

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onsenal 200 mg, cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 200 mg de celecoxib.

Excipientes: 49,8 mg de lactosa monohidrato

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

Cápsulas opacas, de color blanco, con dos bandas doradas, marcadas con 7767 y 200.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Onsenal está indicado para reducir el número de pólipos adenomatosos intestinales en la poliposis adenomatosa familiar (PAF), como adyuvante a la cirugía y a la vigilancia endoscópica (ver sección 4.4).

No se ha demostrado que la reducción de pólipos inducida por Onsenal modifique el riesgo de cáncer intestinal (ver secciones 4.4 y 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

La dosis oral recomendada es de dos cápsulas de 200 mg dos veces al día, tomada con alimentos (ver sección 5.2).

Durante el tratamiento con celecoxib se deben continuar los cuidados médicos habituales de los pacientes con PAF. La dosis diaria máxima recomendada es de 800 mg.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática moderada (albúmina sérica de 25 a 35 g/l), la dosis diaria recomendada de celecoxib debería reducirse un 50 % (ver secciones 4.3 y 5.2). Dado que no se dispone de experiencia en la administración de dosis superiores a 200 mg en estos pacientes, éstos deben ser tratados con precaución.

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).

Pacientes pediátricos: La experiencia con celecoxib en pacientes menores de 18 años con PAF se limita a un único estudio piloto en una población muy pequeña, en el que los pacientes fueron tratados con dosis de hasta 16 mg/kg al día, lo que corresponde a la dosis recomendada en adultos con PAF de 800 mg diarios (ver sección 5.1).

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 antecedentes/experiencia previa con otros sustratos del CYP2C9, dado que aumenta el riesgo de presentar reacciones adversas dosis-dependientes.

Los pacientes con alelo CYP2C9*3, y en particular aquellos con genotipo homocigótico CYP2C9*3*3, podrían tener una exposición a niveles de celecoxib mayores que aquellos para los que

se ha estudiado la seguridad durante los ensayos clínicos. Por tanto, el riesgo de una exposición elevada a celecoxib en los metabolizadores lentos debe ser considerado cuidadosamente al tratar pacientes con PAF. Se debe considerar iniciar el tratamiento con una dosis reducida (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada: La dosis en pacientes de edad avanzada con PAF no ha sido establecida. Estos pacientes deben ser tratados con especial cuidado (ver sección 5.2).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).
- Hipersensibilidad conocida a las sulfamidas.
- Úlcera péptica activa o sangrado gastrointestinal (GI).
- 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) incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2 (ciclooxigenasa-2).
- En mujeres embarazadas y mujeres con posibilidad de embarazo a menos que utilicen un método anticonceptivo efectivo (ver secciones 4.5, 4.6 y 5.3).
- Lactancia (ver secciones 4.6 y 5.3).
- Insuficiencia hepática grave (albúmina sérica <25 g/l o puntuación Child Pugh ≥ 10) (Clase C).
- Pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina estimado < 30 ml/min.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-IV).
- Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecida.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se ha estudiado el tratamiento de PAF con celecoxib hasta un máximo de 6 meses y no se ha demostrado que reduzca el riesgo de cáncer gastrointestinal o de otra forma de cáncer, así como tampoco se ha demostrado que reduzca la necesidad de cirugía. Por lo tanto, los cuidados habituales de los pacientes con PAF no deben modificarse por la administración concomitante de celecoxib. En particular, no se debe reducir la frecuencia de controles endoscópicos rutinarios ni se debe retrasar la cirugía.

Trastornos gastrointestinales

En pacientes tratados con celecoxib se han observado casos, algunos de los cuales fueron mortales, de complicaciones del tracto gastrointestinal superior [perforaciones, úlceras o hemorragias (PUH)]. Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes que presenten un mayor riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales inducidas por AINEs: ancianos, pacientes que estén utilizando concomitantemente cualquier otro AINE o ácido acetilsalicílico o pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, tal como ulceración y sangrado GI.

Existe un riesgo aún mayor de reacciones adversas gastrointestinales (ulceración gastrointestinal u otras complicaciones gastrointestinales), cuando se administra simultáneamente celecoxib con ácido acetilsalicílico (incluso a dosis bajas). 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 5.1). Se debe evitar el uso concomitante de celecoxib con un AINE diferente a la aspirina.

Los pacientes con PAF que han sido sometidos a una anastomosis íleo-rectal o a una anastomosis íleo-anal pueden desarrollar úlceras en la anastomosis. Si se produce una úlcera anastomótica, estos pacientes no deben recibir tratamiento concomitante con anticoagulantes ni con ácido acetilsalicílico.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático / Trastornos 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 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 se incrementó con la dosis de 400 mg dos veces al día en el estudio APC (ver sección 5.1), se debe reevaluar periódicamente la respuesta de los pacientes con FAP a celecoxib para evitar una exposición innecesaria en aquellos pacientes con FAP para los que celecoxib no es eficaz (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.: hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, pacientes fumadores) sólo deben ser tratados con celecoxib después de una cuidadosa valoración (ver sección 5.1).

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos del ácido acetilsalicílico en la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas porque carecen de efecto antiagregante plaquetario. Por ello, no se deben interrumpir los tratamientos antiagregantes (ver sección 5.1).

Como con otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se han observado casos de retención de líquidos y edema en pacientes que reciben celecoxib. Por lo tanto, celecoxib debe utilizarse 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 estén en 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 acontecimientos cardiovasculares. Por tanto, se debe monitorizar cuidadosamente la presión arterial al inicio del tratamiento con celecoxib y a lo largo del mismo.

En el caso de pacientes de edad avanzada con disfunción cardíaca de leve a moderada que requieran tratamiento, se debe asegurar un especial cuidado y seguimiento. El compromiso de la función renal o hepática y especialmente la disfunción cardíaca son más probables en pacientes de edad avanzada y, por tanto, debe mantenerse una supervisión médica adecuada.

Trastornos hepáticos y renales

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 pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento con celecoxib.

Se dispone de una experiencia limitada en la administración de celecoxib a pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada. Por lo tanto, estos pacientes deben ser tratados con precaución (ver secciones 4.2 y 5.2).

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 interrupción del tratamiento con celecoxib.

Reacciones cutáneas

Muy raramente se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis 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; en la mayoría de los casos la reacción se produjo

durante el primer mes de tratamiento. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves (anafilaxia y angioedema) en pacientes que reciben celecoxib (ver sección 4.8). Los pacientes con antecedentes de alergia a las sulfamidas o a cualquier medicamento pueden tener un mayor riesgo de padecer reacciones cutáneas graves o reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.3). El tratamiento con celecoxib debe interrumpirse en cuanto aparezcan erupción cutánea, lesiones en las mucosas, o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Otros

Los pacientes que presentan una metabolización lenta del CYP2C9 deben ser tratados con precaución (ver sección 5.2).

Celecoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación.

Se han notificado acontecimientos hemorrágicos graves en pacientes tratados de forma concomitante con warfarina. Se debe tener precaución cuando se combine celecoxib con warfarina o con otros anticoagulantes orales (ver sección 4.5).

Onsenal 200 mg cápsulas contiene lactosa (49,8 mg). Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o con problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

La mayoría de los estudios de interacción se han llevado a cabo con celecoxib a dosis de 200 mg dos veces al día (es decir, las dosis utilizadas en el tratamiento de artrosis/artritis reumatoide). Por lo tanto, no puede excluirse un efecto más pronunciado a dosis de 400 mg dos veces al día.

La actividad anticoagulante debe ser monitorizada 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, ya que estos pacientes tienen mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas. Por tanto, se debe monitorizar cuidadosamente el tiempo de protrombina INR en los pacientes que reciben anticoagulantes orales. Se han comunicado acontecimientos hemorrágicos, algunos de ellos mortales, asociados a aumentos del tiempo de protrombina, en pacientes con artritis (principalmente en pacientes de edad avanzada) que estaban tomando celecoxib junto con warfarina (ver sección 4.4).

Los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y de los medicamentos antihipertensivos. Como sucede con los AINEs, cuando se asocian inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de angiotensina II con un AINE, incluyendo celecoxib, puede incrementarse el riesgo de insuficiencia renal aguda, normalmente reversible, en pacientes con función renal comprometida (p.ej.: pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada). Por lo tanto, la combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se deberá considerar la monitorización de la función renal después del inicio del tratamiento concomitante, y posteriormente se deberá considerar la monitorización 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 (definidos como presión arterial diastólica > 90 mmHg o aumento de la presión arterial diastólica >10% respecto al valor inicial), frente a un 27% de los pacientes tratados con placebo; esta diferencia fue estadísticamente significativa.

Se ha sugerido que la administración conjunta de AINEs y derivados de ciclosporina D 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, sin embargo, no puede considerarse un sustituto del ácido acetilsalicílico en la profilaxis cardiovascular. Al igual que con otros AINEs, se ha observado que cuando se administra celecoxib concomitantemente con dosis bajas de ácido acetilsalicílico, hay mayor riesgo de ulceración gastrointestinal o de otras complicaciones gastrointestinales que cuando se utiliza celecoxib en monoterapia (ver sección 5.1).

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de celecoxib sobre otros medicamentos

Celecoxib es un inhibidor débil del CYP2D6. Durante el tratamiento con celecoxib, las concentraciones plasmáticas medias del dextrometorfano, sustrato del CYP2D6, se incrementaron en un 136 % aproximadamente. 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 diazepam, citalopram e imipramina.

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

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

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

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

Efectos de otros medicamentos sobre celecoxib

En aquellos pacientes que son metabolizadores lentos por el CYP2C9 y que presenten una exposición sistémica elevada a celecoxib, el tratamiento concomitante con inhibidores del CYP2C9 (p.ej. fluconazol, amiodarona) podría conducir a un mayor aumento de exposición a celecoxib. Estas combinaciones se han de evitar en aquellos pacientes que presenten una metabolización lenta por el CYP2C9 (ver secciones 4.2 y 5.2).

Puesto que celecoxib se metaboliza predominantemente por el CYP2C9, se debe utilizar 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 de celecoxib (no se han realizado estudios análogos con amiodarona o con otros inhibidores conocidos del CYP2C9). La utilización concomitante de inductores del CYP2C9 tales como rifampicina, carbamazepina y barbitúricos, puede reducir las concentraciones plasmáticas de celecoxib.

4.6. Embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a celecoxib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales (ratas y conejos) han mostrado toxicidad reproductora (ver secciones 4.3 y 5.3). El riesgo potencial en humanos es desconocido. Celecoxib, como otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede producir atonía uterina y cierre prematuro del *ductus arteriosus* durante el último trimestre del embarazo. Celecoxib está contraindicado en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil, salvo que estas utilicen un método anticonceptivo efectivo (ver sección 4.3). En caso de que la mujer se quede embarazada durante el tratamiento con celecoxib, debe interrumpirse dicho tratamiento.

Celecoxib se excreta en la leche de ratas lactantes en concentraciones parecidas a las del plasma. La administración de celecoxib a un número limitado de mujeres lactantes ha demostrado que celecoxib se transfiere en muy baja proporción a la leche materna. Las mujeres que tomen celecoxib no deben dar el pecho.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo los pacientes que presenten mareo, vértigo o somnolencia mientras estén tomando celecoxib deben abstenerse de conducir o utilizar 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, 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 artrosis y artritis reumatoide enumeradas en la **Tabla 1**.
- Reacciones adversas notificadas espontáneamente durante la experiencia post-comercialización, durante un periodo en el que se estima que > 70 millones de pacientes fueron tratados con celecoxib (con dosis, duración e indicaciones diversas). Debido a que no todas las reacciones adversas del medicamento se notifican al titular de la autorización de comercialización (TAC) y se incluyen en la base de datos de seguridad, las frecuencias de estas reacciones adversas no pueden ser determinadas de forma fiable.

TABLA 1	Frecuentes ($\geq 1/100$, < 1/10)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, < 1/100)	Raras ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000)	Frecuencia no conocida (experiencia post-comercialización) ¹
Infecciones e infestaciones	Sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia	Leucopenia, trombocitopenia	Pancitopenia

Trastornos del sistema inmunológico	Empeoramiento de la alergia			Reacciones alérgicas graves, shock anafiláctico, anafilaxia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Ansiedad, depresión, cansancio	Confusión	Alucinaciones
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperpotasemia		
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, hipertonía	Parestesia, somnolencia	Ataxia, trastorno del gusto	Cefalea, empeoramiento de la epilepsia, meningitis aséptica, ageusia, anosmia, hemorragia intracraneal mortal
Trastornos oculares		Visión borrosa		Conjuntivitis, hemorragia ocular, oclusión arterial o venosa retiniana
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos		Disminución de la audición
Trastornos cardiacos		Insuficiencia cardiaca, palpitaciones, taquicardia	Infarto de miocardio ²	Arritmia
Trastornos vasculares		Hipertensión, empeoramiento de la hipertensión		Rubefacción, vasculitis, embolismo pulmonar
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Faringitis, rinitis, tos	Disnea		Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia	Estreñimiento, eructos, gastritis, estomatitis, vómitos, empeoramiento de la inflamación gastrointestinal	Ulceración duodenal, gástrica, esofágica, intestinal y colónica; disfagia, perforación intestinal; esofagitis, melena; pancreatitis	Náuseas, pancreatitis aguda, hemorragia gastrointestinal, colitis/empeoramiento de la colitis
Trastornos hepatobiliares		Función hepática anormal, SGOT y SGPT aumentadas	Elevación de enzimas hepáticas	Hepatitis, insuficiencia hepática, 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, necrosis epidérmica tóxica, angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Calambres en la pierna		Artralgia, miositis
Trastornos renales y urinarios		Creatinina aumentada, BUN aumentado		Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, hiponatremia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Trastorno menstrual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Síntomas de tipo gripal, edema periférico/retención de líquidos			Dolor torácico

¹ Reacciones adversas notificadas espontáneamente a la base de datos de farmacovigilancia de seguridad durante un periodo en el cual se estima que > 70 millones de pacientes fueron tratados con celecoxib (con dosis, duración e indicaciones varias). Por consiguiente, las frecuencias de estas reacciones adversas no pueden ser determinadas de forma fiable. Las reacciones adversas del medicamento enumeradas en la población durante la experiencia post-comercialización son únicamente aquellas que no están citadas en los ensayos de artritis (tabla 1) o en los ensayos de prevención de pólipos (tabla 2).

² En un análisis combinado de 20 estudios controlados con placebo con una duración de más de 2 semanas hasta 1 año en pacientes con artrosis y artritis, el exceso de la tasa de infarto de miocardio en pacientes en tratamiento con dosis de 200 o 400 mg de celecoxib al día comparado con placebo fue de 0,7 acontecimientos por cada 1000 pacientes (raro) y no hubo exceso de ictus.

Las reacciones adversas adicionales, que se enumeran en la **tabla 2**, clasificadas por órgano y sistema, y en orden de frecuencia, fueron notificadas con tasas de incidencia mayores en sujetos en tratamiento con celecoxib a dosis de 400 mg a 800 mg al día que en el grupo placebo, en los estudios de prevención de pólipos a largo plazo de hasta 3 años de duración (estudios APC y PreSAP; ver sección 5.1, propiedades farmacodinámicas: seguridad cardiovascular-Estudios a largo plazo en pacientes con Poliposis Adenomatosa Familiar).

TABLA 2	Muy Frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco Frecuentes (≥1/1000 a <1/100)
Infecciones e infestaciones		Infección de oído, infección fúngica (las infecciones fúngicas fueron fundamentalmente no sistémicas)	Infección por Helicobacter, herpes zoster, erisipela, infección de herida, infección gingival, laberintitis, infección bacteriana
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Lipoma

Trastornos psiquiátricos			Trastornos del sueño
Trastornos del sistema nervioso			Infarto cerebral
Trastornos oculares			Partículas flotantes en el vítreo; hemorragia conjuntival
Trastornos del oído y del laberinto			Hipoacusia
Trastornos cardíacos		Angina de pecho; infarto de miocardio	Angina inestable, insuficiencia aórtica, aterosclerosis de las arterias coronarias, bradicardia sinusal, hipertrofia ventricular
Trastornos vasculares	Hipertensión*		Trombosis Venosa Profunda, hematoma
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Disfonía
Trastornos gastrointestinales	Diarrea*	Nauseas, enfermedad por reflujo gastroesofágico, divertículos, vómitos,* disfagia, síndrome del intestino irritable	Hemorragia hemorroidal, movimientos intestinales frecuentes, ulceración de la boca, estomatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Dermatitis alérgica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Espasmos musculares	Ganglión
Trastornos renales y urinarios		Nefrolitiasis, creatinina elevada en sangre	Nocturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Hiperplasia benigna de próstata, prostatitis, aumento de antígeno específico prostático	Hemorragia vaginal, dolor mamario a la palpación, dismenorrea, quistes ováricos, síntomas de menopausia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema	
Exploraciones complementarias		Peso aumentado	Niveles aumentados en sangre de: potasio, sodio, hemoglobina Niveles disminuidos en sangre de: hematocrito, testosterona
Lesiones traumáticas intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Fractura de pié, fractura de miembro inferior, epicondilitis, rotura de tendón, fractura
* Se incluye hipertensión, vómitos y diarrea en la Tabla 2 porque fueron notificados con mayor frecuencia en estos estudios, que fueron de 3 años de duración, comparado con la Tabla 1, que incluye las reacciones adversas de los estudios de 12 semanas de duración.			

En los datos finales (adjudicados) del ensayo APC en pacientes tratados con 800 mg al día de celecoxib hasta 3 años, el exceso de riesgo respecto a placebo fue de 11 acontecimientos por 1.000

pacientes para infarto de miocardio (frecuente) y de 5 acontecimientos por 1.000 pacientes para ictus (poco frecuente: no se diferenció por tipo de ictus).

4.9. Sobredosis

No se dispone de experiencia clínica de casos de sobredosis en estudios clínicos. 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, observación médica y, si fuera necesario, instauración de tratamiento sintomático. No es probable que la diálisis sea un método eficaz de eliminación del medicamento debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX33.

Celecoxib es un pirazol diaril sustituido, químicamente similar a otras sulfamidas no arilaminas (p.ej.: tiazidas, furosemida) y distinto de las sulfamidas arilaminas (p.ej.: sulfametoxazol y otros antibióticos sulfamidas).

Celecoxib es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) activo por vía oral. En voluntarios sanos tratados con la dosis terapéutica para PAF, 400 mg dos veces al día, no se observó inhibición de la COX-1 estadísticamente significativa (evaluada como la inhibición *ex vivo* de la formación de tromboxano B₂ [TxB₂]).

La ciclooxigenasa es 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, la inflamación y la fiebre. En muchas lesiones premalignas (como son los pólipos adenomatosos colorrectales) y cánceres epiteliales se observan niveles elevados de COX-2. La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una enfermedad genética debida a una alteración autosómica dominante de un gen supresor tumoral, el gen de la poliposis adenomatosa colónica (APC). Los pólipos con la mutación del APC sobreexpresan la COX-2, y si no se tratan, estos pólipos siguen formándose y creciendo en el colon o el recto, lo que conduce a una posibilidad de desarrollar un cáncer colorrectal en prácticamente el 100 % de los casos. La COX-2, también está involucrada en la ovulación, implantación y cierre del *ductus arteriosus*, regulación de la función renal y funciones del sistema nervioso central (inducción de la fiebre, percepción del dolor y función cognitiva). También puede estar implicada en la cicatrización de úlceras. En el hombre, se ha identificado la presencia de COX-2 en tejidos próximos a úlceras gástricas, aunque no se ha establecido su relevancia en la cicatrización ulcerosa.

La diferencia en la actividad antiagregante plaquetaria entre algunos AINEs que inhiben la COX-1 y los inhibidores selectivos de la COX-2 puede tener importancia clínica en los pacientes con riesgo de episodios tromboembólicos. Los inhibidores de la COX-2 reducen la formación de prostaciclina sistémica (y por tanto, posiblemente la endotelial) sin afectar al tromboxano plaquetario.

Se ha observado un efecto dosis-dependiente sobre la formación de TxB₂ tras la administración de dosis altas de celecoxib. No obstante, en pequeños estudios de dosis múltiples en voluntarios sanos que recibieron 600 mg administrados 2 veces al día, celecoxib no ejerció ningún efecto sobre la agregación plaquetaria ni sobre el tiempo de hemorragia en comparación con placebo.

Mediante evidencia experimental se ha demostrado que el mecanismo de acción por el que celecoxib produce la muerte tumoral puede estar relacionado con la inducción de la apoptosis y la inhibición de

la angiogénesis. La inhibición de la COX-2 puede tener consecuencias sobre la viabilidad tumoral que no está relacionada con la inflamación.

Celecoxib inhibe la formación de tumores en los modelos preclínicos de carcinogénesis colónica, en la que se da la sobreexpresión de la COX-2, ya sea inducida por carcinógenos químicos (modelo murino del AOM, Azoximetano) o por mutaciones genéticas (modelo murino MIN).

Se ha demostrado que celecoxib reduce el número y el tamaño de pólipos adenomatosos colorrectales. Se realizó un ensayo randomizado, doble ciego y controlado con placebo en 83 pacientes con PAF. La población de estudio incluyó 58 pacientes con colectomía previa subtotal o total y 25 pacientes con colon intacto. Trece pacientes presentaban el fenotipo PAF atenuado. La reducción media del número de pólipos colorrectales a los seis meses de tratamiento fue del 28 % (DS \pm 24%) en el grupo de 400 mg de celecoxib administrados 2 veces al día, que fue estadísticamente superior a placebo (media 5%, DS \pm 16%). También se observó una reducción relevante en el área de los adenomas duodenales comparada con placebo (14,5% celecoxib 400 mg BID versus 1,4% placebo), que sin embargo no alcanzó significación estadística.

Estudio Piloto en Pacientes con PAF Juvenil: Un total de 18 niños de 10 a 14 años con genotipo o fenotipo positivo de PAF fueron tratados con 4mg/kg/día de celecoxib (4 pacientes, frente a 2 pacientes tratados con placebo), 8 mg/kg/día de celecoxib (4 pacientes, frente a 2 pacientes tratados con placebo) o con 16mg/kg/día de celecoxib (4 pacientes, frente a 2 pacientes tratados con placebo). Los resultados demostraron una reducción estadísticamente significativa de la carga de pólipos en todos los grupos tratados con celecoxib, en comparación con los correspondientes grupos tratados con placebo. La mayor reducción fue observada en los pacientes tratados con 16 mg/kg/día de celecoxib, que corresponde a la dosis recomendada de 800 mg al día en adultos con PAF. Los datos de seguridad fueron revisados detalladamente por un Comité de Monitorización de Datos de Seguridad, que concluyó que la dosis de 16mg/kg/día de celecoxib era una dosis segura para recomendar en estudios posteriores en pacientes con PAF juvenil.

La toxicidad cardiovascular a largo plazo en niños expuestos a celecoxib no ha sido evaluada y se desconoce si el riesgo a largo plazo podría ser similar al observado en adultos expuestos a celecoxib o a otros COX-2 selectivos y AINEs no selectivos (ver sección 4.4; efectos cardiovasculares).

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 (Prevención de Adenoma con Celecoxib) y el estudio PreSAP (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 de dosis tratados con celecoxib versus placebo fueron debidos principalmente a una incidencia elevada de infarto de miocardio.

En el estudio PreSAP, el riesgo relativo respecto a placebo para esta misma variable combinada (adjudicados) fue 1,2 (IC_{95%} 0,6 – 2,4) con celecoxib 400 mg una vez al día comparado con placebo. 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 placebo.

Los resultados de un tercer estudio a largo plazo, ADAPT (Estudio de Prevención Antiinflamatoria de la Enfermedad de Alzheimer) no demostraron ningún incremento significativo del riesgo cardiovascular con celecoxib 200 mg dos veces al día en comparación con placebo. El riesgo relativo comparado con placebo para una variable combinada similar (muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular) fue 1,14 (IC_{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% (13/1070 pacientes) con placebo.

Los datos de un análisis combinado de ensayos aleatorizados controlados también sugieren que el riesgo cardiovascular puede estar asociado al uso de celecoxib comparado con placebo, con evidencia de diferencias en el riesgo en función de la dosis de celecoxib.

Este medicamento se ha autorizado en “Circunstancias excepcionales”. Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener una información completa de este medicamento.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará toda la información nueva que pueda estar disponible cada año y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RPC) se actualizará cuando sea necesario.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Celecoxib se absorbe bien, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas a las 2-3 horas, aproximadamente. Su administración con alimentos (comida rica en grasas) retrasa la absorción alrededor de una hora e incrementa la absorción total (AUC) entre un 10-20 %.

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 aproximadamente del 97 % a concentraciones plasmáticas terapéuticas y celecoxib no se une de forma preferente a los eritrocitos. La semivida de eliminación es de 8-12 horas. Las concentraciones plasmáticas en 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.

El metabolismo de celecoxib se lleva a cabo principalmente a través del citocromo P450 CYP-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_{máx} y AUC 0-24 media de celecoxib en el día 7 fueron aproximadamente 4 veces y 7 veces, respectivamente, mayores en sujetos con genotipo CYP2C9*3/*3 en comparación con los otros genotipos. En tres estudios separados de dosis única, incluyendo un total de 5 pacientes con genotipo CYP2C9*3/*3, el AUC 0-24 a dosis única aumentó aproximadamente 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 han observado diferencias clínicamente significativas en los parámetros farmacocinéticos de celecoxib entre las poblaciones Afroamericana y Caucásica. 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 presentan un incremento medio del 53 % en la C_{max} y del 26 % en el AUC de celecoxib. Cuando se administran 200 mg al día, los correspondientes valores en pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron del 41 % y del 146 %, respectivamente. La capacidad metabólica en pacientes con insuficiencia leve o moderada se correlacionó con sus valores de albúmina. En pacientes con PAF e insuficiencia hepática moderada (albúmina sérica de 25-35 g/l), la dosis diaria recomendada de celecoxib debe reducirse un 50 %.

No se han hecho estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (albúmina sérica < 25 g/l), por lo que celecoxib está contraindicado en este grupo de pacientes.

La farmacocinética de celecoxib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal, pero es poco probable que esté muy alterada en estos pacientes ya que se elimina principalmente por vía hepática. Hay poca experiencia con celecoxib en pacientes con insuficiencia renal, por tanto se aconseja precaución al tratar a estos pacientes. El uso de celecoxib está contraindicado en insuficiencia renal grave.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios convencionales de toxicidad embriofetal dieron como resultado la aparición de casos, dependientes de la dosis, de hernia diafragmática en fetos de rata y de malformaciones cardiovasculares en fetos de conejo a exposiciones sistémicas de celecoxib libre de aproximadamente 3 veces (rata) y 2 veces (conejo) la dosis diaria máxima recomendada en humanos (800 mg). También se observó la aparición de hernia diafragmática en un estudio de toxicidad peri-postnatal en ratas, que incluyó la exposición durante el periodo organogénico. En este último estudio, la exposición sistémica más baja a la que se produjo esta anomalía en un único animal, tiene un margen relativo estimado de 2 veces más que la dosis diaria máxima recomendada en humanos (800 mg).

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

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

En estudios de toxicidad a dos años, se observó un aumento en la trombosis extraadrenal en ratas macho con dosis altas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Las cápsulas contienen:
lactosa monohidrato
laurilsulfato de sodio
povidona K30
croscarmelosa de sodio
estearato de magnesio.

El cuerpo de las cápsulas contiene:
gelatina
dióxido de titanio E171

La tinta de impresión contiene:
shellac
propilenglicol
óxido de hierro E172

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters transparentes u opacos de PVC/Aclar/aluminio
Envases de 10 ó 60 cápsulas.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/259/001-004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN

17 de octubre de 2003 / 17 de octubre de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onsenal 400 mg, cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 400 mg de celecoxib.

Excipientes: 99,6 mg de lactosa monohidrato

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

Cápsulas opacas, de color blanco, con dos bandas verdes, marcadas con 7767 y 400

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Onsenal está indicado para reducir el número de pólipos adenomatosos intestinales en la poliposis adenomatosa familiar (PAF), como adyuvante a la cirugía y a la vigilancia endoscópica (ver sección 4.4).

No se ha demostrado que la reducción de pólipos inducida por Onsenal modifique el riesgo de cáncer intestinal (ver secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

La dosis oral recomendada es de una cápsula de 400 mg dos veces al día, tomada con alimentos (ver sección 5.2).

Durante el tratamiento con celecoxib se deben continuar los cuidados médicos habituales de los pacientes con PAF. La dosis diaria máxima recomendada es de 800 mg.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática moderada (albúmina sérica de 25 a 35 g/l), la dosis diaria recomendada de celecoxib debería reducirse un 50 % (ver secciones 4.3 y 5.2). Dado que no se dispone de experiencia en la administración de dosis superiores a 200 mg en estos pacientes, éstos deben ser tratados con precaución.

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).

Pacientes pediátricos: La experiencia con celecoxib en pacientes menores de 18 años con PAF se limita a un único estudio piloto en una población muy pequeña, en el que los pacientes fueron tratados con dosis de hasta 16 mg/Kg al día, lo que corresponde a la dosis recomendada en adultos con PAF de 800 mg diarios (ver sección 5.1).

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 antecedentes/experiencia previa con otros sustratos del CYP2C9, dado que aumenta el riesgo de presentar reacciones adversas dosis-dependientes.

Los pacientes con alelo CYP2C9*3, y en particular aquellos con genotipo homocigótico CYP2C9*3*3, podrían tener una exposición a niveles de celecoxib mayores que aquellos para los que se ha estudiado la seguridad durante los ensayos clínicos. Por tanto, el riesgo de una exposición elevada a celecoxib en los metabolizadores lentos debe ser considerado cuidadosamente al tratar pacientes con PAF. Se debe considerar iniciar el tratamiento con una dosis reducida (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada: La dosis en pacientes de edad avanzada con PAF no ha sido establecida. Estos pacientes deben ser tratados con especial cuidado (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).
- Hipersensibilidad conocida a las sulfamidas.
- Úlcera péptica activa o sangrado gastrointestinal (GI).
- 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) incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2 (ciclooxigenasa-2).
- En mujeres embarazadas y mujeres con posibilidad de embarazo a menos que utilicen un método anticonceptivo efectivo (ver secciones 4.5, 4.6 y 5.3).
- Lactancia (ver secciones 4.6 y 5.3).
- Insuficiencia hepática grave (albúmina sérica <25 g/l o puntuación Child Pugh ≥10) (Clase C).
- Pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina estimado < 30 ml/min.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Insuficiencia cardiaca congestiva (NYHA II-IV).
- Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecida.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se ha estudiado el tratamiento de PAF con celecoxib hasta un máximo de 6 meses y no se ha demostrado que reduzca el riesgo de cáncer gastrointestinal o de otra forma de cáncer, así como tampoco se ha demostrado que reduzca la necesidad de cirugía. Por lo tanto, los cuidados habituales de los pacientes con PAF no deben modificarse por la administración concomitante de celecoxib. En particular, no se debe reducir la frecuencia de controles endoscópicos rutinarios ni se debe retrasar la cirugía.

Trastornos gastrointestinales

En pacientes tratados con celecoxib se han observado casos, algunos de los cuales fueron mortales, de complicaciones del tracto gastrointestinal superior [perforaciones, úlceras o hemorragias (PUH)].

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes que presenten un mayor riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales inducidas por AINEs: ancianos, pacientes que estén utilizando concomitantemente cualquier otro AINE o ácido acetilsalicílico o pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, tal como ulceración y sangrado GI.

Existe un riesgo aún mayor de reacciones adversas gastrointestinales (ulceración gastrointestinal u otras complicaciones gastrointestinales), cuando se administra simultáneamente celecoxib con ácido acetilsalicílico (incluso a dosis bajas). 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 5.1). Se debe evitar el uso concomitante de celecoxib con un AINE diferente a la aspirina.

Los pacientes con PAF que han sido sometidos a una anastomosis íleo-rectal o a una anastomosis íleo-anal pueden desarrollar úlceras en la anastomosis. Si se produce una úlcera anastomótica, estos pacientes no deben recibir tratamiento concomitante con anticoagulantes ni con ácido acetilsalicílico.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático / Trastornos 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 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 se incrementó con la dosis de 400 mg dos veces al día en el estudio APC (ver sección 5.1), se debe reevaluar periódicamente la respuesta de los pacientes con FAP a celecoxib para evitar una exposición innecesaria en aquellos pacientes con FAP para los que celecoxib no es eficaz (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.: hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, pacientes fumadores) sólo deben ser tratados con celecoxib después de una cuidadosa valoración (ver sección 5.1).

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos del ácido acetilsalicílico en la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas porque carecen de efecto antiagregante plaquetario. Por ello, no se deben interrumpir los tratamientos antiagregantes (ver sección 5.1).

Como con otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se han observado casos de retención de líquidos y edema en pacientes que reciben celecoxib. Por lo tanto, celecoxib debe utilizarse 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 estén en 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 acontecimiento cardiovasculares. Por tanto, se debe monitorizar cuidadosamente la presión arterial al inicio del tratamiento con celecoxib y a lo largo del mismo.

En el caso de pacientes de edad avanzada con disfunción cardíaca de leve a moderada que requieran tratamiento, se debe asegurar un especial cuidado y seguimiento. El compromiso de la función renal o hepática y especialmente la disfunción cardíaca son más probables en pacientes de edad avanzada y, por tanto, debe mantenerse una supervisión médica adecuada.

Trastornos hepáticos y renales

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 pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento con celecoxib.

Se dispone de una experiencia limitada en la administración de celecoxib a pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada. Por lo tanto, estos pacientes deben ser tratados con precaución (ver secciones 4.2 y 5.2).

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 interrupción del tratamiento con celecoxib.

Reacciones cutáneas

Muy raramente se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis 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; en la mayoría de los casos la reacción se produjo durante el primer mes de tratamiento. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves (anafilaxia y angioedema) en pacientes que reciben celecoxib (ver sección 4.8). Los pacientes con antecedentes de alergia a las sulfamidas o a cualquier medicamento pueden tener un mayor riesgo de padecer reacciones cutáneas graves o reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.3). El tratamiento con celecoxib debe interrumpirse en cuanto aparezcan erupción cutánea, lesiones en las mucosas, o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Otros

Los pacientes que presentan una metabolización lenta del CYP2C9 deben ser tratados con precaución (ver sección 5.2).

Celecoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación.

Se han notificado acontecimientos hemorrágicos graves en pacientes tratados de forma concomitante con warfarina. Se debe tener precaución cuando se combine celecoxib con warfarina o con otros anticoagulantes orales (ver sección 4.5).

Onsenal 200 mg cápsulas contiene lactosa (49,8 mg). Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o con problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

La mayoría de los estudios de interacción se han llevado a cabo con celecoxib a dosis de 200 mg dos veces al día (es decir, las dosis utilizadas en el tratamiento de artrosis/artritis reumatoide). Por lo tanto, no puede excluirse un efecto más pronunciado a dosis de 400 mg dos veces al día.

La actividad anticoagulante debe ser monitorizada 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, ya que estos pacientes tienen mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas. Por tanto, se debe monitorizar cuidadosamente el tiempo de protrombina INR en los pacientes que reciben anticoagulantes orales. Se han comunicado acontecimientos hemorrágicos, algunos de ellos mortales, asociados a aumentos del tiempo de protrombina, en pacientes con artritis (principalmente en pacientes de edad avanzada) que estaban tomando celecoxib junto con warfarina (ver sección 4.4).

Los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y de los medicamentos antihipertensivos. Como sucede con los AINEs, cuando se asocian inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de angiotensina II con un AINE, incluyendo celecoxib, puede incrementarse el riesgo de insuficiencia renal aguda, normalmente reversible, en pacientes con función renal comprometida (p.ej.: pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada). Por lo tanto, la combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se deberá considerar la monitorización de la función renal después del inicio del tratamiento concomitante, y posteriormente se deberá considerar la monitorización 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 (definidos como presión arterial diastólica > 90 mmHg o aumento de la presión arterial diastólica >10% respecto al valor inicial), frente a un 27% de los pacientes tratados con placebo; esta diferencia fue estadísticamente significativa.

Se ha sugerido que la administración conjunta de AINEs y derivados de ciclosporina D 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, sin embargo, no puede considerarse un sustituto del ácido acetilsalicílico en la profilaxis cardiovascular. Al igual que con otros AINEs, se ha observado que cuando se administra celecoxib concomitantemente con dosis bajas de ácido acetilsalicílico, hay mayor riesgo de ulceración gastrointestinal o de otras complicaciones gastrointestinales que cuando se utiliza celecoxib en monoterapia (ver sección 5.1).

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de celecoxib sobre otros medicamentos

Celecoxib es un inhibidor débil del CYP2D6. Durante el tratamiento con celecoxib, las concentraciones plasmáticas medias del dextrometorfano, sustrato del CYP2D6, se incrementaron en un 136 % aproximadamente. 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 diazepam, citalopram e imipramina.

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

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

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

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

Efectos de otros medicamentos sobre celecoxib

En aquellos pacientes que son metabolizadores lentos por el CYP2C9 y que presenten una exposición sistémica elevada a celecoxib, el tratamiento concomitante con inhibidores del CYP2C9 (p.ej. fluconazol, amiodarona) podría conducir a un mayor aumento de exposición a celecoxib. Estas combinaciones se han de evitar en aquellos pacientes que presenten una metabolización lenta por el CYP2C9 (ver secciones 4.2 y 5.2).

Puesto que celecoxib se metaboliza predominantemente por el CYP2C9, se debe utilizar 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 de celecoxib (no se han realizado estudios análogos con amiodarona o con otros inhibidores conocidos del CYP2C9).

La utilización concomitante de inductores del CYP2C9 tales como rifampicina, carbamazepina y barbitúricos, puede reducir las concentraciones plasmáticas de celecoxib.

4.6 Embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a celecoxib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales (ratas y conejos) han mostrado toxicidad reproductora (ver secciones 4.3 y 5.3). El riesgo potencial en humanos es desconocido. Celecoxib, como otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede producir atonía uterina y cierre prematuro del *ductus arteriosus* durante el último trimestre del embarazo. Celecoxib está contraindicado en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil, salvo que estas utilicen un método anticonceptivo efectivo (ver sección 4.3). En caso de que la mujer se quede embarazada durante el tratamiento con celecoxib, debe interrumpirse dicho tratamiento.

Celecoxib se excreta en la leche de ratas lactantes en concentraciones parecidas a las del plasma. La administración de celecoxib a un número limitado de mujeres lactantes ha demostrado que celecoxib se transfiere en muy baja proporción a la leche materna. Las mujeres que tomen celecoxib no deben dar el pecho.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo los pacientes que presenten mareo, vértigo o somnolencia mientras estén tomando celecoxib deben abstenerse de conducir o utilizar 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, 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 artrosis y artritis reumatoide enumeradas en la **Tabla 1**.
- Reacciones adversas notificadas espontáneamente durante la experiencia post-comercialización, durante un periodo en el que se estima que > 70 millones de pacientes fueron tratados con celecoxib (con dosis, duración e indicaciones diversas). Debido a que no todas las reacciones adversas del medicamento se notifican al titular de la autorización de comercialización (TAC) y se incluyen en la base de datos de seguridad, las frecuencias de estas reacciones adversas no pueden ser determinadas de forma fiable.

TABLA 1	Frecuentes (≥1/100, < 1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000, < 1/100)	Raras (≥1/10.000, < 1/1.000)	Frecuencia no conocida (experiencia post-comercialización) ¹
Infecciones e infestaciones	Sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario			
Trastornos de la sangre		Anemia	Leucopenia,	Pancitopenia

y del sistema linfático			trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico	Empeoramiento de la alergia			Reacciones alérgicas graves, shock anafiláctico, anafilaxia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Ansiedad, depresión, cansancio	Confusión	Alucinaciones
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperpotasemia		
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, hipertonía	Parestesia, somnolencia	Ataxia, trastorno del gusto	Cefalea, empeoramiento de la epilepsia, meningitis aséptica, ageusia, anosmia, hemorragia intracraneal mortal
Trastornos oculares		Visión borrosa		Conjuntivitis, hemorragia ocular, oclusión arterial o venosa retiniana
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos		Disminución de la audición
Trastornos cardiacos		Insuficiencia cardiaca, palpitaciones, taquicardia	Infarto de miocardio ²	Arritmia
Trastornos vasculares		Hipertensión, empeoramiento de la hipertensión		Rubefacción, vasculitis, embolismo pulmonar
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Faringitis, rinitis, tos	Disnea		Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia	Estreñimiento, eructos, gastritis, estomatitis, vómitos, empeoramiento de la inflamación gastrointestinal	Ulceración duodenal, gástrica, esofágica, intestinal y colónica; disfagia, perforación intestinal; esofagitis, melena; pancreatitis	Náuseas, pancreatitis aguda, hemorragia gastrointestinal, colitis/empeoramiento de la colitis
Trastornos hepatobiliares		Función hepática anormal, SGOT y SGPT aumentadas	Elevación de enzimas hepáticas	Hepatitis, insuficiencia hepática, 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, necrolisis epidérmica

				tóxica, angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Calambres en la pierna		Artralgia, miositis
Trastornos renales y urinarios		Creatinina aumentada, BUN aumentado		Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, hiponatremia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Trastorno menstrual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Síntomas de tipo gripal, edema periférico/retención de líquidos			Dolor torácico

¹ Reacciones adversas notificadas espontáneamente a la base de datos de farmacovigilancia de seguridad durante un periodo en el cual se estima que > 70 millones de pacientes fueron tratados con celecoxib (con dosis, duración e indicaciones varias). Por consiguiente, las frecuencias de estas reacciones adversas no pueden ser determinadas de forma fiable. Las reacciones adversas del medicamento enumeradas en la población durante la experiencia post-comercialización son únicamente aquellas que no están citadas en los ensayos de artritis (tabla 1) o en los ensayos de prevención de pólipos (tabla 2).

² En un análisis combinado de 20 estudios controlados con placebo con una duración de más de 2 semanas hasta 1 año en pacientes con artrosis y artritis, el exceso de la tasa de infarto de miocardio en pacientes en tratamiento con dosis de 200 o 400 mg de celecoxib al día comparado con placebo fue de 0,7 acontecimientos por cada 1000 pacientes (raro) y no hubo exceso de ictus.

Las reacciones adversas adicionales, que se enumeran en la **tabla 2**, clasificadas por órgano y sistema, y en orden de frecuencia, fueron notificadas con tasas de incidencia mayores en sujetos en tratamiento con dosis de 400 mg a 800 mg al día que en el grupo placebo, en los estudios de prevención de pólipos a largo plazo de hasta 3 años de duración (estudios APC y PreSAP; ver sección 5.1, propiedades farmacodinámicas: seguridad cardiovascular-Estudios a largo plazo en pacientes con Poliposis Adenomatosa Familiar).

TABLA 2	Muy Frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco Frecuentes (≥1/1000 a <1/100)
Infecciones e infestaciones		Infección de oído, infección fúngica (las infecciones fúngicas fueron fundamentalmente no sistémicas)	Infección por Helicobacter, herpes zoster, erisipela, infección de herida, infección gingival, laberintitis, infección bacteriana
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Lipoma
Trastornos psiquiátricos			Trastornos del sueño
Trastornos del sistema nervioso			Infarto cerebral
Trastornos oculares			Partículas flotantes en el vítreo; hemorragia conjuntival
Trastornos del oído y del laberinto			Hipoacusia

Trastornos cardíacos		Angina de pecho; infarto de miocardio	Angina inestable, insuficiencia aórtica, aterosclerosis de las arterias coronarias, bradicardia sinusal, hipertrofia ventricular
Trastornos vasculares	Hipertensión*		Trombosis Venosa Profunda; hematoma
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Disfonía
Trastornos gastrointestinales	Diarrea*	Nauseas, enfermedad por reflujo gastroesofágico, divertículos, vómitos,* disfagia, síndrome del intestino irritable	Hemorragia hemorroidal, movimientos intestinales frecuentes, ulceración de la boca, estomatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Dermatitis alérgica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Espasmos musculares	Ganglión
Trastornos renales y urinarios		Nefrolitiasis, creatinina elevada en sangre	Nocturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Hiperplasia benigna de próstata, prostatitis, aumento de antígeno específico prostático	Hemorragia vaginal, dolor mamario a la palpación, dismenorrea, quistes ováricos, síntomas de menopausia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema	
Exploraciones complementarias		Peso aumentado	Niveles aumentados en sangre de: potasio, sodio, hemoglobina Niveles disminuidos en sangre de: hematocrito, testosterona
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Fractura de pié, fractura de miembro inferior, epicondilitis, rotura de tendón, fractura

* Se incluye hipertensión, vómitos y diarrea en la Tabla 2 porque fueron notificados con mayor frecuencia en estos estudios, que fueron de 3 años de duración, comparado con la Tabla 1, que incluye las reacciones adversas de los estudios de 12 semanas de duración.

En los datos finales (adjudicados) del ensayo APC en pacientes tratados con 800 mg al día de celecoxib hasta 3 años, el exceso de riesgo respecto a placebo fue de 11 acontecimientos por 1.000 pacientes para infarto de miocardio (frecuente) y de 5 acontecimientos por 1.000 pacientes para ictus (poco frecuente: no se diferenció por tipo de ictus).

4.9 Sobredosis

No se dispone de experiencia clínica de casos de sobredosis en estudios clínicos. 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, observación médica y, si fuera necesario, instauración de tratamiento sintomático. No es probable que la diálisis sea un método eficaz de eliminación del medicamento debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX33.

Celecoxib es un pirazol diaril sustituido, químicamente similar a otras sulfamidas no arilaminas (p.ej.: tiazidas, furosemida) y distinto de las sulfamidas arilaminas (p.ej.: sulfametoxazol y otros antibióticos sulfamidas).

Celecoxib es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) activo por vía oral. En voluntarios sanos tratados con la dosis terapéutica para PAF, 400 mg dos veces al día, no se observó inhibición de la COX-1 estadísticamente significativa (evaluada como la inhibición *ex vivo* de la formación de tromboxano B₂ [TxB₂]).

La ciclooxigenasa es 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, la inflamación y la fiebre. En muchas lesiones premalignas (como son los pólipos adenomatosos colorrectales) y cánceres epiteliales se observan niveles elevados de COX-2. La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una enfermedad genética debida a una alteración autosómica dominante de un gen supresor tumoral, el gen de la poliposis adenomatosa colónica (APC). Los pólipos con la mutación del APC sobreexpresan la COX-2, y si no se tratan, estos pólipos siguen formándose y creciendo en el colon o el recto, lo que conduce a una posibilidad de desarrollar un cáncer colorrectal en prácticamente el 100 % de los casos. La COX-2, también está involucrada en la ovulación, implantación y cierre del *ductus arteriosus*, regulación de la función renal y funciones del sistema nervioso central (inducción de la fiebre, percepción del dolor y función cognitiva). También puede estar implicada en la cicatrización de úlceras. En el hombre, se ha identificado la presencia de COX-2 en tejidos próximos a úlceras gástricas, aunque no se ha establecido su relevancia en la cicatrización ulcerosa.

La diferencia en la actividad antiagregante plaquetaria entre algunos AINEs que inhiben la COX-1 y los inhibidores selectivos de la COX-2 puede tener importancia clínica en los pacientes con riesgo de episodios tromboembólicos. Los inhibidores de la COX-2 reducen la formación de prostaciclina sistémica (y por tanto, posiblemente la endotelial) sin afectar al tromboxano plaquetario.

Se ha observado un efecto dosis-dependiente sobre la formación de TxB₂ tras la administración de dosis altas de celecoxib. No obstante, en pequeños estudios de dosis múltiples en voluntarios sanos que recibieron 600 mg administrados 2 veces al día, celecoxib no ejerció ningún efecto sobre la agregación plaquetaria ni sobre el tiempo de hemorragia en comparación con placebo.

Mediante evidencia experimental se ha demostrado que el mecanismo de acción por el que celecoxib produce la muerte tumoral puede estar relacionado con la inducción de la apoptosis y la inhibición de la angiogénesis. La inhibición de la COX-2 puede tener consecuencias sobre la viabilidad tumoral que no está relacionada con la inflamación.

Celecoxib inhibe la formación de tumores en los modelos preclínicos de carcinogénesis colónica, en la que se da la sobreexpresión de la COX-2, ya sea inducida por carcinógenos químicos (modelo murino del AOM, Azoximetano) o por mutaciones genéticas (modelo murino MIN).

Se ha demostrado que celecoxib reduce el número y el tamaño de pólipos adenomatosos colorrectales. Se realizó un ensayo randomizado, doble ciego y controlado con placebo en 83 pacientes con PAF. La población de estudio incluyó 58 pacientes con colectomía previa subtotal o total y 25 pacientes con colon intacto. Trece pacientes presentaban el fenotipo PAF atenuado. La reducción media del número de pólipos colorrectales a los seis meses de tratamiento fue del 28 % (DS \pm 24%) en el grupo de 400 mg de celecoxib administrados 2 veces al día, que fue estadísticamente superior a placebo (media 5%, DS \pm 16%). También se observó una reducción relevante en el área de los adenomas duodenales comparada con placebo (14,5% celecoxib 400 mg BID versus 1,4% placebo), que sin embargo no alcanzó significación estadística.

Estudio Piloto en Pacientes con PAF Juvenil: Un total de 18 niños de 10 a 14 años con genotipo o fenotipo positivo de PAF fueron tratados con 4mg/kg/día de celecoxib (4 pacientes, frente a 2 pacientes tratados con placebo), 8 mg/kg/día de celecoxib (4 pacientes, frente a 2 pacientes tratados con placebo) o con 16mg/kg/día de celecoxib (4 pacientes, frente a 2 pacientes tratados con placebo). Los resultados demostraron una reducción estadísticamente significativa de la carga de pólipos en todos los grupos tratados con celecoxib, en comparación con los correspondientes grupos tratados con placebo. La mayor reducción fue observada en los pacientes tratados con 16 mg/kg/día de celecoxib, que corresponde a la dosis recomendada de 800 mg al día en adultos con PAF. Los datos de seguridad fueron revisados detalladamente por un Comité de Monitorización de Datos de Seguridad, que concluyó que la dosis de 16mg/kg/día de celecoxib era una dosis segura para recomendar en posteriores estudios en pacientes con PAF juvenil.

La toxicidad cardiovascular de celecoxib a largo plazo no ha sido evaluada en niños y se desconoce si el riesgo a largo plazo podrían ser similares a los observados en adultos expuestos a celecoxib o a otros COX-2 selectivos y AINEs no selectivos (ver sección 4.4: efectos cardiovasculares).

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 (Prevención de Adenoma con Celecoxib) y el estudio PreSAP (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 de dosis tratados con celecoxib versus placebo fueron debidos principalmente a una incidencia elevada de infarto de miocardio.

En el estudio PreSAP, el riesgo relativo respecto a placebo para esta misma variable combinada (adjudicados) fue 1,2 (IC_{95%} 0,6 – 2,4) con celecoxib 400 mg una vez al día comparado con placebo. 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 placebo.

Los resultados de un tercer estudio a largo plazo, ADAPT (Estudio de Prevención Antiinflamatoria de la Enfermedad de Alzheimer) no demostraron ningún incremento significativo del riesgo cardiovascular con celecoxib 200 mg dos veces al día en comparación con placebo. El riesgo relativo comparado con placebo para una variable combinada similar (muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular) fue 1,14 (IC_{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 dos veces al día y 1,2% (13/1070 pacientes) con placebo.

Los datos de un análisis combinado de ensayos aleatorizados controlados también sugieren que el riesgo cardiovascular puede estar asociado al uso de celecoxib comparado con placebo, con evidencia de diferencias en el riesgo en función de la dosis de celecoxib.

Este medicamento se ha autorizado en “Circunstancias excepcionales”. Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener una información completa de este medicamento.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará toda la información nueva que pueda estar disponible cada año y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RPC) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Celecoxib se absorbe bien, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas a las 2-3 horas, aproximadamente. Su administración con alimentos (comida rica en grasas) retrasa la absorción alrededor de una hora e incrementa la absorción total (AUC) entre un 10-20 %.

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 aproximadamente del 97 % a concentraciones plasmáticas terapéuticas y celecoxib no se une de forma preferente a los eritrocitos. La semivida de eliminación es de 8-12 horas. Las concentraciones plasmáticas en 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.

El metabolismo de celecoxib se lleva a cabo principalmente a través del citocromo P450 CYP-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_{\max} y AUC 0-24 media de celecoxib en el día 7 fueron aproximadamente 4 veces y 7 veces, respectivamente, mayores 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 aumentó aproximadamente 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 han observado diferencias clínicamente significativas en los parámetros farmacocinéticos de celecoxib entre las poblaciones Afroamericana y Caucásica. 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 presentan un incremento medio del 53 % en la C_{\max} y del 26 % en el AUC de celecoxib. Cuando se administran 200 mg al día, los correspondientes valores en pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron del 41 % y del 146 %, respectivamente. La capacidad metabólica en pacientes con insuficiencia leve o moderada se correlacionó con sus valores de albúmina. En pacientes

con PAF e insuficiencia hepática moderada (albúmina sérica de 25-35 g/l), la dosis diaria recomendada de celecoxib debe reducirse un 50 %.

No se han hecho estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (albúmina sérica < 25 g/l), por lo que celecoxib está contraindicado en este grupo de pacientes.

La farmacocinética de celecoxib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal, pero es poco probable que esté muy alterada en estos pacientes ya que se elimina principalmente por vía hepática. Hay poca experiencia con celecoxib en pacientes con insuficiencia renal, por tanto se aconseja precaución al tratar a estos pacientes. El uso de celecoxib está contraindicado en insuficiencia renal grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios convencionales de toxicidad embriofetal dieron como resultado la aparición de casos, dependientes de la dosis, de hernia diafragmática en fetos de rata y de malformaciones cardiovasculares en fetos de conejo a exposiciones sistémicas de celecoxib libre de aproximadamente 3 veces (rata) y 2 veces (conejo) la dosis diaria máxima recomendada en humanos (800 mg). También se observó la aparición de hernia diafragmática en un estudio de toxicidad peri-postnatal en ratas, que incluyó la exposición durante el periodo organogénico. En este último estudio, la exposición sistémica más baja a la que se produjo esta anomalía en un único animal, tiene un margen relativo estimado de 2 veces más que la dosis diaria máxima recomendada en humanos (800 mg).

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

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

En estudios de toxicidad a dos años, se observó un aumento en la trombosis extraadrenal en ratas macho con dosis altas.

6 DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Las cápsulas contienen:
lactosa monohidrato
laurilsulfato de sodio
povidona K30
croscarmelosa de sodio
estearato de magnesio

El cuerpo de las cápsulas contiene:
gelatina
dióxido de titanio E171

La tinta de impresión contiene:
shellac
propilenglicol
óxido de hierro E172
azul brillante FCF E133

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters opacos de PVC/ aluminio

Envases de 10 ó 60 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/259/005-006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN

17 de octubre de 2003 / 17 de octubre de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

ANEXO II

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**
- C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS QUE DEBERÁ
CUMPLIR EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

- Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Heinrich-Mack-Strasse 35, -89257 Illertissen, Alemania

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede

- **OTRAS CONDICIONES**

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el sistema de Farmacovigilancia, tal y como se describe en la versión 2.0 incluida en el Módulo 1.8.1. de la Solicitud de Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante todo el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión de fecha 28 de febrero de 2005 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) incluida en el Módulo 1.8.2. de la Solicitud de Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además se debe presentar, un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos.
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la EMA.

IPS

El TAC continuará presentando Informes Periódicos de Seguridad (PSURs) anualmente

C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS A CUMPLIR POR EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

El titular de la autorización de comercialización llevará a cabo el siguiente programa de estudios en el plazo de tiempo especificado, cuyos resultados servirán de base para la reevaluación anual del perfil beneficio/riesgo.

Aspectos clínicos:

El TAC se había comprometido previamente a realizar un “Estudio Fase III controlado con Placebo con Celecoxib en Sujetos con Genotipo Positivo de Poliposis Adenomatosa Familiar (A3191193- estudio CHIP)” para generar datos adicionales de eficacia y de seguridad.

El TAC presentará un informe del progreso del estudio CHIP, incluyendo una actualización de los datos de seguridad, en la 8ª Revalidación Anual, y presentará el informe final del estudio ya completado cuando esté disponible.

El informe de progreso incluirá la documentación completa de las medidas para alcanzar el objetivo de reclutamiento anual: se espera un incremento de 30 pacientes /año.

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Cartonaje - cápsulas duras de 200 mg (blíster transparente)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onsenal 200 mg cápsulas duras
Celecoxib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 200 mg de celecoxib

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO(CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/259/001, 002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Onsenal 200mg

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Cartonaje - cápsulas duras de 200 mg (blíster opaco/transparente)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onsenal 200 mg cápsulas duras
Celecoxib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 200 mg de celecoxib

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO(CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/259/003, 004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Onsenal 200mg

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onsenal 200 mg cápsulas
Celecoxib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Cartonaje - cápsulas duras de 400 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onsenal 400 mg cápsulas duras
Celecoxib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 400 mg de celecoxib

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/259/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Onsenal 400mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Cartonaje - cápsulas duras de 400 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ONSENAL 400 mg cápsulas duras
Celecoxib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 400 mg de celecoxib

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/259/006

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Onsenal 400mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onsenal 400 mg cápsulas
Celecoxib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

PROSPECTO

Onsenal 200 mg cápsulas duras celecoxib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Onsenal y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Onsenal
3. Cómo tomar Onsenal
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Onsenal
6. Información adicional

1. QUÉ ES ONSENAL Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Onsenal pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). La ciclooxigenasa-2 es una enzima cuya producción se ve incrementada en los lugares donde hay inflamación y en células con un crecimiento anómalo. Onsenal actúa inhibiendo la COX-2, siendo dichas células con un crecimiento anómalo, sensibles a esta inhibición. Como consecuencia, las células mueren.

Onsenal se utiliza para reducir el número de pólipos gastrointestinales en pacientes con Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF). La PAF es una enfermedad hereditaria que provoca que se formen muchos pólipos en el recto y en el colon que podrían desarrollar cáncer de colon y recto. Onsenal se debe utilizar junto con los tratamientos habituales para pacientes con PAF, como son la cirugía y los controles endoscópicos.

2. ANTES DE TOMAR ONSENAL

No tome Onsenal

- si es alérgico (hipersensible) a cualquiera de los componentes de Onsenal
- si ha tenido alguna reacción alérgica a algún medicamento del grupo llamado “sulfamidas”. Estos incluyen algunos antibióticos (Bactrim y Septra, que es una combinación de sulfametoxazol y trimetropina), que pueden ser utilizados para el tratamiento de infecciones
- si padece una úlcera de estómago o duodenal, o sangrado en el estómago o en el intestino
- si después de tomar ácido acetilsalicílico u otro medicamento antiinflamatorio ha tenido pólipos nasales o congestión nasal grave, o cualquier reacción alérgica como erupción cutánea con picor, hinchazón, dificultad o silbidos al respirar
- mujeres en edad fértil, a menos que utilicen un método anticonceptivo eficaz
- si está en periodo de lactancia
- si tiene inflamación del colon (colitis ulcerosa) o de los intestinos (enfermedad de Crohn)
- si tiene una enfermedad grave de riñón
- si tiene una enfermedad grave del hígado
- si tiene insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca y/o enfermedad cerebrovascular diagnosticada, p.ej.: si ha tenido un infarto de miocardio, un ictus, un ataque isquémico transitorio (disminución temporal del flujo de sangre al cerebro, también conocido como “mini-ictus”), u obstrucción de los vasos sanguíneos al corazón o al cerebro

- si ha sido sometido a una operación para limpiar sus arterias o para realizar un *bypass*
- si tiene o ha tenido problemas de circulación sanguínea (enfermedad arterial periférica) o si ha sido sometido a una operación en las arterias de sus piernas

Tenga especial cuidado con Onsenal

Algunas personas necesitan un cuidado especial de su médico cuando están tomando Onsenal. Antes de comenzar a tomar Onsenal, asegúrese de que su médico sabe:

- si presenta factores que aumenten el riesgo de enfermedad cardíaca como tensión arterial elevada, diabetes, colesterol alto, o si usted fuma. En estos casos deberá preguntarle a su médico si Onsenal es apropiado para usted
- si ha tenido una úlcera de estómago o duodenal (intestinal), o hemorragias en el estómago o intestino
- si su corazón, hígado o sus riñones no funcionan bien, su médico puede querer realizarle revisiones periódicas.
- si tiene retención de líquidos (como pies o tobillos hinchados)
- si está deshidratado, por ejemplo como consecuencia de una enfermedad con vómitos o diarrea o si usted está tomando medicamentos diuréticos (medicamentos utilizados para eliminar el exceso de agua en el cuerpo)
- Si ha tenido una reacción alérgica grave o una reacción grave de la piel a cualquier medicamento
- si está tomando ácido acetilsalicílico
- si está tomando anticoagulantes
- si tiene intolerancia a algunos azúcares
- si está siendo tratado de una infección, ya que Onsenal podría enmascarar la fiebre, que es un signo de infección.
- si tiene más de 65 años su médico puede querer realizarle revisiones periódicas

Al igual que ocurre con otros antiinflamatorios (p.ej.: ibuprofeno o diclofenaco), este medicamento puede aumentar su presión arterial, por lo que su médico podrá realizar un control periódico de la misma.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Antes de comenzar a tomar Onsenal, asegúrese de que su médico conoce si está tomando:

- Inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de angiotensina II (utilizados para la tensión alta y los problemas del corazón)
- Ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiinflamatorios
- Ciclosporina y tacrolimus (utilizados para suprimir el sistema inmunológico ej.: después de los trasplantes)
- Dextrometorfano (utilizado como antitusivo en medicamentos para el catarro)
- Diuréticos (utilizados para tratar la retención de líquidos)
- Fluconazol (utilizado para tratar infecciones por hongos)
- Litio (utilizado para tratar la depresión)
- Rifampicina (utilizado para tratar infecciones por bacterias)
- Warfarina (utilizado para prevenir coágulos sanguíneos) u otros anticoagulantes
- Otros medicamentos utilizados para tratar la depresión, desórdenes del sueño, presión de la sangre elevada o latido del corazón irregular.
- Neurolépticos (utilizados para algunas alteraciones mentales)
- Metotrexato (utilizado para tratar la artritis reumatoide, psoriasis y leucemia)
- Carbamazepina (utilizado para tratar la epilepsia/convulsiones y algunos desórdenes del sueño)
- Barbitúricos (utilizados para tratar la epilepsia/convulsiones y algunos desórdenes del sueño)

Onsenal se puede tomar con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (aspirina). Pida consejo a su médico antes de tomar ambos medicamentos juntos.

Toma de Onsenal con los alimentos y bebidas

Onsenal puede tomarse con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

No debe utilizar Onsenal si está embarazada o en edad fértil.

No debe tomar Onsenal si se encuentra en periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Si usted nota vértigo o cansancio después de tomar Onsenal, no conduzca ni maneje maquinaria peligrosa hasta que desaparezcan estos síntomas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Onsenal

Onsenal contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR ONSENAL

Siga exactamente las instrucciones de administración de Onsenal indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. La dosis normal es de 400 mg dos veces al día. Normalmente usted tomará dos cápsulas de 200 mg dos veces al día.

La dosis diaria máxima recomendada es de 800 mg.

Si toma más Onsenal del que debiera

Si accidentalmente toma más cápsulas de las indicadas, informe inmediatamente a su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Onsenal

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Onsenal puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Los efectos adversos que se detallan a continuación fueron observados en pacientes con artritis que tomaban medicamentos con el mismo principio activo que Onsenal:

Interrumpa el tratamiento e informe a su médico inmediatamente

- Si sufre una reacción alérgica como erupción cutánea, hinchazón de la cara, pitidos o dificultad al respirar
- Si tiene problemas de corazón como dolor de pecho
- Si tiene insuficiencia hepática (los síntomas pueden incluir náusea (sensación del malestar), diarrea, ictericia (su piel o el blanco de los ojos parece amarillo))
- Si le salen ampollas en la piel o si la piel se descama
- Si tiene dolor fuerte de estómago o cualquier signo de hemorragia en el estómago o en el intestino, tales como heces negras o sanguinolentas o vómitos con sangre

Los efectos adversos frecuentes que pueden afectar a menos de 1 persona de cada 10, son los siguientes:

- Retención de líquidos con hinchazón de tobillos, piernas y/o manos
- Infección urinaria

- Sinusitis (inflamación e infección de los senos paranasales, obstrucción o dolor de los senos paranasales), nariz taponada o moqueo, dolor de garganta, tos, resfriado, síntomas de tipo gripal.
- Mareo, dificultad para dormir
- Dolor de estómago, diarrea, indigestión, gases
- Erupción de la piel, picor
- Rigidez muscular
- Empeoramiento de alergias existentes

Los efectos adversos poco frecuentes que pueden afectar a menos de 1 persona de cada 100, son los siguientes:

- Insuficiencia cardíaca, palpitaciones (percepción del latido cardíaco), aceleración del latido cardíaco.
- Agravamiento de la tensión arterial alta
- Anomalías en análisis de sangre relacionadas con el hígado
- Anomalías en análisis de sangre relacionadas con el riñón
- Anemia (cambios en las células rojas de la sangre que pueden causar fatiga y dificultad al respirar)
- Ansiedad, depresión, cansancio, adormecimiento, sensación de hormigueo
- Niveles elevados de potasio en los resultados de los análisis de sangre (pueden causar náusea (ganas de vomitar), fatiga, debilidad muscular o palpitaciones)
- Visión borrosa o alterada, zumbido en los oídos, dolor y ulceraciones en la boca
- Estreñimiento, eructos, inflamación del estómago (indigestión, dolor de estómago o vómitos), agravamiento de la inflamación del estómago o intestino
- Calambres en las piernas
- Erupción con picor y con relieve (habón urticarial)

Los efectos adversos raros que pueden afectar a menos de 1 persona de cada 1.000, son los siguientes:

- Úlceras (sangrantes) en el estómago, garganta o intestinos; o ruptura del intestino (puede causar dolor de estómago, fiebre, náuseas, vómitos, obstrucción intestinal), heces oscuras o de color negro, inflamación de la garganta (puede causar dificultad para tragar), inflamación del páncreas (puede dar lugar a dolor del estómago)
- Disminución del número de células blancas de la sangre (que ayudan a proteger el cuerpo de infecciones) y de plaquetas (se incrementa la posibilidad de sangrado y cardenales)
- Dificultad en la coordinación muscular de movimientos
- Sensación de confusión, cambio de la manera en la que saben las cosas
- Aumento de la sensibilidad a la luz
- Pérdida de cabello

Los siguientes efectos adversos han sido notificados durante el uso real del ingrediente activo de Onsenal (en el periodo post-comercialización). Es difícil determinar la frecuencia de estos efectos, pero en general se consideran muy raros (que afectan a menos de 1 persona de cada 10.000):

- Hemorragia en el cerebro que causa la muerte
- Reacciones alérgicas graves (incluyendo shock anafiláctico potencialmente mortal) que puede causar erupción cutánea, hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta, pitidos o dificultad para respirar; dificultad para tragar.
- Hemorragia del estómago o intestino (puede dar lugar a heces o vómito con sangre), inflamación del intestino o colon, náusea (ganas de vomitar).
- Alteraciones graves de la piel como síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa y necrólisis epidérmica tóxica (puede causar erupción, formación de ampollas o descamación de la piel)
- Insuficiencia hepática, daño hepático e inflamación hepática grave (algunas veces con desenlace mortal o que requirieron trasplante hepático). Los síntomas pueden incluir náusea (ganas de vomitar), diarrea, ictericia (coloración amarilla de la piel o los ojos), orina oscurecida, heces pálidas, facilidad para tener hemorragias, picor o escalofríos.
- Problemas de riñón (posible insuficiencia renal, inflamación de los riñones)

- Coágulos de sangre en los vasos sanguíneos de los pulmones. Los síntomas pueden incluir dificultad repentina para respirar, dolor punzante al respirar o colapso.
- Ritmo irregular de los latidos del corazón
- Meningitis (inflamación de la membrana que está alrededor del cerebro y de la médula espinal)
- Alucinaciones
- Empeoramiento de la epilepsia (convulsiones posiblemente más frecuentes y y/o graves)
- Inflamación de los vasos sanguíneos (puede causar fiebre, dolores, manchas moradas sobre la piel)
- Obstrucción de una arteria o vena en el ojo que lleva a pérdida de la visión parcial o completa, conjuntivitis, infección ocular (ojo rojo), hemorragia ocular
- Reducción en el número de células sanguíneas rojas y blancas y de plaquetas (puede causar cansancio, facilidad de tener cardenales, hemorragias nasales frecuentes e incremento del riesgo de infecciones)
- Dolor en el pecho
- Alteración del sentido del olfato
- Decoloración de la piel (cardenales), dolor y debilidad muscular, dolor en las articulaciones
- Trastornos de la menstruación
- Dolor de cabeza, rubefacción
- Bajos niveles de sodio en los resultados de los análisis de sangre (pueden causar pérdida de apetito, dolor de cabeza, náusea (ganas de vomitar), calambres y debilidad muscular)

En los estudios clínicos en los que se administró Onsenal durante al menos 3 años para prevenir pólipos espontáneos de colon se han notificado los siguientes efectos adversos adicionales (los efectos adversos que aparecen con asterisco fueron más frecuentes en estos estudios que en los estudios de artritis):

Efectos adversos muy frecuentes (afectan a más de una persona de cada 10):

- Presión arterial elevada*, diarrea*

Frecuentes

- Problemas de corazón: ataque al corazón*, angina de pecho (dolor torácico)
- Problemas de estómago: náusea, ardor, divertículo (un problema con el estómago o intestino que puede producir dolor o infección), vómitos*, síndrome del intestino irritable (puede incluir dolor de estómago, diarrea, indigestión, gases)
- Piedras en el riñón (que puede producir dolor de estómago o de espalda, sangre en la orina), dificultad para orinar, niveles aumentados de creatinina (resultado de análisis de sangre indicativo de la función de los riñones)
- Dificultad para respirar
- Espasmos musculares
- Edema (retención de agua en el cuerpo que puede producir hinchazón)
- Agrandamiento o inflamación de la próstata, antígenos prostáticos específicos aumentados (un resultado de análisis de sangre)
- Infecciones de varios tipos
- Aumento de peso

Poco frecuentes

- Ictus
- Angina de pecho inestable (dolor torácico), problemas con las válvulas del corazón, con el ritmo cardíaco o con las arterias coronarias, o agrandamiento del corazón
- Trombosis venosa profunda (coagulación de la sangre generalmente en la pierna, que puede causar dolor, hinchazón o enrojecimiento de la pantorrilla o problemas para respirar), cardenales
- Infección en el estómago (que puede causar irritación y úlceras en el estómago e intestino), sangrado de hemorroides/hemorroides, movimiento frecuente del intestino, inflamación o sangrado de las encías, ulceraciones en la boca
- Fractura de miembros inferiores, rotura o inflamación de tendón
- Herpes, infección en la piel, dermatitis alérgica (erupción seca con picor)

- Moscas volantes (visualización de puntos negros) o hemorragias en el ojo que causan trastorno de la visión o visión borrosa, vértigo debido a problemas en el oído interno, dificultad para hablar
- Dificultad para dormir, excesiva micción durante la noche
- Bultos de grasa en la piel u otros lugares, ganglion quístico (inflamación no dolorosa en las articulaciones o tendones o alrededor de los mismos, en la mano o pie)
- Hemorragia anormal o muy fuerte en la vagina, menstruación dolorosa, dolor de las mamas, quistes en el ovario, síntomas de menopausia
- Niveles elevados de sodio o hemoglobina y niveles bajos de hematocrito o testosterona en los resultados de los análisis de sangre
- Disminución de la audición
- Cambios en los recuentos sanguíneos

5. CONSERVACIÓN DE ONSENAL

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

No utilice Onsenal después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en la caja. Si las cápsulas estuviesen caducadas, lléveselas a su farmacéutico para que se haga cargo de su eliminación de forma segura.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Onsenal

- El principio activo es celecoxib.
- Los demás componentes son gelatina, lactosa monohidrato, laurilsulfato de sodio, povidona K30, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio y el colorante dióxido de titanio E171.
- La tinta de impresión también contiene shellac, propilenglicol y óxido de hierro E172.

Aspecto del producto y contenido del envase

Las cápsulas son de color blanco y llevan grabado “7767” y “200” con tinta dorada. Onsenal se presenta en blísters, en envases con 10 ó 60 cápsulas.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

Fabricante

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Heinrich-Mack-Strasse 35
89257 Illertissen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Belgique / België / Belgien
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Pfizer HCP Corporation
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer s.r.o.
Tel.: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland
Pfizer GmbH
Tel: 49 30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 6 405

Ελλάδα
Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Pfizer S.A.
Tel.: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: + 44 (0)1304 616161

Ísland
Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia
Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Geo. Pavlides & Araouzos Ltd.
Τηλ.:+ 357 22 818087

Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36-1-488-37-00

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel. +356 212201 74

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 4301

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o
Tel.:+48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.:+ 421-2-5941 8500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550-52000

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 70 35 775

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

Este prospecto fue aprobado en

Este medicamento se ha autorizado en “Circunstancias excepcionales”. Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de su enfermedad no ha sido posible obtener una información completa de este medicamento.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará toda la información nueva que pueda estar disponible cada año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. También presenta enlaces con otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Medicamento con autorización anulada

PROSPECTO

Onsenal 400 mg cápsulas duras celecoxib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Onsenal y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Onsenal
3. Cómo tomar Onsenal
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Onsenal
6. Información adicional

1. QUÉ ES ONSENAL Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Onsenal pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). La ciclooxigenasa-2 es una enzima cuya producción se ve incrementada en los lugares donde hay inflamación y en células con un crecimiento anómalo. Onsenal actúa inhibiendo la COX-2, siendo dichas células con un crecimiento anómalo, sensibles a esta inhibición. Como consecuencia, las células mueren.

Onsenal se utiliza para reducir el número de pólipos gastrointestinales en pacientes con Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF). La PAF es una enfermedad hereditaria que provoca que se formen muchos pólipos en el recto y en el colon que podrían desarrollar cáncer de colon y recto. Onsenal se debe utilizar junto con los tratamientos habituales para pacientes con PAF, como son la cirugía y los controles endoscópicos.

2. ANTES DE TOMAR ONSENAL

No tome Onsenal

- si es alérgico (hipersensible) a cualquiera de los componentes de Onsenal
- si ha tenido alguna reacción alérgica a algún medicamento del grupo llamado “sulfamidas”. Estos incluyen algunos antibióticos (Bactrim y Septra, que es una combinación de sulfametoxazol y trimetropina), que pueden ser utilizados para el tratamiento de infecciones
- si padece una úlcera de estómago o duodenal, o sangrado en el estómago o en el intestino
- si después de tomar ácido acetilsalicílico u otro medicamento antiinflamatorio ha tenido pólipos nasales o congestión nasal grave, o cualquier reacción alérgica como erupción cutánea con picor, hinchazón, dificultad o silbidos al respirar
- mujeres en edad fértil, a menos que utilicen un método anticonceptivo eficaz
- si está en periodo de lactancia
- si tiene inflamación del colon (colitis ulcerosa) o de los intestinos (enfermedad de Crohn)
- si tiene una enfermedad grave de riñón
- si tiene una enfermedad grave del hígado
- si tiene insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca y/o enfermedad cerebrovascular diagnosticada, p.ej.: si ha tenido un infarto de miocardio, un ictus, un ataque isquémico transitorio (disminución temporal del flujo de sangre al cerebro, también conocido como “mini-ictus”), u obstrucción de los vasos sanguíneos al corazón o al cerebro
- si ha sido sometido a una operación para limpiar sus arterias o para realizar un *bypass*

- si tiene o ha tenido problemas de circulación sanguínea (enfermedad arterial periférica) o si ha sido sometido a una operación en las arterias de sus piernas

Tenga especial cuidado con Onsenal

Algunas personas necesitan un cuidado especial de su médico cuando están tomando Onsenal. Antes de comenzar a tomar Onsenal, asegúrese de que su médico sabe:

- si presenta factores que aumenten el riesgo de enfermedad cardíaca como tensión arterial elevada, diabetes, colesterol alto, o si usted fuma. En estos casos deberá preguntarle a su médico si Onsenal es apropiado para usted
- si ha tenido una úlcera de estómago o duodenal (intestinal), o hemorragias en el estómago o intestino
- si su corazón, hígado o sus riñones no funcionan bien, su médico puede querer realizarle revisiones periódicas.
- si tiene retención de líquidos (como pies o tobillos hinchados)
- si está deshidratado, por ejemplo como consecuencia de una enfermedad con vómitos o diarrea o si usted está tomando medicamentos diuréticos (medicamentos utilizados para eliminar el exceso de agua en el cuerpo)
- si ha tenido una reacción alérgica grave o una reacción grave de la piel a cualquier medicamento
- si está tomando ácido acetilsalicílico
- si está tomando anticoagulantes
- si tiene intolerancia a algunos azúcares
- si está siendo tratado de una infección, ya que Onsenal podría enmascarar la fiebre, que es un signo de infección.
- si tiene más de 65 años su médico puede querer realizarle revisiones periódicas

Al igual que ocurre con otros antiinflamatorios (p.ej.: ibuprofeno o diclofenaco), este medicamento puede aumentar su presión arterial, por lo que su médico podrá realizar un control periódico de la misma.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Antes de comenzar a tomar Onsenal, asegúrese de que su médico conoce si está tomando:

- Inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de angiotensina II (utilizados para la tensión alta y los problemas del corazón)
- Ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiinflamatorios
- Ciclosporina y tacrolimus (utilizados para suprimir el sistema inmunológico ej.: después de los trasplantes)
- Dextrometorfano (utilizado como antitusivo en medicamentos para el catarro)
- Diuréticos (utilizados para tratar la retención de líquidos)
- Fluconazol (utilizado para tratar infecciones por hongos)
- Litio (utilizado para tratar la depresión)
- Rifampicina (utilizado para tratar infecciones por bacterias)
- Warfarina (utilizado para prevenir coágulos sanguíneos) u otros anticoagulantes
- Otros medicamentos utilizados para tratar la depresión, desórdenes del sueño, presión de la sangre elevada o latido del corazón irregular.
- Neurolépticos (utilizados para algunas alteraciones mentales)
- Metotrexato (utilizado para tratar la artritis reumatoide, psoriasis y leucemia)
- Carbamazepina (utilizado para tratar la epilepsia/convulsiones y algunos desórdenes del sueño)
- Barbitúricos (utilizados para tratar la epilepsia/convulsiones y algunos desórdenes del sueño)

Onsenal se puede tomar con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (aspirina). Pida consejo a su médico antes de tomar ambos medicamentos juntos.

Toma de Onsenal con los alimentos y bebidas

Onsenal puede tomarse con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

No debe utilizar Onsenal si está embarazada o en edad fértil.

No debe tomar Onsenal si se encuentra en periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Si usted nota vértigo o cansancio después de tomar Onsenal, no conduzca ni maneje maquinaria peligrosa hasta que desaparezcan estos síntomas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Onsenal

Onsenal contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR ONSENAL

Siga exactamente las instrucciones de administración de Onsenal indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. La dosis normal es de 400 mg dos veces al día. Normalmente usted tomará una cápsula de 400 mg dos veces al día.

La dosis diaria máxima recomendada es de 800 mg.

Si toma más Onsenal del que debiera

Si accidentalmente toma más cápsulas de las indicadas, informe inmediatamente a su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Onsenal

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Onsenal puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Los efectos adversos que se detallan a continuación fueron observados en pacientes con artritis que tomaban medicamentos con el mismo principio activo que Onsenal:

Interrumpa el tratamiento e informe a su médico inmediatamente

- Si sufre una reacción alérgica como erupción cutánea, hinchazón de la cara, pitidos o dificultad al respirar
- Si tiene problemas de corazón como dolor de pecho
- Si tiene insuficiencia hepática (los síntomas pueden incluir náusea (sensación del malestar), diarrea, ictericia (su piel o el blanco de los ojos parece amarillo))
- Si le salen ampollas en la piel o si la piel se descama
- Si tiene dolor fuerte de estómago o cualquier signo de hemorragia en el estómago o en el intestino, tales como heces negras o sanguinolentas o vómitos con sangre

Los efectos adversos frecuentes que pueden afectar a menos de 1 persona de cada 10, son los siguientes:

- Retención de líquidos con hinchazón de tobillos, piernas y/o manos
- Infección urinaria

- Sinusitis (inflamación e infección de los senos paranasales, obstrucción o dolor de los senos paranasales), nariz taponada o moqueo, dolor de garganta, tos, resfriado, síntomas de tipo gripal.
- Mareo, dificultad para dormir
- Dolor de estómago, diarrea, indigestión, gases
- Erupción de la piel, picor
- Rigidez muscular
- Empeoramiento de alergias existentes

Los efectos adversos poco frecuentes que pueden afectar a menos de 1 persona de cada 100, son los siguientes:

- Insuficiencia cardíaca, palpitaciones (percepción del latido cardíaco), aceleración del latido cardíaco.
- Agravamiento de la tensión arterial alta
- Anomalías en análisis de sangre relacionadas con el hígado
- Anomalías en análisis de sangre relacionadas con el riñón
- Anemia (cambios en las células rojas de la sangre que pueden causar fatiga y dificultad al respirar)
- Ansiedad, depresión, cansancio, adormecimiento, sensación de hormigueo
- Niveles elevados de potasio en los resultados de los análisis de sangre (pueden causar náusea (ganas de vomitar), fatiga, debilidad muscular o palpitaciones)
- Visión borrosa o alterada, zumbido en los oídos, dolor y ulceraciones en la boca
- Estreñimiento, eructos, inflamación del estómago (indigestión, dolor de estómago o vómitos), agravamiento de la inflamación del estómago o intestino
- Calambres en las piernas
- Erupción con picor y con relieve (habón urticarial)

Los efectos adversos raros que pueden afectar a menos de 1 persona de cada 1.000, son los siguientes:

- Úlceras (sangrantes) en el estómago, garganta o intestinos; o ruptura del intestino (puede causar dolor de estómago, fiebre, náuseas, vómitos, obstrucción intestinal), heces oscuras o de color negro, inflamación de la garganta (puede causar dificultad para tragar), inflamación del páncreas (puede dar lugar a dolor del estómago)
- Disminución del número de células blancas de la sangre (que ayudan a proteger el cuerpo de infecciones) y de plaquetas (se incrementa la posibilidad de sangrado y cardenales)
- Dificultad en la coordinación muscular de movimientos
- Sensación de confusión, cambio de la manera en la que saben las cosas
- Aumento de la sensibilidad a la luz
- Pérdida de cabello

Los siguientes efectos adversos han sido notificados durante el uso real del ingrediente activo de Onsenal (en el periodo post-comercialización). Es difícil determinar la frecuencia de estos efectos, pero en general se consideran muy raros (que afectan a menos de 1 persona de cada 10.000):

- Hemorragia en el cerebro que causa la muerte
- Reacciones alérgicas graves (incluyendo shock anafiláctico potencialmente mortal) que puede causar erupción cutánea, hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta, pitidos o dificultad para respirar; dificultad para tragar
- Hemorragia del estómago o intestino (puede dar lugar a heces o vómito con sangre), inflamación del intestino o colon, náusea (ganas de vomitar)
- Alteraciones graves de la piel como síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa y necrólisis epidérmica tóxica (puede causar erupción, formación de ampollas o descamación de la piel)
- Insuficiencia hepática, daño hepático e inflamación hepática grave (algunas veces con desenlace mortal o que requirieron trasplante hepático). Los síntomas pueden incluir náusea (ganas de vomitar), diarrea, ictericia (coloración amarilla de la piel o ojos), orina oscurecida, heces pálidas, facilidad para tener hemorragias, picor o escalofríos
- Problemas de riñón (posible insuficiencia renal, inflamación de los riñones)

- Coágulos de sangre en los vasos sanguíneos de los pulmones. Los síntomas pueden incluir dificultad repentina para respirar, dolor punzante al respirar o colapso.
- Ritmo irregular de los latidos del corazón
- Meningitis (inflamación de la membrana que está alrededor del cerebro y de la médula espinal)
- Alucinaciones
- Empeoramiento de la epilepsia (convulsiones posiblemente más frecuentes y y/o graves)
- Inflamación de los vasos sanguíneos (puede causar fiebre, dolores, manchas moradas sobre la piel)
- Obstrucción de una arteria o vena en el ojo que lleva a pérdida de la visión parcial o completa, conjuntivitis, infección ocular (ojo rojo), hemorragia ocular
- Reducción en el número de células sanguíneas rojas y blancas y de plaquetas (puede causar cansancio, facilidad de tener cardenales, hemorragias nasales frecuentes e incremento del riesgo de infecciones)
- Dolor en el pecho
- Alteración del sentido del olfato
- Decoloración de la piel (cardenales), dolor y debilidad muscular, dolor en las articulaciones
- Trastornos de la menstruación
- Dolor de cabeza, rubefacción
- Bajos niveles de sodio en los resultados de los análisis de sangre (pueden causar pérdida de apetito, dolor de cabeza, náusea (ganas de vomitar), calambres y debilidad muscular)

En los estudios clínicos en los que se administró Onsenal durante al menos 3 años para prevenir pólipos espontáneos de colon se han notificado los siguientes efectos adversos adicionales (los efectos adversos que aparecen con asterisco fueron más frecuentes en estos estudios que en los estudios de artritis):

Efectos adversos muy frecuentes (afectan a más de una persona de cada 10):

- Presión arterial elevada*, diarrea*

Frecuentes

- Problemas de corazón: ataque al corazón*, angina de pecho (dolor torácico)
- Problemas de estómago: náusea, ardor, divertículo (un problema con el estómago o intestino que puede producir dolor o infección), vómitos*, síndrome del intestino irritable (puede incluir dolor de estómago, diarrea, indigestión, gases)
- Piedras en el riñón (que puede producir dolor de estómago o de espalda, sangre en la orina), dificultad para orinar, niveles aumentados de creatinina (resultado de análisis de sangre indicativo de la función de los riñones)
- Dificultad para respirar
- Espasmos musculares
- Edema (retención de agua en el cuerpo que puede producir hinchazón)
- Agrandamiento o inflamación de la próstata, antígenos prostáticos específicos aumentados (un resultado de análisis de sangre)
- Infecciones de varios tipos
- Aumento de peso

Poco frecuentes

- Ictus
- Angina de pecho inestable (dolor torácico), problemas con las válvulas del corazón, con el ritmo cardíaco o con las arterias coronarias, o agrandamiento del corazón.
- Trombosis venosa profunda (coagulación de la sangre generalmente en la pierna, que puede causar dolor, hinchazón o enrojecimiento de la pantorrilla o problemas para respirar), cardenales
- Infección en el estómago (que puede causar irritación y úlceras en el estómago e intestino), sangrado de almorranas/hemorroides, movimiento frecuente del intestino, inflamación o sangrado de las encías, ulceraciones en la boca.
- Fractura de miembros inferiores, rotura o inflamación de tendón
- Herpes, infección en la piel, dermatitis alérgica (erupción seca con picor)

- Moscas volantes (visualización de puntos negros) o hemorragias en el ojo que causan trastorno de la visión o visión borrosa, vértigo debido a problemas en el oído interno, dificultad para hablar
- Dificultad para dormir, excesiva micción durante la noche
- Bultos de grasa en la piel u otros lugares, ganglion quístico (inflamación no dolorosa en las articulaciones o tendones o alrededor de los mismos, en la mano o pie)
- Hemorragia anormal o muy fuerte en la vagina, menstruación dolorosa, dolor de las mamas, quistes en el ovario, síntomas de menopausia
- Niveles elevados de sodio o hemoglobina y niveles bajos de hematocrito o testosterona en los resultados de los análisis de sangre.
- Disminución de la audición.
- Cambios en los recuentos sanguíneos.

5. CONSERVACIÓN DE ONSENAL

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

No utilice Onsenal después de la fecha de caducidad que aparece en el blister y en la caja. Si las cápsulas estuviesen caducadas, lléveselas a su farmacéutico para que se haga cargo de su eliminación de forma segura.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Onsenal

- El principio activo es celecoxib.
- Los demás componentes son gelatina, lactosa monohidrato, laurilsulfato de sodio, povidona K30, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio y el colorante dióxido de titanio E171.
- La tinta de impresión también contiene shellac, propilenglicol, óxido de hierro E172, azul brillante FCF E133.

Aspecto del producto y contenido del envase

Las cápsulas son de color blanco y llevan grabado “7767” y “400” con tinta verde. Onsenal se presenta en blisters, en envases con 10 ó 60 cápsulas.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

Fabricante

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Heinrich-Mack-Strasse 35
89257 Illertissen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Belgique / België / Belgien
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Pfizer HCP Corporation
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36-1-488-37-00

Česká republika
Pfizer s.r.o.
Tel.: +420-283-004-111

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel. +356 21220174

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 4301

Deutschland
Pfizer GmbH
Tel: 49 30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 6 405 328

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o
Tel.:+48 22 335 61 00

España
Pfizer S.A.
Tel.: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +44 (0) 1304 616161

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 1 52 11 400

Ísland
Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.:+ 421-2-5941 8500

Italia
Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Κύπρος

Geo. Pavlides & Araouzos Ltd.
Τηλ.: + 357 22 818087

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550-52000

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 70 35 775

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

Este prospecto fue aprobado en

Este medicamento se ha autorizado en “Circunstancias excepcionales”. Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de su enfermedad no ha sido posible obtener una información completa de este medicamento.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará toda la información nueva que pueda estar disponible cada año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. También presenta enlaces con otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Medicamento con autorización anulada