

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Celecoxib NORMON 200 mg cápsulas duras EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 200 mg de celecoxib.

Excipientes con efecto conocido:

Cada cápsula dura contiene 47,4 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas duras provistas de una tapa de color amarillo y un cuerpo de color blanco, conteniendo un granulado de color blanco o casi blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis, de la artritis reumatoide y de la espondilitis anquilosante. La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la COX-2 debe estar basada en la valoración individual de los riesgos globales de cada paciente (ver secciones 4.3 y 4.4). Celecoxib Normon está indicado en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología:

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

Artritis reumatoide: La dosis diaria inicial recomendada es de 200 mg administrados **en dos tomas**. Esta posología no puede ser administrada con este medicamento. Existen otros medicamentos con la concentración de 100 mg de celecoxib).

Posteriormente, si fuera necesario, la dosis puede ser incrementada a 200 mg dos veces al día. Si transcurridas 2 semanas, no se observara un incremento del beneficio terapéutico, se deben considerar otras alternativas terapéuticas.

Espondilitis anquilosante: La dosis diaria recomendada es de 200 mg administrados **una vez al día o en dos tomas**. En pocos pacientes, con alivio insuficiente de los síntomas, incrementar la dosis a 400 mg administrada una vez al día o dividida en dos tomas, puede aumentar la eficacia. Si transcurridas 2 semanas, no se observara un incremento del beneficio terapéutico, se deben considerar otras alternativas terapéuticas.

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

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

Población pediátrica: No está indicado el uso de celecoxib en niños.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática moderada establecida (albúmina sérica de 25 a 35 g/L), el tratamiento debe iniciarse con la mitad de la dosis recomendada. En estos pacientes la experiencia está limitada a cirróticos (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal : Se dispone de experiencia limitada en la administración de celecoxib a los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Por lo tanto, estos pacientes deben ser tratados con precaución (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Metabolización lenta por el citocromo CYP2C9 : Celecoxib se debe administrar con precaución en aquellos pacientes que presenten, o se sospeche que puedan presentar una metabolización lenta por el citocromo CYP2C9 en base a los genotipos o a antecedentes/experiencia previa con otros sustratos del CYP2C9, dado que aumenta el riesgo de presentar reacciones adversas dosis-dependientes. Se ha de considerar la reducción a la mitad de la dosis mínima recomendada (ver sección 5.2).

Forma de administración:

Vía oral.

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad conocida a sulfamidas.
- Ulceración péptica activa o hemorragia gastrointestinal.
- Pacientes que hayan experimentado asma, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria u otras reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetilsalicílico u otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluyendo inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa-2).
- En el embarazo y en mujeres con potencial para concebir, salvo que utilicen un método efectivo de contracepción (ver sección 4.5). Se ha demostrado que celecoxib causa malformaciones en las dos especies animales estudiadas (ver secciones 4.6 y 5.3). El riesgo potencial en humanos durante el embarazo es desconocido, pero no puede excluirse.
- Lactancia (ver secciones 4.6 y 5.3).
- Disfunción hepática grave (albúmina sérica < 25 g/L o Child-Pugh = 10).
- Pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado < 30 ml/min.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Insuficiencia cardiaca congestiva (clases funcionales II-IV según la clasificación de la Asociación Cardiaca de Nueva York, *NYHA*).

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

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

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

Dado que el riesgo cardiovascular de celecoxib puede incrementarse con la dosis y la duración del tratamiento, se debe utilizar la dosis diaria efectiva más baja y la duración de tratamiento más corta posible. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con artrosis (ver secciones 4.2, 4.3, 4.8 y 5.1).

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

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutivos del ácido acetilsalicílico para la profilaxis de las enfermedades tromboembólicas cardiovasculares, ya que no producen ningún efecto antiplaquetario. Por ello, no se deberán interrumpir los tratamientos antiagregantes (ver sección 5.1).

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

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

El compromiso de la función renal o hepática y especialmente la disfunción cardíaca es más probable en los pacientes de edad avanzada y, por tanto, debe mantenerse una supervisión médica adecuada.

Los AINEs, incluido celecoxib, pueden causar toxicidad renal. Los ensayos clínicos con celecoxib han mostrado unos efectos renales similares a los observados con los AINE utilizados como comparadores. Los pacientes con alto riesgo de presentar toxicidad renal son aquellos con la función renal alterada, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática aquellos que toman diuréticos, inhibidores de la ECA,

antagonistas del receptor de la angiotensina II y los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.5). Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento con celecoxib.

Se han notificado algunos casos de reacciones hepáticas graves con celecoxib que incluyeron hepatitis fulminante (algunas con desenlace mortal), necrosis hepática, e insuficiencia hepática (algunas con desenlace mortal o que requirieron trasplante hepático). Entre los casos en los que se notificó cuándo se inició la reacción adversa, la mayoría de las reacciones hepáticas graves se desarrollaron en el primer mes tras el inicio del tratamiento con celecoxib (ver sección 4.8).

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

Celecoxib inhibe el CYP2D6. Aunque no es un inhibidor potente de esta enzima, puede ser necesaria una reducción de la dosis de medicamentos que son metabolizados por el CYP2D6 y cuyas dosis se establecen individualmente (ver sección 4.5).

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

Muy raramente se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, asociadas al uso de celecoxib (ver sección 4.8). Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento; la aparición de la reacción ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se han notificado también reacciones graves de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia, angioedema y exantema medicamentoso con eosinofilia y síndromes sistémicos (DRESS o síndrome de hipersensibilidad medicamentosa)) en pacientes que recibían celecoxib (ver sección 4.8). Los pacientes con antecedentes de alergia a las sulfamidas o a cualquier medicamento pueden tener un mayor riesgo de reacciones cutáneas graves o reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.3). El tratamiento con celecoxib debe suspenderse a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Celecoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación.

Han tenido lugar acontecimientos hemorrágicos graves en pacientes tratados de forma concomitante con warfarina. Deberá tenerse precaución cuando se asocie celecoxib con warfarina y otros anticoagulantes orales (ver sección 4.5).

Advertencias sobre excipientes:

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas:

Debe monitorizarse la actividad anticoagulante en pacientes que estén tomando warfarina u otros anticoagulantes, en especial durante los primeros días de tratamiento o cuando se cambie la dosis de celecoxib puesto que estos pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas. Por lo tanto, se debe supervisar cuidadosamente el tiempo de protrombina INR de los pacientes que reciban anticoagulantes orales, especialmente en los primeros días de tratamiento o cuando se cambie la dosis de celecoxib (ver sección 4.4). Se han notificado acontecimientos hemorrágicos asociados a aumentos del tiempo de protrombina, algunos de ellos mortales, en pacientes sobre todo de edad avanzada que estaban tomando celecoxib en concomitancia con warfarina.

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

En un ensayo clínico de 28 días en pacientes con hipertensión en estadio I y II controlada con lisinopril, la administración de celecoxib 200 mg dos veces al día no tuvo como resultado un aumento clínicamente significativo, al compararlo con placebo, de la media de la presión arterial sistólica o diastólica diaria determinada mediante la monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas. Entre los pacientes tratados con celecoxib 200 mg dos veces al día, se consideró que el 48% no presentaba respuesta al lisinopril en la visita clínica final (definido como presión arterial diastólica > 90 mmHg o aumento de la presión arterial diastólica >10% respecto al valor inicial), en comparación con el 27% de los pacientes tratados con placebo; esta diferencia fue estadísticamente significativa.

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

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

Interacciones farmacocinéticas

Efecto de celecoxib sobre otros medicamentos:

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

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

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

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

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

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

Efectos de otros medicamentos sobre celecoxib

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

Se debe utilizar la mitad de la dosis recomendada en pacientes que estén tomando fluconazol, ya que celecoxib se metaboliza predominantemente por el CYP2C9. El uso concomitante de una dosis única de 200 mg de celecoxib y de 200 mg de fluconazol una vez al día, un potente inhibidor del CYP2C9, da lugar a un incremento medio del 60% en la $C_{máx}$ y del 130% en el AUC de celecoxib. El uso concomitante de inductores del CYP2C9 como rifampicina, carbamazepina y los 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 hay datos clínicos disponibles de embarazos expuestos a celecoxib. Los estudios en animales (ratas y conejos) han demostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo malformaciones (ver secciones 4.3 y 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos durante el embarazo, pero no se puede descartar. Celecoxib, al igual que otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede producir inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterial durante el último trimestre del embarazo.

Celecoxib está contraindicado en el embarazo y en mujeres que puedan quedarse embarazadas (ver secciones 4.3 y 4.4). Si una mujer en tratamiento con celecoxib se queda embarazada, debe interrumpirse el 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 mostrado una transferencia muy baja de celecoxib en la leche materna. Las mujeres que toman celecoxib no deben amamantar.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

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

- Reacciones adversas notificadas en pacientes con osteoartritis y en pacientes con artritis reumatoide, con una incidencia mayor al 0,01% y superior a las notificadas para placebo, en 12 ensayos clínicos controlados con placebo y/o un comparador activo de 12 semanas de duración, a dosis diarias de celecoxib desde 100 mg hasta 800 mg. En estudios adicionales empleando como comparadores AINEs no selectivos, 7400 pacientes con artritis han sido tratados con celecoxib a dosis diarias de hasta 800 mg, incluyendo aproximadamente 2300 pacientes en tratamiento durante un año o más. Las reacciones adversas observadas con celecoxib en estos estudios adicionales fueron consistentes con las notificadas por los pacientes con osteoartritis y artritis reumatoide enumeradas en la **Tabla 1**.

- Reacciones adversas notificadas con unos valores de incidencia superiores a placebo para los sujetos tratados con celecoxib a 400 mg diarios en ensayos clínicos a largo plazo de hasta 3 años de duración en la prevención de pólipos (ensayos APC y PreSAP; ver sección 5.1, Propiedades Farmacodinámicas: seguridad cardiovascular – estudios a largo plazo en pacientes con pólipos adenomatosos esporádicos).
- Reacciones adversas notificadas espontáneamente durante la experiencia post-comercialización, durante un periodo en el que se estima que > 70 millones de pacientes fueron tratados con celecoxib (con dosis, duración e indicaciones diversas). Debido a que no todas las reacciones adversas del medicamento se notificaron al titular de la autorización de comercialización (TAC) y se incluyeron en la base de datos de seguridad, las frecuencias de estas reacciones adversas no pueden ser determinadas de forma fiable.

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

| Frecuencia de las reacciones farmacológicas adversas | | | | | |
|---|---|---|--|---|--|
| Clasificación de órganos del sistema | Muy frecuente ($\geq 1/10$) | Frecuentes ($>1/100$ a $< 1/10$) | Poco frecuentes ($>1/1.000$ a $< 1/100$) | Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) | Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) (Experiencia post-comercialización) ³ |
| <i>Infecciones e infestaciones</i> | | Sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del trato urinario | | | |
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i> | | | Anemia | Leucopenia, trombocitopenia | Pancitopenia |
| <i>Trastornos del sistema inmunológico</i> | | Empeoramiento de la alergia | | | Reacciones alérgicas graves, shock anafiláctico, anafilaxia |
| <i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i> | | | Hiperpotasemia | | |
| <i>Trastornos psiquiátricos</i> | | Insomnio | Ansiedad, depresión, cansancio | Confusión | Alucinaciones |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | | Mareo, hipertensión | Parestesia, somnolencia, infarto cerebral ¹ | Ataxia, trastorno del gusto | Cefalea, empeoramiento de la epilepsia, meningitis aséptica, ageusia, anosmia, hemorragia intracraneal mortal |
| <i>Trastornos oculares</i> | | | Visión borrosa | | Conjuntivitis, hemorragia ocular, oclusión arterial o venosa retiniana |

| | | | | | |
|---|---------------------------|--|--|---|--|
| Trastornos del oído y del laberinto | | | Acúfenos, hipoacusia ¹ | | |
| Trastornos cardiacos | | Infarto de miocardio ¹ | Insuficiencia cardiaca, palpitaciones, taquicardia | | Arritmia |
| Trastornos vasculares | Hipertensión ¹ | | Hipertensión agravada | | Rubefacción, vasculitis, embolia pulmonar |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Faringitis, rinitis, tos, disnea ¹ | | | Broncoespasmo |
| Trastornos gastrointestinales | | Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, vómitos ¹ , disfagia ¹ | Estreñimiento, eructos, gastritis, estomatitis, empeoramiento de la inflamación gastrointestinal | Úlcera duodenal, gástrica, esofágica y del colón, perforación intestinal, esofagitis, melenas, pancreatitis | Náuseas, hemorragia gastrointestinal, colitis/empeoramiento de la colitis |
| Trastornos hepatobiliares | | | Función hepática anómala, SGOT y SGPT aumentadas | Elevación de enzimas hepáticas | Insuficiencia hepática (a veces con consecuencias mortales o que requieren trasplante hepático), hepatitis fulminante (algunas con consecuencias mortales), necrosis hepática, hepatitis, ictericia |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Erupción, prurito | Urticaria | Alopecia, fotosensibilidad | Equimosis, erupción ampollosa, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis 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 | | | Calambres en las piernas | | Artralgia, miositis |

| | | | | | |
|--|--|--|-----------------------------------|--|--|
| Trastornos renales y urinarios | | | Creatinina aumentada, BUN elevado | | Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, hiponatremia |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | | | | Trastorno menstrual NEOM |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | Síntomas pseudogripales, edema periférico/r etención de líquidos | | | Dolor torácico |

¹Reacciones 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 post-comercialización, o que se han producido con más frecuencia que en los ensayos de artritis.

²Además, 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.

³Reacciones adversas que se han notificado de forma espontánea en la base de datos de seguridad de farmacovigilancia durante un periodo en el que se estima que > 70 millones de pacientes han sido tratados con celecoxib (con dosis, duración e indicaciones diversas). Por lo tanto, la frecuencia de estas reacciones adversas no puede determinarse de forma fiable. Las reacciones adversas al medicamento que se han descrito en la población durante la experiencia post-comercialización son solo las que no se han incluido en los ensayos de artritis o de prevención de pólipos.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 hay experiencia clínica en casos de sobredosis. Se han administrado a sujetos sanos, dosis únicas de hasta 1.200 mg y dosis múltiples de hasta 1.200 mg dos veces al día durante nueve días, sin efectos adversos clínicamente significativos. En el caso de sospecha de sobredosis, deberá instituirse el tratamiento médico de apoyo adecuado, p.ej.: eliminación del contenido gástrico, supervisión clínica y, si fuera

necesario, institución de tratamiento sintomático. No es probable que la diálisis sea un método eficaz de eliminación del fármaco debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Celecoxib es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) que se administra por vía oral dentro del intervalo de dosis clínica (200-400 mg 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 B₂ [TxB₂]).

La ciclooxigenasa es responsable de la síntesis de prostaglandinas. Se han identificado dos isoformas, COX-1 y COX-2. COX-2 es la isoforma de la enzima inducida por estímulos proinflamatorios y se considera que es principalmente responsable de la síntesis de los mediadores prostanoideos del dolor, la inflamación y la fiebre. La COX-2 también está involucrada en la ovulación, la implantación y el cierre del conducto arterial, la regulación de la función renal, y determinadas funciones del sistema nervioso central (inducción de fiebre, percepción del dolor y función cognitiva). Es posible que también actúe en la cicatrización de las úlceras. Se ha encontrado la COX-2 en el tejido que rodea a las úlceras gástricas en el ser humano, pero no se ha determinado la relevancia para su cicatrización.

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

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

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

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

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

En un estudio prospectivo de seguridad a largo plazo (de 6 a 15 meses de duración, estudio CLASS), 5.800 pacientes con artrosis y 2.200 pacientes con artritis reumatoide recibieron 400 mg de celecoxib dos veces al día (4 veces y 2 veces las dosis recomendadas para artrosis y artritis reumatoide, respectivamente), 800 mg de ibuprofeno tres veces al día o 75 mg de diclofenaco dos veces al día (ambos a dosis terapéuticas). El 22% de los pacientes reclutados tomó de forma concomitante dosis bajas de ácido acetilsalicílico (= 325 mg/día), principalmente para la profilaxis cardiovascular. Para la variable de evaluación primaria de úlceras complicadas (definidas como hemorragia, perforación u obstrucción gastrointestinales), celecoxib no se diferenció significativamente ni de ibuprofeno ni de diclofenaco, individualmente. Asimismo, en el grupo de AINE combinado tampoco hubo una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a las úlceras complicadas (riesgo relativo: 0,77, IC 95%: 0,41-1,46, basándose en la duración total del estudio). En cuanto a la variable combinada, úlceras sintomáticas y complicadas, la incidencia fue significativamente inferior en el grupo de celecoxib en comparación con el grupo de AINE (riesgo relativo: 0,66, IC 95%: 0,45-0,97), si bien, no entre celecoxib y diclofenaco. Los pacientes en tratamiento con celecoxib y que tomaban concomitantemente dosis bajas de ácido acetilsalicílico, experimentaron unas incidencias 4 veces superiores de úlceras complicadas en comparación con aquellos que recibieron solo celecoxib. La incidencia de disminuciones clínicamente significativas en la hemoglobina (> 2 g/dl), confirmadas con la repetición de los análisis, fue significativamente inferior en pacientes en tratamiento con celecoxib en comparación con el grupo de AINE (riesgo relativo: 0,29; IC 95%: 0,17-0,48). La incidencia significativamente inferior de este acontecimiento con celecoxib se mantuvo con o sin la utilización de ácido acetilsalicílico.

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

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

Se llevaron a cabo dos estudios con celecoxib que incluían pacientes con pólipos adenomatosos esporádicos, el estudio APC (*Adenoma Prevention with Celecoxib*, Prevención de adenoma con celecoxib) y el estudio PreSAP (*Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps*, Prevención de pólipos adenomatosos espontáneos). En el estudio APC hubo un incremento, relacionado con la dosis, en la variable combinada de muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (adjudicados) con celecoxib en comparación con placebo durante 3 años de tratamiento. El estudio PreSAP no demostró un incremento significativo para la misma variable combinada.

En el estudio APC, el riesgo relativo comparado con placebo de una variable combinada (adjudicados) de muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fue 3,4 (IC 95% 1,4 – 8,5) con celecoxib 400 mg dos veces al día y 2,8 (IC 95% 1,1 – 7,2) con celecoxib 200 mg dos veces al día. Las tasas acumuladas de esta variable combinada durante 3 años fueron 3,0% (20/671 pacientes) y 2,5%

(17/685 pacientes) respectivamente, en comparación con 0,9% (6/679 pacientes) para el placebo. Los incrementos de ambos grupos tratados con celecoxib frente al placebo fueron debidos principalmente a una incidencia elevada de infarto de miocardio.

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

Los resultados de un tercer estudio a largo plazo, ADAPT (*Alzheimer's Disease 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, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas en torno a las 2-3 horas. Su administración con alimentos (comida rica en grasas) retrasa su absorción alrededor de una hora.

Distribución

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

Biotransformación

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

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

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

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

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

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

Eliminación

Celecoxib se elimina principalmente por metabolismo. Menos del 1% de la dosis se excreta inalterada por orina. La variabilidad interindividual en la exposición a celecoxib es de unas 10 veces.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

En animales, la exposición a celecoxib durante el desarrollo embrionario temprano provocó pérdidas pre y post-implantación. Se trata de efectos esperados como consecuencia de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

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

En los estudios convencionales, de genotoxicidad o de carcinogénesis, no se observó ningún riesgo especial para el ser humano aparte de los descritos en otras secciones de la ficha técnica. En un estudio de toxicidad de dos años, se observó un incremento de trombosis fuera de la glándula suprarrenal en ratas macho a dosis altas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo de la cápsula:

Lactosa monohidrato
Laurilsulfato de sodio
Povidona
Croscarmelosa de sodio
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

La cápsula está compuesta por :

Gelatina
Dióxido de titanio (E-171)
Óxido de hierro amarillo (E-172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de aluminio/PVDC-PE o aluminio/PVC-PVDC(60). Cada envase contiene 30 cápsulas duras.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

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