

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Celecoxib Kern Pharma 200 mg cápsulas duras EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Celecoxib Kern Pharma 200 mg: Cada cápsula dura contiene 200 mg de celecoxib.

#### Excipiente con efecto conocido

Celecoxib Kern Pharma 200 mg: Cada cápsula dura contiene 33,80 mg de lactosa (como monohidrato) equivalente a 32,11 mg de lactosa.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Celecoxib Kern Pharma 200 mg cápsulas duras son cápsulas de tamaño “2” (aproximadamente 17,8 mm ± 0,4 mm), contienen polvo de color blanco a blanquecino, y tienen tapa y cuerpo de color gris opaco.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Celecoxib Kern Pharma 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

*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 inicial diaria recomendada es de 200 mg administrados una vez al día o en dos tomas. Posteriormente, si fuera necesario, la dosis puede ser incrementada a 400 mg una vez al día o dividida en dos tomas para aumentar la eficacia. 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.

Celecoxib Kern Pharma puede tomarse con o sin alimentos.

Dado que el riesgo cardiovascular de Celecoxib Kern Pharma 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).

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

#### Poblaciones especiales

*Población 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 ancianos con un peso inferior a 50 kg (ver secciones 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).

*Insuficiencia hepática*: En pacientes con insuficiencia hepática moderada establecida con 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)

*Metabolizadores lentos 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).

*Población pediátrica*: El uso de celecoxib no está indicado en niños.

#### Forma de administración

Vía oral.

Para pacientes que tienen dificultad para tragar las cápsulas, el contenido de una cápsula se puede vaciar cuidadosamente sobre una cucharadita rasa de comida semilíquida (como compota de manzana fría o a temperatura ambiente, puré de arroz, yogur o plátano aplastado) y debe ser ingerido inmediatamente 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 4.6). Se ha demostrado que celecoxib causa malformaciones en las dos especies animales estudiadas (ver secciones 4.6 y 5.3). El riesgo potencial en humanos durante el embarazo es desconocido, pero no puede excluirse.

Lactancia (ver secciones 4.6 y 5.3).

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

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

Enfermedad inflamatoria intestinal.

Insuficiencia 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**

##### Efectos gastrointestinales (GI)

Se han dado casos de complicaciones del aparato digestivo superior e inferior [perforaciones, úlceras o hemorragias (PUH)], algunas de ellas con consecuencias mortales, en pacientes tratados con celecoxib. Se recomienda precaución en el caso de pacientes con alto riesgo de complicaciones digestivas asociadas a los AINE, pacientes de edad avanzada, pacientes que estén recibiendo algún otro tipo de AINE o ácido acetilsalicílico, glucocorticoides, pacientes que consumen alcohol o pacientes con antecedentes de enfermedad digestiva, como úlcera y hemorragia digestiva.

La administración conjunta de celecoxib con ácido acetilsalicílico (incluso en pequeñas dosis) incrementa adicionalmente el riesgo de efectos adversos digestivos (ulceración gastrointestinal u otras complicaciones gastrointestinales).

No se ha demostrado una diferencia significativa en la seguridad digestiva entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetilsalicílico en comparación con AINE + ácido acetilsalicílico en los ensayos clínicos a largo plazo (ver sección 5.1).

##### Uso concomitante con AINEs

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

##### Efectos cardiovasculares

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).

#### Retención de líquidos y edema

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.

#### Hipertensión

Celecoxib puede generar hipertensión o empeorar la hipertensión ya existente, lo que puede contribuir al aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares. Por tanto, se debe realizar un seguimiento cuidadoso de la presión arterial al inicio del tratamiento con celecoxib y a lo largo del mismo.

#### Efectos hepáticos y renales

El compromiso de la función renal o hepática y especialmente la disfunción cardíaca es más probable en los ancianos 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 ancianos (ver sección 4.5). Se debe realizar un seguimiento más cuidadoso de estos pacientes durante su 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). De los casos que especificaron el momento de aparición, la mayoría de estas reacciones adversas hepáticas graves se desarrollaron durante el primer mes de tratamiento con celecoxib (ver sección 4.8).

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

#### Inhibición del CYP2D6

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

#### Metabolizadores lentos del CYP2C9

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

#### Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad sistémicas

Muy raramente se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, asociadas al uso de celecoxib (ver sección 4.8). 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 reacciones graves de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia y angioedema), 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.

#### Trastornos generales

Celecoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación.

#### Uso con anticoagulantes orales

Se han notificado acontecimientos hemorrágicos graves, algunos de ellos mortales, en pacientes en tratamiento concomitante con warfarina. Se ha notificado un aumento del tiempo de protrombina (INR) con tratamiento concurrente. Por lo tanto, esto debe ser monitorizado de cerca en pacientes que reciben anticoagulantes orales tipo warfarina/cumarina, en particular cuando el tratamiento con celecoxib se inicia o se cambia la dosis de celecoxib (ver sección 4.5). El uso concomitante de anticoagulantes con AINEs puede aumentar el riesgo de hemorragia. Debe tenerse precaución al combinar celecoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales, incluyendo anticoagulantes nuevos (como apixabán, dabigatrán y rivaroxabán).

#### Advertencia sobre excipientes:

Celecoxib Kern Pharma contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Interacciones farmacodinámicas

##### *Anticoagulantes*

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

### *Antihipertensivos*

Los AINE pueden reducir el efecto de los medicamentos antihipertensivos, incluyendo inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II, diuréticos y beta-bloqueantes. Como sucede con los AINE, cuando se asocian inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II, y/o diuréticos con un AINE, incluyendo celecoxib (ver sección 4.4), puede incrementarse el riesgo de insuficiencia renal aguda, normalmente reversible, en aquellos pacientes con la función renal comprometida (p.ej.: pacientes deshidratados, pacientes que toman diuréticos o pacientes ancianos). Por consiguiente, es preciso administrar la combinación con cautela, sobre todo en ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se considerará la posibilidad de monitorizar la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante, y posteriormente de forma periódica.

En un ensayo clínico de 28 días 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 (definido como presión arterial diastólica > 90 mmHg o aumento de la presión arterial diastólica >10% respecto al valor inicial), frente a un 27% de los pacientes tratados con placebo; esta diferencia fue estadísticamente significativa.

### *Ciclosporina y tacrolimus*

La administración conjunta de AINE y ciclosporina o tacrolimus puede incrementar el efecto nefrotóxico de la ciclosporina o del tacrolimus, respectivamente. Cuando se combine celecoxib con cualquiera de estos medicamentos, debe monitorizarse la función renal.

### *Ácido acetilsalicílico*

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, se ha observado un riesgo incrementado de ulceración gastrointestinal o de otras complicaciones gastrointestinales cuando se administra celecoxib concomitantemente con ácido acetilsalicílico a dosis bajas, en comparación con la utilización de celecoxib en monoterapia (ver sección 5.1).

### *Interacciones farmacocinéticas*

#### *Efectos de celecoxib sobre otros medicamentos*

##### *Inhibición CYP2D6*

Celecoxib es un inhibidor del CYP2D6. Las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que son sustratos de esta enzima pueden incrementarse cuando se utiliza celecoxib de forma concomitante. Algunos ejemplos de medicamentos que son metabolizados por el CYP2D6 son los antidepresivos (tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), neurolépticos, antiarrítmicos, etc. Puede ser necesario reducir la dosis de los sustratos del CYP2D6, cuya dosis se establece individualmente, cuando se inicie el tratamiento con celecoxib, o aumentarla si el tratamiento con celecoxib finaliza.

La administración concomitante de celecoxib 200 mg dos veces al día resultó en 2,6 veces más y 1,5 veces más en las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano y metoprolol (sustratos del CYP2D6), respectivamente. Estos incrementos se deben a la inhibición del CYP2D6 de celecoxib del metabolismo del sustrato del CYP2D6.

### *Inhibición CYP2C19*

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

### *Metotrexato*

En pacientes con artritis reumatoide, celecoxib no tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética (aclaramiento plasmático o renal) de metotrexato (en dosis reumatológicas). Sin embargo, se debe considerar una adecuada monitorización de la toxicidad relacionada con metotrexato cuando se asocien estos dos fármacos.

### *Litio*

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

### *Anticonceptivos orales*

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

### *Glibenclamida/tolbutamida*

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

### Efectos de otros medicamentos sobre celecoxib

#### *Metabolizadores lentos del CYP2C9*

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

#### *Inhibidores e inductores del CYP2C9*

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

#### *ketoconazol y antiácidos*

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

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones solo se han realizado en adultos.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Los estudios en animales (ratas y conejos) han demostrado toxicidad durante la reproducción, incluyendo malformaciones (ver secciones 4.3 y 5.3). La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar adversamente al embarazo. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo después del uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al inicio del embarazo. Se desconoce el riesgo potencial en humanos durante el embarazo, pero no se puede descartar. Celecoxib, al igual que otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede producir inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterial durante el último trimestre del embarazo.

Si se utilizan durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, los AINEs, incluyendo celecoxib, pueden producir disfunción renal fetal que puede dar lugar a una reducción del volumen del líquido amniótico u oligohidramnios en los casos graves. Tales efectos pueden producirse poco después del inicio del tratamiento y generalmente son reversibles.

Celecoxib está contraindicado en el embarazo y en mujeres que puedan quedarse embarazadas (ver sección 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 encontradas en el 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.

#### Fertilidad

Basándose en el mecanismo de acción, el uso de AINE, incluyendo celecoxib, puede retrasar o evitar la ruptura de los folículos ováricos, que se ha asociado con infertilidad reversible en algunas mujeres.

### **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 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 hasta 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 en estos estudios adicionales con celecoxib fueron coherentes con las notificadas por los pacientes con artrosis y artritis reumatoide enumeradas en la **Tabla 1**.
- Reacciones adversas notificadas con unos valores de incidencia superiores 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 de Prevención de Adenoma con Celecoxib (APC) y Prevención de Pólipos Adenomatosos Colorrectales Esporádicos (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 poscomercialización, durante un periodo en el que se estima que > 70 millones de pacientes fueron tratados con celecoxib (con dosis, duración e indicaciones diversas). A pesar de que éstas fueron identificadas como reacciones de informes post-comercialización, los datos del ensayo fueron consultados para estimar la frecuencia. Las frecuencias se obtuvieron de un meta-análisis acumulado de un conjunto de ensayos que representan una exposición a celecoxib de 38.102 pacientes.

**Tabla 1. Reacciones adversas del medicamento en los ensayos clínicos de celecoxib y en la experiencia post-comercialización (Término MedDRA de preferencia)<sup>1,2</sup>**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia de las reacciones farmacológicas adversas					
	Muy frecuentes (>1/10)	Frecuentes (>1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)	Raras (>1/10.000 a <1/1.000)	Muy raras (<1/10.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) (experiencia poscomercialización) <sup>3</sup>
<b>Infecciones e infestaciones</b>		Sinusitis, infección de las vías respiratorias superiores, faringitis, infección urinaria				
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			Anemia	Leucopenia, trombocitopenia	Pancitopenia <sup>4</sup>	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		Hipersensibilidad			Shock anafiláctico <sup>4</sup> , reacción anafiláctica	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			Hiperpotasemia			
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Insomnio	Ansiedad, depresión, fatiga	Confusión, alucinaciones <sup>4</sup>		

<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Mareo, hipertonía, dolor de cabeza <sup>4</sup>	Parestesia, somnolencia, infarto cerebral <sup>1</sup> ,	Ataxia, disgeusia	Hemorragia intracraneal (incluyendo hemorragia intracraneal mortal) <sup>4</sup> , meningitis aséptica <sup>4</sup> , epilepsia (incluyendo empeoramiento de la epilepsia) <sup>4</sup> , ageusia <sup>4</sup> , anosmia <sup>4</sup>	
<b>Trastornos oculares</b>			Visión borrosa, conjuntivitis <sup>4</sup>	Hemorragia ocular <sup>4</sup>	Oclusión arterial retiniana <sup>4</sup> , oclusión venosa retiniana <sup>4</sup>	
<b>Trastornos del oído y del</b>			Tinnitus, hipoacusia <sup>1</sup>			
<b>Trastornos cardiacos</b>		Infarto de miocardio <sup>1</sup>	Insuficiencia cardiaca, palpitaciones, taquicardia	Arritmia <sup>4</sup>		
<b>Trastornos vasculares</b>	Hipertensión <sup>1</sup> (incluyendo empeoramiento de la hipertensión)			Embolia pulmonar <sup>4</sup> , rubefacción <sup>4</sup>	Vasculitis <sup>4</sup>	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Rinitis, tos, disnea <sup>1</sup>	Broncoespasmo <sup>4</sup>	Pneumonitis <sup>4</sup>		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Nauseas <sup>4</sup> , dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, vómitos <sup>1</sup> , disfagia <sup>1</sup>	Estreñimiento, gastritis, estomatitis, inflamación gastrointestinal (incluyendo empeoramiento de la inflamación gastrointestinal), eructos	Hemorragia gastrointestinal <sup>4</sup> , úlcera duodenal, gástrica, esofágica, intestinal, y del colon; perforación intestinal; esofagitis, melena; pancreatitis; colitis <sup>4</sup>		

<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Función hepática anormal, SGOT y SGPT aumentadas	Elevación de enzimas hepáticas <sup>4</sup>	Insuficiencia hepática <sup>4</sup> (algunas veces con desenlace mortal o que requiere trasplante hepático), hepatitis fulminante <sup>4</sup> (algunas con desenlace mortal), necrosis hepática <sup>4</sup> , hepatitis colestática <sup>4</sup> , hepatitis ictericia <sup>4</sup>	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Erupción, prurito (incluido prurito generalizado)	Urticaria, equimosis <sup>4</sup>	Angioedema <sup>4</sup> , alopecia, fotosensibilización	Dermatitis exfoliativa <sup>4</sup> , eritema multiforme <sup>4</sup> , síndrome de Stevens-Johnson <sup>4</sup> , necrólisis epidérmica tóxica <sup>4</sup> , exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) <sup>4</sup> , pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) <sup>4</sup> , dermatitis bullosa <sup>4</sup>	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Artralgia <sup>4</sup>	Espasmos musculares (calambres en las piernas)		Miositis <sup>4</sup>	

<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Creatinina en sangre aumentada, urea en sangre aumentada	Insuficiencia renal aguda <sup>4</sup> , hiponatremia <sup>4</sup>	Nefritis túbulointersticia l <sup>4</sup> , síndrome nefrótico <sup>4</sup> , lesión mínima glomerulonefritis <sup>4</sup>	
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>				Trastorno menstrual <sup>4</sup>		Infertilidad femenina (descenso de la fertilidad en la mujer)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Síntomas de tipo gripal, edema periférico/retención de líquidos	Dolor torácico, edema facial <sup>4</sup>			
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento</b>		Lesiones (lesión accidental)				

<sup>1</sup>Reacciones adversas ocurridas en los ensayos de prevención de pólipos que corresponden a 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 mencionadas anteriormente para los ensayos de prevención de pólipos son solo las que se han identificado previamente en la experiencia poscomercialización, o que se han producido con más frecuencia que en los ensayos de artritis.

<sup>2</sup>Además, las siguientes reacciones adversas *no conocidas anteriormente* que se han producido en los ensayos de prevención de pólipos que corresponden a pacientes tratados con 400 mg al día de celecoxib en 2 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.

<sup>3</sup>Reacciones adversas a los medicamentos que se informaron espontáneamente a la base de datos de vigilancia de seguridad durante un período en el que aproximadamente > 70 millones de pacientes fueron tratados con celecoxib (varias dosis, duraciones e indicaciones). Como resultado, las frecuencias de estas reacciones adversas a los medicamentos no se pueden determinar de manera fiable. Las reacciones adversas a los medicamentos enumeradas para la población posterior a la comercialización son solo aquellas que aún no están incluidas en los ensayos de artritis o los de prevención de pólipos.

<sup>4</sup>Las frecuencias se obtuvieron de un meta-análisis acumulado de un conjunto de ensayos que representan una exposición a celecoxib de 38.102 pacientes.

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

#### **4.9. Sobredosis**

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

#### Mecanismo de acción

El celecoxib es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) que se administra por vía oral dentro del intervalo de dosis clínica (200-400 mg al día). No se observó una inhibición estadísticamente significativa de la COX-1 en este intervalo de dosis en voluntarios sanos (valorada como inhibición *ex vivo* de la formación de tromboxano B<sub>2</sub> [TxB<sub>2</sub>])

#### Efectos farmacodinámicos

La ciclooxigenasa es responsable de la síntesis de prostaglandinas. Se han identificado dos isoformas, COX-1 y COX-2. COX-2 es la isoforma de la enzima inducida por estímulos proinflamatorios y se considera que es principalmente responsable de la síntesis de los mediadores 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 TxB<sub>2</sub> tras la administración de dosis altas de celecoxib. No obstante, en pequeños estudios de administración a voluntarios sanos de dosis múltiples de 600 mg dos veces al día (tres veces la dosis máxima recomendada), celecoxib no ejerció ningún efecto sobre la agregación plaquetaria ni sobre el tiempo de hemorragia en comparación con placebo.

#### Eficacia clínica y seguridad

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

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

En un estudio de seguridad a largo plazo y prospectivo (de 6 a 15 meses de duración, estudio CLASS), 5.800 pacientes con artrosis y 2.200 pacientes con artritis reumatoide recibieron 400 mg de celecoxib dos veces al día (4 veces y 2 veces las dosis recomendadas para artrosis y artritis reumatoide, respectivamente), 800 mg de ibuprofeno tres veces al día o 75 mg de diclofenaco dos veces al día (ambos a dosis terapéuticas). El veintidós por ciento de los pacientes reclutados tomó concomitantemente dosis bajas de ácido acetilsalicílico (= 325 mg/día), principalmente para la profilaxis 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 en tratamiento con celecoxib y que tomaban concomitantemente dosis bajas de ácido acetilsalicílico, experimentaron unas incidencias 4 veces superiores de úlceras complicadas en comparación con aquellos que recibieron solo celecoxib. La incidencia de disminuciones clínicamente significativas en la hemoglobina (> 2g/dl), confirmadas con la repetición de los análisis, 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 ( $\geq 2$  g/dL) y/o hematocrito ( $\geq 10\%$ ) de origen gastrointestinal (GI) confirmado o presumible, fue menor en los pacientes tratados con celecoxib 200 mg dos veces al día (N=2238) en comparación con los pacientes tratados con diclofenaco de liberación prolongada 75 mg dos veces al día más omeprazol 20 mg al día (N=2246) (0,2% frente a 1,1% para los de origen GI confirmado,  $p= 0,004$ ; 0,4% frente a 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 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 (IC95% 1,4 – 8,5) con celecoxib 400 mg dos veces al día y 2,8 (IC 95% 1,1 – 7,2) con celecoxib 200 mg dos veces al día. Las tasas acumuladas de esta variable combinada durante 3 años fueron 3,0% (20/671 pacientes) y 2,5% (17/685 pacientes) respectivamente, en comparación con 0,9% (6/679 pacientes) para el placebo. Los incrementos de ambos grupos tratados con celecoxib frente al placebo fueron debidos principalmente a una incidencia elevada de infarto de miocardio.

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

Los resultados de un tercer estudio a largo plazo, ADAPT (Alzheimer's Disease 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 el placebo. El riesgo relativo comparado con el placebo para una variable combinada similar (muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular) fue 1,14 (IC 95% 0,61 – 2,21) con celecoxib 200 mg dos veces al día. La incidencia de infarto de miocardio fue 1,1% (8/717 pacientes) con celecoxib 200 mg una vez al día y 1,2% (13/1.070 pacientes) con el placebo.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Celecoxib se absorbe bien y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas tras unas 2-3 horas. Su administración con alimentos (comida rica en grasas) retrasa la absorción de celecoxib alrededor de una hora resultando en una  $T_{m\acute{a}x}$  de unas 4 horas y aumentos de la biodisponibilidad de alrededor del 20%.

En voluntarios adultos sanos, la exposición sistémica global (AUC) de celecoxib fue equivalente a cuando se administró celecoxib como cápsula entera o el contenido de la cápsula espolvoreado en puré de manzana. No hubo alteraciones significativas en  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $T_{m\acute{a}x}$  y  $T_{1/2}$  después de la administración del contenido de la cápsula en puré de manzana.

### Distribución

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

### Metabolismo

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

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

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

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

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

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

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

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

### Eliminación

Celecoxib se elimina principalmente por metabolismo. Menos del 1% de la dosis se excreta inalterada por orina. La variabilidad interindividual en la exposición a celecoxib es de unas 10 veces. Celecoxib presenta una farmacocinética independiente del tiempo y de la dosis en el rango de dosis terapéuticas. La semivida de eliminación es de 8-12 horas. Las concentraciones plasmáticas del estado estacionario se alcanzan en un plazo de 5 días de tratamiento.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, mutagenicidad o carcinogenicidad más allá de los descritos en las secciones 4.4, 4.6 y 5.1 de la ficha técnica.

Celecoxib a dosis orales >150 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la exposición humana a 200 mg 2 veces al día tal como se mide por AUC0-24) provocó un aumento en la incidencia de comunicaciones interventriculares, un trastorno raro, y alteraciones fetales tales como costillas fusionadas, esternebros fusionadas y esternebros deformes cuando se trató a conejos durante toda la organogénesis. Se observó un

aumento dependiente de la dosis en las hernias diafragmáticas cuando se administró celecoxib a ratas a dosis orales  $\geq 30$  mg/kg /día (aproximadamente 6 veces la exposición humana a 200 mg 2 veces al día según el AUC<sub>0-24</sub>) durante toda la organogénesis. Se trata de efectos esperados como consecuencia de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. En ratas, la exposición a celecoxib durante el desarrollo embrionario temprano provocó pérdidas pre y post-implantación, y se redujo la supervivencia embrionaria.

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

En un estudio de toxicidad de 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

Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución

Crospovidona tipo B

Povidona K29/32

Lauril sulfato de sodio

Estearato de magnesio

#### Cubierta de la cápsula:

Gelatina

Dióxido de titanio E171

Óxido de hierro negro E172

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

*Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.* Conservar en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blísteres de cloruro de polivinilo (PVC)/cloruro de polivinilideno (PVDC)/aluminio (ALU).

Envases de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Kern Pharma, S.L.  
Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II  
08228 Terrassa – Barcelona  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Julio 2019

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Marzo 2019