

Texto de la Ficha técnica común de las especialidades con celecoxib

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS / TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN

ARTILOG® 100 mg, cápsulas duras (Monsanto España, S.A.)
CELEBREX® 100 mg y 200mg, cápsulas duras (Pharmacia Spain, S.A.)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

ARTILOG® y CELEBREX® 100 mg: Cada cápsula contiene 100 mg de celecoxib.
CELEBREX® 200 mg: Cada cápsula contiene 200 mg de celecoxib.
Para los excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de gelatina dura

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis o de la artritis reumatoide.

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. Si fuera necesario puede utilizarse una dosis de 200 mg dos veces al día.

Artritis reumatoide: La dosis diaria recomendada es de 200 mg a 400 mg administrados en dos tomas.

La dosis diaria máxima recomendada es de 400 mg.

ARTILOG/CELEBREX® se puede tomar con o sin alimentos.

Diferencias étnicas: En pacientes de raza negra, debe utilizarse inicialmente la dosis más baja (200 mg al día). Si fuera necesario, la dosis puede incrementarse posteriormente a 400 mg al día (Ver § 5.2).

Ancianos: En ancianos (más de 65 años), se debe utilizar inicialmente la dosis más baja (200 mg al día). Si fuera necesario, la dosis puede incrementarse posteriormente a 400 mg al día (Ver § 4.4 y 5.2).

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

Niños: No está indicado el uso de celecoxib en niños.

4.3 Contraindicaciones

En el embarazo y en mujeres con potencial para concebir salvo que utilicen un método efectivo de contracepción (ver 4.4). Se ha demostrado que celecoxib causa malformaciones en las dos especies animales estudiadas (ver 4.6 y 5.3). El riesgo potencial en humanos durante el embarazo es desconocido, pero no puede excluirse.

Lactancia (ver 4.6 y 5.3).

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Hipersensibilidad conocida a sulfonamidas.

Pacientes que hayan experimentado asma, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria u otras reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetilsalicílico o AINE.

Ulceración péptica activa o hemorragia gastrointestinal.

Enfermedad inflamatoria intestinal.

Insuficiencia cardíaca congestiva grave.

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En pacientes tratados con celecoxib han ocurrido perforaciones del tracto gastrointestinal superior, úlceras o hemorragias (PUH). Por lo tanto, debe tenerse precaución en pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal, tal como ulceración y procesos inflamatorios, o en pacientes con un riesgo especial.

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 historia 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.

El compromiso de la función renal o hepática y especialmente la disfunción cardíaca es más probable en los ancianos, en los que se debe utilizar la dosis mínima efectiva y, por tanto, debe mantenerse una supervisión médica adecuada.

Los ensayos clínicos con celecoxib han mostrado unos efectos renales similares a los observados con los AINE comparativos.

Han tenido lugar acontecimientos hemorrágicos graves en pacientes tratados de forma concomitante con warfarina. Deberá tenerse precaución cuando se asocie celecoxib con warfarina (Ver § 4.5).

No hay datos sobre la posible interacción entre celecoxib y los anticonceptivos orales. Hasta que se disponga de datos de estudios formales de interacción no puede excluirse ésta y debe aconsejarse a las mujeres que usen métodos alternativos de contracepción.

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 § 4.5).

Celecoxib puede enmascarar la fiebre.

La cantidad de lactosa en cada cápsula (149,7 mg en la cápsula de 100 mg; 49,8 mg en la cápsula de 200 mg) probablemente no es suficiente para causar síntomas específicos de intolerancia a la lactosa.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas :

La actividad anticoagulante debe ser monitorizada en pacientes que estén tomando warfarina o medicamentos similares, en especial durante los primeros días de tratamiento con celecoxib o cuando se cambie la dosis del mismo. Se han comunicado acontecimientos hemorrágicos asociados a aumentos del tiempo de protrombina, sobre todo en pacientes de edad avanzada que estaban tomando celecoxib al mismo tiempo que warfarina.

Los AINE pueden reducir el efecto de los diuréticos y de los medicamentos antihipertensivos. Como con los AINE, cuando se asocian inhibidores de la ECA con celecoxib puede incrementarse el riesgo de insuficiencia renal aguda.

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

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

Interacciones farmacocinéticas:

Efectos de Celecoxib sobre otros medicamentos:

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

Los estudios in vitro han demostrado que celecoxib presenta un cierto potencial para inhibir el metabolismo catalizado por el CYP2C19. La importancia clínica de este hallazgo in vitro es desconocida. Ejemplos de medicamentos que se metabolizan por el CYP2C19 son el diazepam, el citalopram y la imipramina.

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) del metotrexato (en dosis reumatológicas). Sin embargo, se debe considerar una adecuada monitorización de la toxicidad relacionada con el metotrexato cuando se asocian estos dos fármacos.

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

Efectos de otros medicamentos sobre el celecoxib:

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 una vez al día de fluconazol, 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. La utilización simultánea de inductores del CYP2C9 tales como la rifampicina, la

carbamazepina y los barbituratos, 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 Uso durante el embarazo y la lactancia

No se dispone de datos clínicos en embarazos expuestos a celecoxib. Los estudios en animales (ratas y conejos) han demostrado toxicidad durante la reproducción, incluyendo malformaciones (ver 4.3 y 5.3). El riesgo potencial en humanos durante el embarazo es desconocido, pero no puede excluirse. Celecoxib, como otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede producir inercia uterina y cierre prematuro del ductus arteriosus durante el último trimestre del embarazo. Celecoxib está contraindicado en el embarazo y en mujeres que puedan quedarse embarazadas (ver 4.3 y 4.4). Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con celecoxib, debe interrumpirse dicho tratamiento.

No hay estudios sobre la excreción de celecoxib en leche humana. Celecoxib se excreta en la leche de ratas lactantes en concentraciones parecidas a las del plasma. Las mujeres que tomen celecoxib no deben amamantar.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

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

4.8 Reacciones adversas

En ensayos clínicos controlados, fueron tratados con celecoxib aproximadamente 7.400 pacientes, de los que aproximadamente 2.300 lo tomaron durante al menos un año. Las siguientes reacciones adversas fueron notificadas en 12 estudios controlados con placebo y/o un grupo control activo en pacientes que recibieron celecoxib. Los efectos secundarios que se indican aparecieron en una proporción igual o mayor que con placebo, y la tasa de abandonos debida a efectos secundarios fue del 7,1% en pacientes que recibieron celecoxib y del 6,1% en los que recibieron placebo.

Se incluyen acontecimientos adicionales, de comunicaciones muy raras y aisladas, independientemente de la causalidad, que proceden de la experiencia post-comercialización en más de 5,3 millones de pacientes tratados.

Frecuentes (≥ 1%)

Generales: edema periférico / retención de líquidos.

Gastrointestinales: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia.

Sistema nervioso: mareo.

Psiquiátricos: insomnio.

Respiratorios: faringitis, rinitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior.

Piel: exantema

Poco frecuentes (0.1% - 1%)

Sangre: anemia.

Cardiovasculares: hipertensión, palpitaciones.

Gastrointestinales: estreñimiento, flatulencia, gastritis, estomatitis, vómitos.

Hígado: función hepática anormal, SGOT y SGPT aumentadas.

Metabolismo: pruebas de función renal anormales (creatinina aumentada, BUN aumentado, hiperpotasemia).

Sistema nervioso: visión borrosa, hipertonia, parestesias.

Psiquiátricos: ansiedad, depresión.

Respiratorios: tos, disnea.

Piel: urticaria.

Otros: calambres en las piernas, tinnitus, cansancio, infección del tracto urinario.

Raras (<0.1%)

Sangre: leucopenia, trombocitopenia.

Gastrointestinales: ulceración duodenal, gástrica y esofágica, disfagia, perforación intestinal, esofagitis, melena.

Sistema nervioso: ataxia.

Piel: alopecia, fotosensibilidad.

Otros: alteraciones del gusto.

Informes procedentes de la experiencia postcomercialización incluyen cefalea, náusea y artralgias; también las siguientes reacciones **muy raras < 1/10.000 e informes aislados:**

Reacciones alérgicas: reacciones alérgicas graves, shock anafiláctico, angioedema.

Sangre: pancitopenia.

Cardiovasculares: insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio.

Trastornos gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal, pancreatitis aguda.

Reacciones inmunológicas: vasculitis, miositis.

Hígado: hepatitis, ictericia.

Trastornos psiquiátricos: confusión.

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal aguda.

Respiratorios: broncoespasmo.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: informes aislados de exfoliación de la piel, incluyendo: síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica, eritema multiforme.

4.9 Sobredosificación

Se carece de experiencia clínica en casos de sobredosificación. 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 sobredosificación, deberá instituirse el tratamiento médico de apoyo adecuado, por 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: Código ATC: M01AH01.

Celecoxib es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) activo por vía oral en el intervalo de dosis terapéuticas (200-400 mg al día). En este intervalo de dosis en voluntarios sanos no se observó una inhibición estadísticamente significativa de la COX-1 (valorada como inhibición *ex vivo* de la formación de tromboxano B₂ [TxB₂]).

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

La ciclooxigenasa es la responsable de la formación de prostaglandinas. Se han identificado dos isoformas, COX-1 y COX-2. Se ha demostrado que la COX-2 es la isoforma de la enzima que es inducida por estímulos pro-inflamatorios y se ha postulado que es la principal responsable de la síntesis de prostanoïdes mediadores del dolor, inflamación y fiebre. La COX-2 probablemente también está implicada en la ovulación, en la implantación y en el cierre del ductus arteriosus, en la regulación de la

función renal y en funciones del sistema nervioso central (inducción de fiebre, percepción del dolor y función cognitiva). También puede jugar un papel en la curación de las úlceras. Se ha identificado la COX-2 en el hombre en tejido próximo a úlceras gástricas, pero no se ha establecido su relevancia en la curación de las úlceras.

Se han llevado a cabo diversos estudios clínicos que han confirmado la eficacia y seguridad en artrosis y artritis reumatoide. Se evaluó la eficacia del celecoxib en el tratamiento de la inflamación y del dolor en la artrosis de rodilla y cadera en aproximadamente 4200 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 2100 pacientes incluidos en ensayos clínicos controlados con placebo o un comparador activo de hasta 24 semanas de duración. Celecoxib a dosis diarias de 200mg-400 mg proporcionó alivio del dolor en un plazo de 24 horas tras la administración de la dosis. Se han realizado cinco estudios controlados, doble ciego, aleatorios que incluyeron aproximadamente 4.500 pacientes sin ulceración gastrointestinal inicial a los que se realizó endoscopia programada del tracto gastrointestinal superior, (las dosis de celecoxib fueron de 50 mg a 400 mg dos veces al día). Se dispone de datos endoscópicos tras doce semanas de tratamiento con celecoxib en 1400 pacientes aproximadamente y tras 24 semanas de tratamiento en otros 184 pacientes. Tres estudios frente a 500 mg de naproxeno (dos veces al día) y otro frente a 800 mg de ibuprofeno (tres veces al día), demostraron una menor incidencia de úlceras endoscópicas con celecoxib de forma estadísticamente significativa. Dos estudios compararon el celecoxib frente a 75 mg de diclofenaco (dos veces al día). Un estudio de 12 semanas de duración reveló ausencia de diferencias estadísticamente significativas en las úlceras endoscópicas al mes, a los dos meses y a los tres meses. El otro estudio demostró una incidencia menor de úlceras endoscópicas con celecoxib de forma estadísticamente significativa al final del estudio (6 meses de tratamiento). En dos de los estudios de 12 semanas, el porcentaje de pacientes con úlcera gastroduodenal endoscópica no fue significativamente diferente entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con 200 mg de celecoxib dos veces al día y 400 mg de celecoxib dos veces al día. En estudios controlados a corto plazo de 12 semanas de duración, la incidencia de úlceras gastroduodenales fue del 2,2% con placebo, del 3,4% con 50 mg dos veces al día de celecoxib, del 3,6% con 100 mg dos veces al día de celecoxib, del 4,3% con 200 mg dos veces al día de celecoxib, del 4,1% con 400 mg dos veces al día de celecoxib y del 16,9% con 500 mg dos veces al día de naproxeno. No hay datos a largo plazo para establecer la incidencia de complicaciones graves en el tracto gastrointestinal superior; sin embargo la aparición de PUH, en los estudios a corto plazo, fue más baja en pacientes tratados con celecoxib que en los tratados con los AINE comparadores (diclofenaco 150 mg al día, ibuprofeno 2400 mg al día y naproxeno 1000 mg al día).

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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.

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 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 ó la COX-2.

Celecoxib se metaboliza en el hígado mediante hidroxilación, oxidación y una cierta glucuronidación. El metabolismo de Fase I es catalizado principalmente por el CYP2C9. Esta enzima presenta polimorfismo genético. Menos del 1% de la población presenta una capacidad metabolizadora lenta y una disminución de la actividad de la enzima. En estos pacientes las concentraciones de celecoxib en plasma pueden incrementarse notablemente. Los pacientes que presenten una metabolización lenta por el CYP2C9 deben ser tratados con precaución.

La concentración plasmática del celecoxib se ve aumentada aproximadamente en un 100% en mujeres de edad avanzada (> 65 años). Se ha observado que la exposición de celecoxib es mayor en la población de raza negra que en la de raza caucasiana. La diferencia étnica en la exposición puede ser más acusada en los ancianos.

Comparados con las personas con función hepática normal, los pacientes con una insuficiencia hepática leve presentaron un incremento medio del 53% en la Cmax 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 del 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. El celecoxib está contraindicado en la insuficiencia renal grave.

5.3. Datos preclínicos de seguridad

Los estudios convencionales de toxicidad embrionofetal 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 toxicidad por dosis repetidas, 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Las cápsulas contienen lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, povidona K30, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio. El cuerpo de las cápsulas contiene gelatina y dióxido de titanio E171; la tinta contiene indigotina E132.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

6.6 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación (en su caso)

No hay instrucciones específicas para su uso.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ver § 1

8. NUMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

3/12/1999

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO :

Mayo 2001