

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Celoxal 200 mg cápsulas duras. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula dura contiene 200 mg de celecoxib. Excipientes con efecto conocido: Celoxal 200 mg cápsulas duras: contiene 49,8 mg de lactosa monohidrato (equivalente a 47,31 mg de lactosa). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula dura. Celoxal 200 mg cápsulas duras: son cápsulas con cuerpo blanco y tapa amarilla con la inscripción “200mg, logo de Cinfa y A001”. El contenido de la cápsula es un granulado de color blanco o blanquecino. **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 basado en la valoración individual de los riesgos globales de cada paciente (ver secciones 4.3 y 4.4). Celoxal está indicado en adultos. **4.2. Posología y forma de administración.** Dado que el riesgo cardiovascular de celecoxib puede incrementarse con la dosis y la duración de tratamiento, se debe utilizar la dosis diaria efectiva más baja y la duración de tratamiento más corta posible. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con artrosis (ver secciones 4.3, 4.4, 4.8 y 5.1). **Posología: Artrosis:** La dosis habitual diaria recomendada es de **200 mg administrados una vez al día o en dos tomas**. En algunos pacientes, con alivio insuficiente de los síntomas, **incrementando la dosis a 200 mg dos veces al día**, puede aumentar la eficacia. Si transcurridas 2 semanas, no se observara un incremento del beneficio terapéutico, se deben considerar otras alternativas terapéuticas. *Artritis reumatoide:* La dosis diaria inicial recomendada es de **200 mg administrados en dos tomas**. Posteriormente, si fuera necesario, la dosis puede ser incrementada a **200 mg dos veces al día**. Si, transcurridas 2 semanas, no se observara un incremento del beneficio terapéutico, se deben considerar otras alternativas terapéuticas. *Espondilitis anquilosante:* La dosis diaria recomendada es de **200 mg administrados una vez al día o en dos tomas**. En pocos pacientes, con alivio insuficiente de los síntomas, incrementar la dosis a **400 mg administrada una vez al día o dividida en dos tomas**, puede aumentar la eficacia. Si transcurridos 2 semanas, no se observará un incremento del beneficio terapéutico, se deben considerar otras alternativas terapéuticas. La dosis diaria máxima recomendada es de 400 mg para todas las indicaciones. **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 aquellas ancianas 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. Celoxal se puede tomar con o sin alimentos. **4.3. Contraindicaciones.** • Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. • Hipersensibilidad conocida a sulfamidas. • Ulceraación 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 los 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 I-IV según la clasificación de la Asociación Cardíaca de Nueva York, *NYHA*). Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecida. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Se han dado casos de complicaciones del aparato digestivo superior [perforaciones, úlceras o hemorragias (PUH)], algunas de ellas con consecuencias mortales, en pacientes tratados con celecoxib. Se recomienda precaución en el caso de pacientes con alto riesgo de complicaciones digestivas asociadas a los AINE, pacientes de edad avanzada, pacientes que estén recibiendo algún otro tipo de AINE o ácido acetilsalicílico, y pacientes con antecedentes de enfermedad digestiva, como úlcera y hemorragia 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) solo 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 cardiaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en pacientes con edema preexistente por cualquier otra razón, ya que la inhibición de las prostaglandinas puede producir un deterioro de la función renal y retención de líquidos. También se requiere precaución en pacientes que 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 cardiaca 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 y los ancianos. 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 ellos 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 (anafilaxia y angioedema) en pacientes que recibían celecoxib (ver sección 4.8). Los pacientes con antecedentes de alergia a los 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). **Advertencia 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, que estaban tomando celecoxib en concomitancia con warfarina. Los AINE pueden reducir el efecto de los fármacos diuréticos y antihipertensivos. Al igual que con los AINE, se puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal aguda, normalmente reversible, en algunos pacientes con afectación de la función renal (p. ej.: pacientes deshidratados o pacientes ancianos) cuando se combinan inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II con un AINE, incluido celecoxib. Por consiguiente, es preciso administrar la combinación con cautela, sobre todo en ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se considerará la posibilidad de monitorizar la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante, y posteriormente de forma periódica. En un ensayo clínico de 28 días en pacientes con hipertensión en estadio I y II controlada con lisinopril, la administración de celecoxib 200 mg dos veces al día no tuvo como resultado un aumento clínicamente significativo, al compararlo con placebo, de la media de la presión arterial sistólica o diastólica diaria determinada mediante la monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas. Entre los pacientes tratados con celecoxib 200 mg dos veces al día, se consideró que el 48% no presentaba respuesta al lisinopril en la visita clínica final (definido como presión arterial diastólica > 90 mmHg o aumento de la presión arterial diastólica >10% respecto al valor inicial), en comparación con el 27% de los pacientes tratados con placebo; esta diferencia fue estadísticamente significativa. Se ha indicado que la administración conjunta de AINE y ciclosporina o tacrolimus incrementa el efecto nefrotóxico de la ciclosporina y del tacrolimus. Cuando se combine celecoxib con cualquier 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 (tríclicos 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 glibendámiida de forma clínicamente relevante. En pacientes con artritis reumatoide, celecoxib no tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética (aclaramiento plasmático o renal) del metotrexato (en dosis reumatológicas). Debe considerarse una monitorización adecuada de la toxicidad relacionada con el metotrexato al combinar estos dos medicamentos. En voluntarios sanos, la administración conjunta de 200 mg de celecoxib dos veces al día con 450 mg de litio dos veces al día dio como resultado un incremento medio de un 16% en la C_{max} y de un 18% en el ABC 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 flucanazol, 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 flucanazol 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 ABC de celecoxib. El uso concomitante de inductores del CYP2C9 como la rifampicina, la carbamazepina y los barbitúricos, puede reducir las concentraciones plasmáticas de celecoxib. No se ha observado que el ketoconazol o los antiácidos afecten a la farmacocinética de celecoxib. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia. 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 datos de las siguientes fuentes: • Reacciones adversas notificadas en pacientes con osteoartritis y en pacientes con artritis reumatoide, con una incidencia mayor al 0,01% y superior a las notificadas para placebo, en 12 ensayos clínicos controlados con placebo y/o un comparador activo de 12 semanas de duración, a dosis diarias de celecoxib desde 100 mg hasta 800 mg. En estudios adicionales empleando como comparadores AINEs no selectivos, 7.400 pacientes con artritis han sido tratados con celecoxib a dosis diarias de hasta 800 mg, incluyendo aproximadamente 2.300 pacientes en tratamiento durante un año o más. Las reacciones adversas observadas con celecoxib en estos estudios adicionales fueron consistentes con las notificadas por los pacientes con osteoartritis y artritis reumatoide enumeradas en la Tabla 1. • Reacciones adversas notificadas con unos valores de incidencia superiores a placebo para los sujetos tratados con celecoxib a 400 mg diarios en ensayos clínicos a largo plazo de hasta 3 años de duración en la prevención de pólipos (ensayos APC y PreSAP; ver sección 5.1). Propiedades Farmacodinámicas: seguridad cardiovascular – estudios a largo plazo en pacientes con pólipos adenomatosos esporádicos). • Reacciones adversas notificadas espontáneamente durante la experiencia poscomercialización, 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 de medicamentos en los ensayos clínicos de celecoxib y en la experiencia poscomercialización (Términos MedDRA)^{1,2}.

