujetos) con placebo.

Los resultados de un tercer ensayo a largo plazo, ADAPT (Ensayo de Prevención Antiinflamatoria de la Enfermedad de Alzheimer) no mostraron ningún incremento significativo del riesgo cardiovascular asociado a la dosis de 200 mg de celecoxib 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 del 95% 0,61 – 2,12) 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Celecoxib se absorbe bien, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas después de aproximadamente 2-3 horas. Su administración con alimentos (alimentos con alto contenido en grasas) retrasa su absorción alrededor de 1 hora.

Celecoxib se elimina principalmente por metabolismo. Menos del 1% de la dosis se excreta inalterada en la 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 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 en el 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, 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 conducen a una actividad enzimática reducida, tales como los homocigóticos para el polimorfo CYP2C9*3.

En un estudio farmacocinético 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 mediana de la C_{max} y AUC 0-24 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 de dosis única, incluyendo un total de 5 sujetos con genotipo CYP2C9*3/*3, el AUC 0-24 de dosis única aumentó aproximadamente 3 veces en comparación con los metabolizadores normales. 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 afro-americanos y caucasianos.

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

Comparados con sujetos con función hepática normal, los pacientes con insuficiencia hepática leve presentaron un incremento medio del 53% en la C_{max} y del 26% en la AUC del celecoxib. Los valores correspondientes en pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron del 41% y del 146% respectivamente. La capacidad metabólica en pacientes con insuficiencia de leve a moderada estuvo mejor 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 ha estudiado a pacientes con insuficiencia hepática grave (albúmina sérica <25 g/l) y celecoxib está contraindicado en este grupo de pacientes.

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios convencionales de toxicidad embrio-fetal dieron como resultado la aparición de casos dependientes de dosis de hernia diafragmática en fetos de rata y de malformaciones cardiovasculares en fetos de conejo a exposiciones sistémicas al fármaco libre 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 un único 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 y carcinogénesis no se observó ningún riesgo especial para los humanos 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

Granulado

Lactosa monohidrato

Povidona (E1201)

Croscarmelosa sódica (E468)

Laurilsulfato sódico (E487)

Estearato de magnesio (E572)

Cápsula

Gelatina (E441)

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Tinta de impresión:

Shellac (E904)

Propilenglicol (E1520)

Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster PVC/Aluminio en envases de 10, 20, 30, 50, 60, 100 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

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Abril 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2013