

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMAS FARMACÉUTICAS,
DOSIS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN y TITULARES DE LAS AUTORIZACIONES DE
COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS Y EN NORUEGA E ISLANDIA**

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Viena Austria	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Viena Austria	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Austria	Solexa	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Viena Austria	Solexa	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Bélgica	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Bélgica	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Bélgica	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Bélgica	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Bélgica	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12	Solexa	100 mg	Cápsulas	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	B-2870 Puurs Bélgica				
Bélgica	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Bélgica	Solexa	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Chipre	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Chipre	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Chipre	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Chipre	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Vía oral
República Checa	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Reino Unido	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Vía oral
República Checa	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Reino Unido	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Dinamarca	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dinamarca	Celebra	100 mg	Cápsulas	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Dinamarca	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dinamarca	Celebra	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Dinamarca	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dinamarca	Solexa	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Dinamarca	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dinamarca	Solexa	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Estonia	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Estonia	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Estonia	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Estonia	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Finlandia	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlandia	Celebra	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Finlandia	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlandia	Celebra	200 mg	Cápsulas	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Finlandia	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlandia	Solexa	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Finlandia	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlandia	Solexa	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Francia	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 París Cedex 14 Francia	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Francia	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 París Cedex 14 Francia	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Francia	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 París Cedex 14 Francia	Solexa	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Francia	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 París Cedex 14 Francia	Solexa	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Alemania	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1	Celebra	100	Cápsulas	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	76139 Karlsruhe Alemania				
Alemania	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Alemania	Celebra	200	Cápsulas	Vía oral
Alemania	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Alemania	Celebrex	100	Cápsulas	Vía oral
Alemania	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Alemania	Celebrex	200	Cápsulas	Vía oral
Grecia	Pfizer Hellas A.E. 5 Alketou Street 116 33 Atenas Grecia	Aclarex	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Grecia	Pfizer Hellas A.E. 5 Alketou Street 116 33 Atenas Grecia	Aclarex	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Grecia	Pfizer Hellas A.E. 5 Alketou Street 116 33 Atenas Grecia	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Grecia	Pfizer Hellas A.E. 5 Alketou Street 116 33 Atenas	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	Grecia				
Hungría	Pfizer Kft. Alkotás utca 53. MOM Park "F" Épület H-1123 Budapest Hungria	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Islandia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dinamarca	Celebra	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Islandia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dinamarca	Celebra	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Irlanda	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublín 17 Irlanda	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Irlanda	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublín 17 Irlanda	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Irlanda	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublín 17 Irlanda	Solexa	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Irlanda	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublín 17	Solexa	200 mg	Cápsulas	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	Irlanda				
Italia	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milán Italia	Artilog	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Italia	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milán Italia	Artilog	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Italia	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milán Italia	Artrid	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Italia	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milán Italia	Artrid	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Italia	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milán Italia	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Italia	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milán Italia	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Italia	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina	Solexa	100 mg	Cápsulas	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	Italia				
Italia	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Italia	Solexa	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Letonia	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Letonia	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Lituania	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Lituania	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Lituania	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Lituania	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Luxemburgo	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Bélgica	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Luxemburgo	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Bélgica	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Luxemburgo	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Bélgica	Solexa	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Luxemburgo	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Bélgica	Solexa	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Malta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Atenas Grecia	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Malta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Atenas Grecia	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Noruega	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Noruega	Celebra	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Noruega	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Noruega	Celebra	200 mg	Cápsulas	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Polonia	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Celebrex	100mg	Cápsulas	Vía oral
Polonia	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Celebrex	200mg	Cápsulas	Vía oral
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugal	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugal	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Portugal	Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1 1º - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugal	Solexa	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Portugal	Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1 1º - Venda Nova 2700-547 Amadora	Solexa	200 mg	Cápsulas	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	Portugal				
Eslovaquia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Celebrex	100 mg	Capsules	Oral
Eslovaquia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Celebrex	200 mg	Capsules	Oral
Eslovenia	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luxemburgo	Celebrex	100 mg	Capsules	Oral
Eslovenia	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luxemburgo	Celebrex	200 mg	Capsules	Oral
España	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid España	Artilog	100 mg	Cápsulas	Vía oral
España	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid España	Artilog	200 mg	Cápsulas	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
España	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid España	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Vía oral
España	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid España	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Suecia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Suecia	Aclarix	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Suecia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Suecia	Aclarix	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Suecia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Suecia	Celebra	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Suecia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Suecia	Celebra	200 mg	Cápsulas	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Suecia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Suecia	Celora	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Suecia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Suecia	Celora	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Suecia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Suecia	Solexa	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Suecia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Suecia	Solexa	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Holanda	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Holanda	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Holanda	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Holanda	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Holanda	Pfizer bv Rivium Westlaan 142	Solexa	100 mg	Cápsulas	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	2909 LD Capelle a/d IJssel Holanda				
Holanda	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Holanda	Solexa	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Reino Unido	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Celebrex	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Reino Unido	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Celebrex	200 mg	Cápsulas	Vía oral
Reino Unido	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Solexa	100 mg	Cápsulas	Vía oral
Reino Unido	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Solexa	200 mg	Cápsulas	Vía oral

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO PRESENTADAS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS A FAVOR DE LA MODIFICACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

En septiembre de 2004, el titular de la autorización de comercialización (TAC) de rofecoxib (un inhibidor selectivo de la Cox-2) informó a la EMEA de que los datos de un nuevo ensayo clínico (APPROVe) para rofecoxib revelaban un riesgo de acontecimientos cardiovasculares trombóticos. El conocimiento de tales datos llevó al TAC a retirar del mercado en todo el mundo Vioxx (rofecoxib) el 30 de septiembre de 2004, y a cuestionar la seguridad cardiovascular de otros inhibidores de la Cox-2.

Tras los debates de la sesión plenaria del CHMP de octubre de 2004, la Comisión Europea recomendó que esta cuestión de salud pública sobre todos los aspectos de la seguridad cardiovascular, incluyendo acontecimientos trombóticos y acontecimientos cardiorrenales, fuera objeto de un arbitrajecomunitario conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, para los medicamentos autorizados por el procedimiento descentralizado que contienen celecoxib, etoricoxib, y lumiracoxib; y de un procedimiento de revisión conforme al artículo 18 del Reglamento del Consejo (CEE) nº 2309/93, modificado, para los medicamentos autorizados por el procedimiento centralizado que contienen celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) y valdecoxib (Bextra/Valdyn). Ambos procedimientos se iniciaron en noviembre de 2004.

Durante la reunión del CHMP de febrero de 2005, se discutió el tema de la seguridad cardiovascular. El CHMP acordó que era necesaria una restricción de seguridad urgente (RSU) sobre la seguridad cardiovascular para introducir nuevas contraindicaciones y reforzar las advertencias y la información sobre los efectos secundarios en el Resumen de las Características del Producto (RCP). Esta RSU comenzó el 16 de febrero de 2005 y finalizó el 17 de febrero de 2005.

El 7 de abril de 2005, la FDA (Food and Drug Administration) y la EMEA solicitaron que Pfizer retirara voluntariamente del mercado Bextra (valdecoxib), y Pfizer acordó suspender la venta y comercialización de Bextra en todo el mundo, a la espera de la conclusión de los debates sobre la relación desfavorable riesgo/beneficio tras conocerse la información sobre reacciones cutáneas graves.

El 20 de abril de 2005, Pfizer presentó datos sobre reacciones cutáneas graves causadas por valdecoxib durante una comparecencia.

A petición de la Comisión Europea se amplió el ámbito de la revisión de clase en curso, para incluir la evaluación de las reacciones cutáneas graves (RCG) además de las cuestiones de seguridad cardiovascular.

Entre noviembre de 2004 y junio de 2005, el TAC realizó una presentación orante ante el CHMP sobre aspectos de seguridad cardiovascular y cutánea en relación con el celecoxib; concretamente el 18 de enero, el 15 de febrero y el 25 de mayo de 2005.

El 23 de junio de 2005, el CHMP concluyó que:

- Una vez evaluados:
 - los nuevos datos sobre rofecoxib desvelados por el estudio clínico APPROVe, que revelan un riesgo de acontecimientos cardiovasculares trombóticos,
 - los datos sobre celecoxib presentados en el estudio APC, que sugiere un mayor riesgo relacionado con la dosis de acontecimientos cardiovasculares graves,
 - los datos presentados sobre valdecoxib y parecoxib en los estudios CABG (cirugía de derivación coronaria) y CABG II, que mostraron una tasa más elevada de acontecimientos tromboembólicos cardiovasculares graves en la rama del tratamiento con parecoxib/valdecoxib que en la del grupo de pacientes que recibieron placebo,

- los datos sobre el etoricoxib en el estudio EDGE y los análisis agrupados de otros ensayos clínicos, que sugirieron una asociación con un mayor riesgo trombótico que en el caso de naproxeno,
- los datos sobre lumiracoxib en el estudio TARGET, que sugirieron un ligero incremento de los acontecimientos trombóticos (especialmente el infarto de miocardio) frente a naproxeno,

todos los datos disponibles indican un mayor riesgo de reacciones adversas cardiovasculares para los inhibidores de la Cox-2 como clase, y concuerdan en que existe una asociación entre la duración y la dosis de ingesta y la probabilidad de sufrir una reacción cardiovascular.

▪ Tras la evaluación de los datos referentes a las reacciones cutáneas graves, celecoxib se asocia a una incidencia muy baja de las mismas, como quedó claro en los estudios clínicos y durante el periodo de vigilancia posterior a la comercialización, en cuyos análisis aparecieron varios factores de riesgo para la aparición de RCG con celecoxib.

El CHMP confirmó los cambios en la Información sobre el Producto, ya introducidos mediante una modificación de tipo II adoptada en mayo de 2005 a raíz de la RSU de febrero, y solicitó nuevos cambios.

Los cambios en la Información sobre el Producto relacionados con los acontecimientos cardiovasculares pueden resumirse del siguiente modo:

- Adición de una declaración de que la decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la Cox-2 deberá basarse en una valoración individual de los riesgos globales de cada paciente.
- En la sección de posología se recomienda utilizar la dosis efectiva menor, durante el período de tiempo más breve posible, y que se reevalúe a menudo la necesidad del alivio del dolor.
- Adición de las contraindicaciones: *Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecidas.*
- Adición de una sucinta información de los hallazgos sobre acontecimientos cardiovasculares en PreSAP (eficacia y seguridad de celecoxib (SC-58635) en la prevención de los pólipos colorrectales adenomatosos esporádicos) y APC (prevención de adenomas colorrectales esporádicos con celecoxib); incluir un texto más riguroso por cuanto se refiere a los grupos de riesgo cardiovascular.
- Adición de una advertencia para los pacientes con factores de riesgo de cardiopatías, como hipertensión, hiperlipidemia (nivel de colesterol alto), diabetes y fumadores.
- Adición de una advertencia para los prescriptores, que deberán considerar la interrupción del tratamiento si durante el mismo se evidencia un deterioro de cualquiera de las funciones orgánicas descritas.
- Adición de una advertencia para los prescriptores, que deberán extremar las precauciones a la hora de recetar los AINE, entre ellos celecoxib, en combinación con los inhibidores de la ECA o antagonistas de receptores de la angiotensina II.

Los cambios en la Información sobre el Producto relacionados con las RCG pueden resumirse del siguiente modo:

- Adición de una advertencia de que la aparición de reacciones cutáneas se produce en la mayor parte de los casos durante el primer mes de tratamiento.
- Adición de una advertencia para pacientes con antecedentes de alergia a cualquier fármaco.
- Reforzamiento de la advertencia, indicándose que ya se han producido RCG con resultado de muerte con celecoxib.
- Adición de una descripción más detallada de los primeros signos de reacción cutánea que hacen aconsejable una interrupción del tratamiento.

MOTIVO DE LA MODIFICACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Por cuanto antecede, el CHMP

- considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen celecoxib en las indicaciones convenidas sigue siendo favorable, y por tanto deben mantenerse las autorizaciones de comercialización, de acuerdo con el Resumen de Características del Producto revisado (anexo III del dictamen del CHMP),
- concluye que la seguridad cardiovascular y las reacciones cutáneas graves deberán ser continua y minuciosamente vigiladas y evaluadas,
- recomienda iniciar un estudio a largo plazo para investigar la seguridad del celecoxib en relación a los AINE no selectivos,
- recomienda medidas de seguimiento para continuar investigando la seguridad de celecoxib.

ANEXO III

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nota: Este RCP es el que estaba anexo a la Decisión de la Comisión de esta remisión conforme al Artículo 31 de los medicamentos que contienen celecoxib. Los textos eran correctos en ese momento.

Después de la Decisión de la Comisión, las autoridades competentes de los Estados Miembros actualizarán convenientemente la información del producto. Por tanto, este RCP puede no representar necesariamente el texto actual.

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

{Nombre del producto, ver Anexo I} 100 mg, cápsulas duras

{Nombre del producto, ver Anexo I} 200 mg, cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 100 mg o 200 mg de celecoxib.

Para los excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

Opacas, blancas, con dos bandas azules, marcadas con 7767 y 100 ({Nombre del producto} 100 mg, cápsulas duras).

Opacas, blancas, con dos bandas doradas, marcadas con 7767 y 200 ({Nombre del producto} 200 mg, cápsulas duras).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la COX-2 debe estar basada en la valoración individual de los riesgos globales de cada paciente (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

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

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

Artritis reumatoide: La dosis diaria inicial recomendada es de 200 mg administrados en dos tomas. Posteriormente, si fuera necesario, la dosis puede ser incrementada a 200 mg dos veces al día. Si transcurridas 2 semanas, no se observara un incremento del beneficio terapéutico, se deben considerar otras alternativas terapéuticas.

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

{Nombre del producto} se puede tomar con o sin alimentos.

Ancianos (con una edad superior a 65 años): como en el caso de adultos más jóvenes, se debe utilizar inicialmente la dosis de 200 mg al día. Si fuera necesario, la dosis puede incrementarse

posteriormente a 200 mg dos veces al día. Se deberá tener especial precaución con aquellos ancianos con un peso inferior a 50 kg (ver 4.4 y 5.2).

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

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

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

4.3 Contraindicaciones

Antecedentes de hipersensibilidad al principio activo y a cualquiera de los excipientes (ver 6.1).

Hipersensibilidad conocida a sulfamidas.

Ulceración péptica activa o hemorragia gastrointestinal.

Pacientes que hayan experimentado asma, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria u otras reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetilsalicílico u otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluyendo inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa-2).

En el embarazo y en mujeres con potencial para concebir, salvo que utilicen un método efectivo de contracepción (ver 4.5). Se ha demostrado que celecoxib causa malformaciones en las dos especies animales estudiadas (ver 4.6 y 5.3). El riesgo potencial en humanos durante el embarazo es desconocido, pero no puede excluirse.

Lactancia (ver 4.6 y 5.3).

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

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

Enfermedad inflamatoria intestinal.

Insuficiencia cardíaca congestiva (clases funcionales II-IV según la clasificación de la Asociación Cardíaca de Nueva York, NYHA).

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Celecoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación.

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

Las cápsulas de {Nombre del producto} contienen lactosa (149,7 mg y 49,8 mg, respectivamente). No deberán administrarse a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas :

La actividad anticoagulante debe ser monitorizada en pacientes que estén tomando warfarina u otros anticoagulantes, en especial durante los primeros días de tratamiento con celecoxib o cuando se cambie la dosis del mismo puesto que estos pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas. Por lo tanto, se debe supervisar cuidadosamente el tiempo de protrombina INR (*International Normalised Ratio*) en aquellos pacientes que reciban anticoagulantes orales, concretamente en los primeros días de tratamiento con celecoxib o cuando se cambie la dosis del mismo (ver 4.4). Se han comunicado acontecimientos hemorrágicos asociados a aumentos del tiempo de protrombina, algunos de ellos fatales, en pacientes (sobre todo, ancianos) que estaban tomando celecoxib al mismo tiempo que warfarina.

Los AINE pueden reducir el efecto de los diuréticos y de los medicamentos antihipertensivos. Como sucede con los AINE, cuando se asocian inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II con un AINE, incluyendo celecoxib, puede incrementarse el riesgo de insuficiencia renal aguda, normalmente reversible, en aquellos pacientes con la función renal comprometida (p.ej.: pacientes deshidratados o pacientes ancianos). Por lo tanto, la combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes ancianos. Los pacientes deberán ser hidratados de forma adecuada y se deberá considerar realizar la monitorización de la función renal después del inicio del tratamiento concomitante, así como de forma periódica durante el tratamiento.

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

Celecoxib puede utilizarse con dosis bajas de ácido acetilsalicílico pero no es un sustituto de éste en la profilaxis cardiovascular. En los estudios presentados, al igual que otros AINE, cuando se administra celecoxib concomitantemente con ácido acetilsalicílico a dosis bajas, se ha observado un riesgo incrementado de ulceración gastrointestinal o de otras complicaciones gastrointestinales en comparación con la utilización de celecoxib solo (ver 5.1).

Interacciones farmacocinéticas:

Efectos de celecoxib sobre otros medicamentos:

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

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

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

Celecoxib no afecta 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 $C_{m\acute{a}x}$ y de un 18% en el AUC del litio. Por tanto, los pacientes en tratamiento con litio deben ser cuidadosamente monitorizados cuando se introduzca o se abandone el tratamiento con celecoxib.

Efectos de otros medicamentos sobre celecoxib:

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

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

4.6 Uso durante el embarazo y la lactancia

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

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

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

4.8 Reacciones adversas

En ensayos clínicos controlados, fueron tratados con celecoxib aproximadamente 7.400 pacientes, de los que aproximadamente 2.300 lo tomaron durante al menos un año. Los siguientes acontecimientos fueron notificados en 12 estudios controlados con placebo y/o un grupo control activo en pacientes

que recibieron celecoxib. Los efectos secundarios que se indican aparecieron en una proporción igual o mayor que con placebo, y la tasa de abandonos debida a efectos secundarios fue del 7,1% en pacientes que recibieron celecoxib y del 6,1% en los que recibieron placebo.

Las reacciones notificadas durante la experiencia post-comercialización en >70 millones de pacientes tratados incluyen dolor de cabeza, náuseas y artralgia, así como las reacciones incluidas como muy raras que se indican en cursiva en el siguiente listado.

[Muy frecuentes ($>1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), Muy raras ($<1/10.000$, incluyendo casos aislados)]

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: sinusitis, infección del tracto respiratorio superior

Poco frecuentes: infección del tracto urinario

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: anemia

Raros: leucopenia, trombocitopenia

Muy raros: *pancitopenia*

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy raros: *reacciones alérgicas graves, shock anafiláctico*

Trastornos del metabolismo y nutrición

Poco frecuentes: hiperpotasemia

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: insomnio

Poco frecuentes: ansiedad, depresión, cansancio

Muy raros: *confusión, alucinaciones*

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareos

Poco frecuentes: visión borrosa, hipertonía, parestesias

Raros: ataxia, alteraciones del gusto

Muy raros: *agravamiento de la epilepsia, meningitis aséptica, ageusia, anosmia*

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: tinnitus

Muy raros: *disminución de la audición*

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: infarto de miocardio*, insuficiencia cardiaca, palpitaciones

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: hipertensión, agravamiento de la hipertensión

Raros: ictus isquémico*

Muy raros: *vasculitis*

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: faringitis, rinitis

Poco frecuentes: tos, disnea

Muy raros: *broncoespasmo*

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia

Poco frecuentes: estreñimiento, eructación, gastritis, estomatitis, vómitos, agravamiento de la inflamación gastrointestinal
Raros: ulceración de colon, intestinal, duodenal, gástrica y esofágica, disfagia, perforación intestinal, esofagitis, melena
Muy raros: *hemorragia gastrointestinal, pancreatitis aguda, colitis/agravamiento de la colitis*

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: función hepática anormal
Muy raros: *hepatitis, ictericia, insuficiencia hepática*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: exantema
Poco frecuentes: urticaria
Raros: alopecia, fotosensibilidad
Muy raros: *angioedema, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica*

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: calambres en las piernas
Muy raros: *miositis*

Trastornos renales y urinarios

Muy raros: *insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial*

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raros: *trastornos menstruales (no especificados de otra manera)*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: edema periférico / retención de líquidos

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: SGOT y SGPT aumentadas, creatinina aumentada, BUN aumentado

* En un análisis combinado de 20 estudios controlados con placebo de más de 2 semanas hasta 1 año de duración en pacientes con artrosis y artritis reumatoide, la diferencia de las tasas de infarto de

miocardio entre pacientes tratados con 200 ó 400 mg diarios de celecoxib y placebo fue de 0,7 acontecimientos por cada 1000 pacientes (Frecuencia: rara) y no hubo exceso de ictus isquémico.

En los datos preliminares de dos estudios en pacientes con pólipos colorrectales la diferencia de las tasas de infarto de miocardio durante un periodo de 3 años entre los pacientes tratados con 400 mg diarios de celecoxib (ver sección 5.1) y placebo fue de 7 acontecimientos por cada 1000 pacientes (Poco frecuente). En estos mismos estudios, la diferencia de las tasas de ictus isquémico claramente identificado para la dosis de 400 mg diarios (sin incluir los acontecimientos de etiología hemorrágica o desconocida) fue de 0,5 acontecimientos por cada 1000 durante el periodo de los 3 años (Frecuencia: rara). No hubo incremento en la tasa de eventos con celecoxib comparado con placebo, para el conjunto de todos los ictus.

4.9 Sobredosis

Se carece de experiencia clínica en casos de sobredosis. Se han administrado a sujetos sanos, dosis únicas de hasta 1.200 mg y dosis múltiples de hasta 1.200 mg dos veces al día durante nueve días, sin efectos adversos clínicamente significativos. En el caso de sospecha de sobredosis, deberá instituirse el tratamiento médico de apoyo adecuado, p.ej.: eliminación del contenido gástrico, supervisión clínica y, si fuera necesario, institución de tratamiento sintomático. No es probable que la diálisis sea un método eficaz de eliminación del fármaco debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Código ATC: M01AH01.

El celecoxib es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) dentro del intervalo de dosis utilizado en la práctica clínica (200-400 mg al día) y que se administra por vía oral. En este intervalo de dosis en voluntarios sanos no se observó una inhibición estadísticamente significativa de la COX-1 (valorada como inhibición *ex vivo* de la formación de tromboxano B₂ [TxB₂]).

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

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

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

Se ha observado un efecto dosis-dependiente sobre la formación del TxB₂ tras la administración de dosis altas de celecoxib. No obstante, en pequeños estudios de administración a voluntarios sanos de dosis múltiples de 600 mg dos veces al día (tres veces la dosis máxima recomendada), celecoxib no

ejerció ningún efecto sobre la agregación plaquetaria ni sobre el tiempo de hemorragia en comparación con placebo.

Se han llevado a cabo diversos estudios clínicos que han confirmado la eficacia y seguridad en artrosis y artritis reumatoide. Se evaluó la eficacia del celecoxib en el tratamiento de la inflamación y del dolor en la artrosis de rodilla y cadera en aproximadamente 4.200 pacientes frente a placebo o a fármacos activos en estudios clínicos controlados de hasta 12 semanas de duración. Se evaluó también en el tratamiento de la inflamación y del dolor en la artritis reumatoide en aproximadamente 2.100 pacientes incluidos en ensayos clínicos controlados con placebo o un comparador activo de hasta 24 semanas de duración. Celecoxib a dosis diarias de 200 mg-400 mg proporcionó alivio del dolor en un plazo de 24 horas tras la administración de la dosis. Se han realizado cinco estudios controlados, doble ciego, aleatorios que incluyeron aproximadamente 4.500 pacientes sin ulceración gastrointestinal inicial a los que se realizó endoscopia programada del tracto gastrointestinal superior (las dosis de celecoxib fueron de 50 mg a 400 mg dos veces al día). En estudios endoscópicos de doce semanas de duración, celecoxib (100-800 mg/día) se asoció con un riesgo significativamente inferior de úlceras gastroduodenales en comparación con naproxeno (1.000 mg/día) e ibuprofeno (2.400 mg/día). Los datos fueron inconsistentes en comparación con diclofenaco (150 mg/día). En dos de los estudios de 12 semanas, no hubo una diferencia significativa en el porcentaje de pacientes con ulceración gastroduodenal endoscópica entre placebo y celecoxib 200 mg dos veces al día y 400 mg dos veces al día.

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

Ensayos clínicos en marcha: Se dispone de la información preliminar de seguridad procedente de tres ensayos clínicos a largo plazo en pacientes con poliposis adenomatosa esporádica o con predisposición de padecer enfermedad de Alzheimer tratados con celecoxib. En uno de estos tres ensayos, el APC (*Prevention of Sporadic Colorectal Adenomas with Celecoxib*), hubo un incremento, relacionado con la dosis, de los acontecimientos cardiovasculares (principalmente, infarto de miocardio - IM) a la dosis de 200 mg dos veces al día y de 400 mg dos veces al día, en comparación con placebo. El incremento del riesgo se hizo aparente después de aproximadamente 1 año de tratamiento. El riesgo relativo (RR) de la variable combinada (muerte por causa cardiovascular, IM e ictus) fue de 3,4 (IC_{95%}: 1,4-8,5) para la dosis más alta y de 2,5 (IC_{95%}: 1,0-6,4) para la dosis inferior de celecoxib, en comparación con placebo. El riesgo absoluto de la variable combinada fue 3,0% para la dosis más alta de celecoxib, 2,2% para la dosis más baja de celecoxib y 0,9% para placebo. Los

datos preliminares de los otros dos ensayos a largo plazo no han mostrado ningún incremento significativo del riesgo cardiovascular asociado a la dosis de 200 mg dos veces al día y de 400 mg una vez al día, en comparación con placebo. La información será actualizada tan pronto como los datos finales estén disponibles.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Celecoxib se absorbe bien, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas en torno a las 2-3 horas. Su administración con alimentos (comida rica en grasas) retrasa su absorción alrededor de una hora.

Celecoxib se elimina principalmente por metabolismo. Menos del 1% de la dosis se excreta inalterada por orina. La variabilidad interindividual en la exposición a celecoxib es de unas 10 veces. Celecoxib presenta una farmacocinética independiente del tiempo y de la dosis en el rango de dosis terapéuticas. La unión a proteínas plasmáticas es del 97% a concentraciones plasmáticas terapéuticas y el fármaco no se une de forma preferente a los eritrocitos. La semivida de eliminación es de 8-12 horas. Las concentraciones plasmáticas del estado estacionario se alcanzan en un plazo de 5 días de tratamiento. La actividad farmacológica se debe al principio activo original. Los metabolitos principales encontrados en la circulación no presentan una actividad inhibitoria detectable sobre la COX-1 o la COX-2.

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

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

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

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

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

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los estudios convencionales de toxicidad embriofetal dieron como resultado la aparición de casos, que eran dependientes de dosis, de hernia diafragmática en fetos de rata y de malformaciones cardiovasculares en fetos de conejo a exposiciones sistémicas de aproximadamente 5 veces (rata) y 3 veces (conejo) la dosis diaria máxima recomendada en humanos (400 mg). También se observó la aparición de hernia diafragmática en un estudio de toxicidad peri-post natal en ratas, que incluyó la

exposición durante el periodo organogénico. En este último estudio, la exposición sistémica mínima a la que se produjo esta anomalía en algún animal, tiene un margen estimado de 3 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos.

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Las cápsulas 100 mg contienen lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, povidona K30, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio. El cuerpo de las cápsulas contiene gelatina y dióxido de titanio E171; la tinta contiene indigotina E132.

Las cápsulas de 200 mg contienen lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, povidona K30, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio. El cuerpo de las cápsulas contiene gelatina y dióxido de titanio E171; la tinta contiene óxido de hierro E-172.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período 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

Blísteres de PVC transparente u opaco o blísteres de lámina de aluminio/PVC (formado en frío). Envases con 2, 5, 6, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 10x10, 10x30, 10x50 cápsulas y envases con 1x50 y 1x100 dosis unitarias.

No todas las presentaciones se encuentran comercializadas.

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

No hay instrucciones específicas para su uso.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- 8. NUMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

ANEXO IV

CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Medidas de seguimiento del Titular de la Autorización de Comercialización

Según ha solicitado el CHMP, el solicitante conviene en remitir las medidas de seguimiento que se enumeran a continuación:

Ámbito	Descripción
Clínico 1	El Titular de la Autorización de Comercialización se compromete a realizar un estudio general CV para confirmar la seguridad a largo plazo de Celecoxib. También se compromete a continuar el diálogo con la EMEA/CHMP con respecto al diseño de los estudios
Clínico 2	Presentar un análisis de las comunicaciones espontáneas sobre todas las reacciones cutáneas graves, a partir del análisis de la base de datos RegiSCAR, y seguir debatiendo los resultados con el Rapporteur después de la presentación.
Clínico 3	Proporcionar informes finales sobre estudios, para los siguientes ensayos a largo plazo APC/Pre-SAP/ADAPT en su integridad, cuando estén disponibles. Cuando el TAC no disponga de estudios completos, se acuerda que presente publicaciones/manuscritos en lugar del (los) informe(s) sobre estudios.
Clínico 4	Seguir informando sobre todas las frecuencias RAM, basándose en los perfiles de reacciones adversas derivados de los estudios controlados mediante placebo, en particular los estudios a largo plazo, así como otras experiencias posteriores a la comercialización, y efectuar cambios al Resumen de las Características del Producto de conformidad con los informes y los procedimientos de Farmacovigilancia estándar (PSUR, variación de Tipo II dentro del Procedimiento de Reconocimiento Mutuo).
Clínico 5	Proporcionar todos los estudios epidemiológicos en curso, de conformidad con las actualizaciones realizadas sobre actividades posteriores a la comercialización en curso (por ejemplo, con los Informes Periódicos Actualizados de Seguridad PSUR para Celebra). Seguir divulgando los datos clínicos y epidemiológicos que vayan conociéndose mediante publicaciones y, en la medida de lo posible, en congresos científicos. Los informes finales sobre los estudios se harán llegar a las Agencias en cuanto se disponga de ellos.