

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**ARGIUM CÁPSULAS 200 mg**

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o al químico farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Argium[®] Cápsulas y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Argium[®] Cápsulas
3. Cómo tomar Argium[®] Cápsulas
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Celecoxib Cápsulas
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Celecoxib Cápsulas y para qué se utiliza

Este medicamento contiene celecoxib como principio activo y pertenece al grupo de medicamentos denominados antiinflamatorios no esteroideos (AINE), en concreto, al subgrupo conocido como inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).

El cuerpo produce unas sustancias llamadas prostaglandinas que pueden producir dolor e inflamación. En afecciones como la artritis reumatoide y la artrosis, el cuerpo produce una mayor cantidad.

Celecoxib Cápsulas actúa reduciendo la producción de estas sustancias y, por lo tanto, disminuye el dolor y la inflamación.

Para qué se utiliza Celecoxib Cápsulas

Tratamiento sintomático de la osteoartritis y de la artritis reumatoide. Alivio de los signos y síntomas de la espondilitis anquilosante. Manejo del dolor agudo. Tratamiento de la dismenorrea primaria.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Celecoxib Cápsulas.**No tome Celecoxib Cápsulas**

- Si es alérgico a celecoxib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si ha tenido una reacción alérgica al grupo de medicamentos denominados “sulfamidas” (p. ej.: algunos antibióticos utilizados para tratar infecciones).
- Si tiene actualmente una úlcera o sangrado gastrointestinal.
- Si como resultado de tomar ácido acetilsalicílico o cualquier otro fármaco antiinflamatorio y analgésico (AINE) ha padecido asma, pólipos nasales, congestión nasal severa o una reacción alérgica como erupción cutánea, hinchazón de cara, labios, lengua o garganta, dificultades para respirar o sibilancias.
- Si está embarazada. Si puede quedarse embarazada durante este tratamiento debería discutir la utilización de métodos anticonceptivos con su médico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ARGIUM CÁPSULAS 200 mg

- Si está en periodo de lactancia.
- Si padece alguna enfermedad grave del hígado.
- Si padece alguna enfermedad grave del riñón.
- Si tiene una enfermedad inflamatoria intestinal como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.
- Si padece insuficiencia cardíaca.
- Si tiene una enfermedad cardíaca diagnosticada o enfermedad cerebrovascular, p. ej.: se le ha diagnosticado un infarto, ictus o ataque isquémico transitorio (reducción temporal del flujo sanguíneo al cerebro, también conocido como “mini-ictus”), angina de pecho u obstrucción de los vasos sanguíneos que irrigan el corazón o el cerebro.
- Si tiene o ha tenido problemas de circulación sanguínea (enfermedad arterial periférica).
- **No debe usarse AINEs con excepción de Ácido Acetilsalicílico en pacientes en el período post operatorio inmediato a una cirugía de by pass coronario.**

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o químico farmacéutico antes de empezar a tomar Celecoxib Cápsulas:

- Si ha sufrido anteriormente una úlcera o sangrado gastrointestinal.
- Si toma actualmente ácido acetilsalicílico (incluso en dosis bajas como terapia cardioprotectora). Celecoxib Cápsulas puede administrarse concomitantemente con ácido acetilsalicílico en dosis diarias bajas.
- Si toma fármacos para reducir la coagulación de la sangre (p. ej.: warfarina).
- Si es fumador.
- Si tiene diabetes (diabetes mellitus).
- Si tiene la presión arterial alta.
- Si tiene el colesterol alto.
- Si su corazón, hígado o riñones no funcionan bien, su médico puede querer realizar un seguimiento con regularidad.
- Si tiene retención de líquidos (como tobillos y pies hinchados).
- Si está deshidratado a causa de vómitos, diarrea o por el uso de diuréticos (utilizados para tratar el exceso de líquido en el cuerpo).
- Si ha tenido una reacción alérgica grave o una reacción cutánea grave por cualquier medicamento.
- Si se siente enfermo por una infección o cree que padece una infección, ya que al tomar Celecoxib Cápsulas se puede enmascarar la fiebre u otros síntomas de infección o inflamación.
- Si tiene más de 65 años, su médico puede querer realizar un seguimiento con regularidad.

No debe tomar Celecoxib Cápsulas combinado con otros analgésicos o antiinflamatorios (AINE) que no contengan ácido acetilsalicílico (como ibuprofeno o diclofenaco).

Al igual que otros AINE (p. ej.: ibuprofeno o diclofenaco) este medicamento puede aumentar la presión arterial y por ello su médico puede realizar un seguimiento periódico de esta.

Durante el tratamiento con el principio activo celecoxib se han notificado algunos casos de reacciones hepáticas graves, como inflamación hepática grave, daño hepático e insuficiencia hepática (algunos con consecuencias mortales o que requirieron trasplante hepático). De los casos que especificaron el momento de aparición, estas reacciones hepáticas graves se produjeron durante el primer mes de tratamiento.

Toma de Celecoxib Cápsulas con otros medicamentos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ARGIUM CÁPSULAS 200 mg

Comuníquese a su médico o químico farmacéutico que está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Es posible que se produzcan interacciones con los siguientes medicamentos:

- Algunos medicamentos para tratar la tos (dextrometorfano)
- Medicamentos utilizados para tratar la hipertensión y la insuficiencia cardíaca (p. ej.: inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de angiotensina II)
- Medicamentos utilizados para tratar el exceso de líquido en el cuerpo (diuréticos)
- Algunos medicamentos para tratar infecciones fúngicas o bacterianas (fluconazol y rifampicina)
- Agentes que reducen la coagulación sanguínea (warfarina u otros anticoagulantes orales)
- Medicamentos para tratar la depresión (p. ej.: litio)
- Medicamentos para tratar trastornos del sueño o arritmias cardíacas
- Medicamentos para tratar trastornos mentales (neurolépticos)
- Algunos medicamentos para tratar artritis reumatoide, psoriasis y leucemia (metotrexato)
- Algunos medicamentos para tratar epilepsia/convulsiones y algunos tipos de dolor o depresión (carbamazepina)
- Algunos medicamentos para tratar epilepsia/convulsiones y algunos trastornos del sueño (barbitúricos)
- Algunos medicamentos utilizados para deprimir el sistema inmunitario, p. ej.: después de los trasplantes (ciclosporina y tacrolimus)
- Ácido acetilsalicílico. Celecoxib Cápsulas puede administrarse concomitantemente con ácido acetilsalicílico en dosis diarias bajas. Consulte a su médico o químico farmacéutico antes de empezar a tomar ambos medicamentos a la vez.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o químico farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Celecoxib Cápsulas **no** debe ser utilizado por mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (es decir, mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos adecuados) durante el tratamiento. Si se queda embarazada durante el tratamiento con Celecoxib Cápsulas interrumpa este tratamiento y póngase en contacto con su médico.

Celecoxib Cápsulas **no** debe tomarse durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Debe saber cómo reacciona a Celecoxib Cápsulas antes de conducir o utilizar maquinaria. Si se siente mareado o somnoliento después de tomar Celecoxib Cápsulas, no conduzca ni maneje máquinas.

3. Cómo tomar Celecoxib Cápsulas

Siga exactamente las instrucciones de administración indicadas por su médico para este medicamento. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o químico farmacéutico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**ARGIUM CÁPSULAS 200 mg****La dosis recomendada es:****Para artrosis**

La dosis diaria habitual es de 200 mg (*1 cápsula una vez al día*), si fuera necesario su médico puede aumentar la dosis hasta un máximo de 400 mg (*1 cápsula dos veces al día*).

Para artritis reumatoide

La dosis diaria habitual es de 200 mg (*1 cápsula de 100 mg dos veces al día*), si fuera necesario su médico puede aumentar la dosis hasta un máximo de 400 mg (*1 cápsula dos veces al día*).

Para espondilitis anquilosante

La dosis diaria habitual es de 200 mg (*1 cápsula una vez al día*), si fuera necesario su médico puede aumentar la dosis hasta un máximo de 400 mg (*2 cápsulas una vez al día o 1 cápsula dos veces al día*).

Su médico le indicará qué dosis debe tomar. Debido a que el riesgo de efectos adversos asociados con problemas cardiacos aumenta con la dosis y la duración del tratamiento, es importante que tome la dosis más baja para controlar el dolor y que no utilice Celecoxib Cápsulas durante más tiempo del necesario para controlar los síntomas. Si considera que el efecto de Celecoxib Cápsulas es demasiado fuerte o débil, hable con su médico o químico farmacéutico.

Póngase en contacto con su médico si no nota mejoría a las dos semanas de iniciar del tratamiento.

Dosis diaria máxima:

No debe tomar más de 400 mg (2 cápsulas duras) de celecoxib al día.

Problemas en el riñón o hígado

Asegúrese de que su médico sabe que tiene problemas de riñón o hígado, ya que necesitará una dosis más baja.

Pacientes mayores de 65 años, especialmente aquellos con un peso inferior a 50 kg

Si tiene más de 65 años y pesa menos de 50 kg, su médico puede querer realizar un seguimiento más de cerca.

Uso en niños

Celecoxib Cápsulas es solo para adultos y *no* está indicado en niños.

Cómo tomar Celecoxib Cápsulas

Las cápsulas pueden tomarse en cualquier momento durante el día, con o sin alimentos. Pero intente tomar todas las dosis de Celecoxib Cápsulas a la misma hora cada día.

Celecoxib Cápsulas debe ingerirse con una cantidad de agua adecuada (p. ej.: un vaso [200 ml]).

Si toma más Celecoxib Cápsulas del que debiera

No debe tomar más cápsulas de las indicadas por el médico. Si toma demasiadas cápsulas, póngase en contacto con su médico, químico farmacéutico u hospital y lleve los medicamentos consigo para que el médico pueda ver qué está tomando.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o químico farmacéutico o llame al Servicio de Información Toxicológica (teléfono 91 562 04 20), indicando

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**ARGIUM CÁPSULAS 200 mg**

el medicamento y la cantidad tomada.

Si olvidó tomar Celecoxib Cápsulas

Si olvida tomar Celecoxib Cápsulas, tómelo en cuanto lo recuerde. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Celecoxib Cápsulas

La interrupción brusca del tratamiento con Celecoxib Cápsulas puede hacer que empeoren los síntomas. No deje de tomar Celecoxib Cápsulas a menos que se lo indique el médico. Es posible que su médico le indique que reduzca la dosis unos días antes de interrumpir el tratamiento de Celecoxib Cápsulas por completo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o químico farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Celecoxib Cápsulas puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes efectos adversos se han observado en pacientes con artritis. Algunos efectos adversos están marcados con un asterisco (*). Estos efectos adversos ocurrieron con la frecuencia indicada solo en pacientes que tomaban Celecoxib Cápsulas en dosis altas y durante un periodo de tiempo prolongado para tratar otros síntomas. Se dieron con menos frecuencia en pacientes con enfermedades artríticas.

Deje de tomar Celecoxib Cápsulas e informe inmediatamente a su médico si tiene:

- Una reacción alérgica como erupción cutánea, hinchazón de la cara, sibilancias o dificultad para respirar.
- Reacciones en la piel como erupción, ampollas o descamación de la piel.
- Problemas de corazón como dolor en el pecho.
- Dolor fuerte de estómago o cualquier signo de hemorragia en el estómago o intestino, como heces oscuras o manchadas de sangre, o sangre en el vómito.
- Insuficiencia hepática con síntomas como náuseas, diarrea o ictericia (la piel o el blanco de sus ojos parece amarillo).

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Aumento de la presión arterial*.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Inflamación e infección de los senos paranasales, obstrucción o dolor de los senos paranasales (sinusitis), resfriados, infecciones urinarias
- Empeoramiento de alergias existentes
- Dificultad para dormir
- Mareo, rigidez muscular
- Infarto*

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**ARGIUM CÁPSULAS 200 mg**

- Nariz taponada o moqueo, tos, dolor de garganta, dificultad para respirar*
- Dolor de estómago, diarrea, indigestión, gases, vómitos*, dificultad para tragar*
- Erupción cutánea, picor
- Síntomas de tipo gripal, retención de líquidos con hinchazón de tobillos, piernas y/o manos

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Cambios en los glóbulos rojos de la sangre que pueden causar palidez, fatiga y disnea
- Niveles altos de potasio en sangre que pueden causar náuseas, fatiga, debilidad muscular o palpitaciones
- Ansiedad, depresión, cansancio
- Sensación de hormigueo, somnolencia, ictus*
- Visión borrosa
- Zumbido en los oídos, dificultad para oír*
- Insuficiencia cardíaca, palpitaciones, aceleración del latido cardíaco
- Empeoramiento de hipertensión arterial existente
- Estreñimiento, eructos, inflamación del estómago (con síntomas como indigestión, dolor de estómago o vómitos), estomatitis, agravamiento de la inflamación del estómago o intestino
- Anomalías en los marcadores de función hepática
- Urticaria
- Calambres en las piernas
- Anomalías en algunos marcadores de función renal

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- Disminución del número de glóbulos blancos en la sangre, lo que aumenta el riesgo de infecciones, y disminución del número de plaquetas, lo que incrementa la posibilidad de hemorragias y hematomas
- Sensación de confusión
- Dificultad para la coordinación de movimientos musculares, alteraciones del gusto
- Úlceras en el duodeno, estómago, garganta o intestinos; rotura del intestino (puede causar dolor de estómago, fiebre, náuseas u obstrucción intestinal), inflamación de garganta (puede causar dificultad para tragar), heces oscuras o de color negro, inflamación del páncreas (puede provocar dolor de estómago)
- Aumento de los marcadores de función hepática
- Pérdida de cabello, aumento de sensibilidad a la luz

Se han notificado otros efectos adversos durante el uso generalizado de Celecoxib Cápsulas (experiencias tras su comercialización). No se puede estimar la frecuencia de estos efectos adversos a partir de los datos disponibles:

- Reducción importante en el número de células sanguíneas que puede causar fatiga, hematomas y aumentar el riesgo de infecciones
- Reacciones alérgicas graves (incluyendo shock anafiláctico potencialmente mortal) que puede causar erupción cutánea, hinchazón en la cara, labios, boca, lengua o vías respiratorias, sibilancias o dificultad para respirar
- Alucinaciones
- Dolor de cabeza, empeoramiento de la epilepsia con convulsiones más frecuentes o graves,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ARGIUM CÁPSULAS 200 mg

inflamación de la membrana que rodea el cerebro y la médula espinal (meningitis), trastornos del gusto, trastornos del olfato, hemorragia cerebral que causa la muerte

- Inflamación de la conjuntiva, hemorragia ocular, obstrucción de una arteria o vena en el ojo que lleva a la pérdida parcial o total de la visión
- Ritmo cardíaco irregular
- Eritema con sensación de calor, inflamación de los vasos sanguíneos (puede causar fiebre, dolor y manchas moradas en la piel), coágulo en los pulmones que causa dolor torácico y disnea
- Espasmos en las vías respiratorias con dificultad para respirar
- Náuseas, hemorragia gastrointestinal (que puede dar lugar a heces o vómitos con sangre), aparición o empeoramiento de inflamación del intestino o colon
- Insuficiencia hepática (a veces con consecuencias mortales o que requieren trasplante hepático), inflamación hepática grave (a veces con consecuencias mortales), inflamación hepática, daño hepático, ictericia
- Cambio de color de la piel (hematomas), afecciones graves de la piel (como el síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa y necrólisis epidérmica tóxica, que puede causar erupción, ampollas o descamación de la piel) e hinchazón de la cara, labios, boca, lengua, área hinchada y roja con numerosas pústulas pequeñas (pustulosis exantemática aguda generalizada)
- Insuficiencia renal, inflamación de los riñones, niveles bajos de sodio en sangre que pueden dar lugar a pérdida de apetito, cefalea, náuseas, calambres y debilidad muscular
- Dolor en las articulaciones, dolor y debilidad muscular
- Trastornos menstruales
- Dolor de pecho

En ensayos clínicos no relacionados con la artritis (inflamación de las articulaciones) u con otras afecciones artríticas, en los que se tomaba el celecoxib en dosis de 400 mg al día durante un máximo de 3 años, se observaron los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Angina de pecho (dolor torácico)
- Síndrome del intestino irritable (puede incluir dolor de estómago, diarrea, indigestión y gases)
- Piedras en el riñón (que pueden llevar a dolor en el estómago o espalda, o sangre en la orina), anomalías en los marcadores de función renal, dificultad para orinar
- Aumento de peso

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- infección en el estómago (que puede causar irritación y úlceras en la mucosa del estómago e intestino), herpes, infección en la piel, encías inflamadas, bronquitis y neumonía
- Hemorragia conjuntival, trastornos de la visión o visión borrosa
- Vértigo a causa de problemas en el oído interno
- Trombosis venosa profunda (coágulo normalmente en la pierna, que causa dolor, hinchazón o enrojecimiento de la pantorrilla o problemas para respirar)
- Ulceraciones en la boca, trastornos del habla
- Sangrado de hemorroides (hemorragia hemorroidal), defecaciones frecuentes
- Bultos de grasa en la piel u otros lugares, inflamación no dolorosa en las articulaciones o tendones en la mano o pie (ganglión), eccema (erupción seca con picor)
- Fractura de extremidades inferiores
- Excesiva micción durante la noche, niveles elevados de sodio en sangre

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**ARGIUM CÁPSULAS 200 mg**

- Hemorragia vaginal, dolor de mama

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o químico farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de Celecoxib Cápsulas

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta, el blíster o el estuche de cartón. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

6. Contenido del envase e información adicional**Composición de Celecoxib Cápsulas**

- El principio activo es celecoxib. Cada cápsula contiene 200 mg de celecoxib. Los demás componentes (excipientes) son: Calcio Hidrógeno Fosfato Dihidrato, Lauril Sulfato de Sodio, Crospovidona, Polividona (Kollidon 30), Polividona (Kollidon 90), ~~Magnecio-Estearato~~, **Estearato de Magnesio, Dioxido de Titanio, gelatina, goma laca, propilenglicol, óxido de hierro amarillo.**

-

Elaborado por Tevapharm India Pvt Ltd., Plot No. A-1, Phase 1, A N° 403 722, Salcette Goa, India.

Envasado por HBM Pharma s.r.o., Sklabinská 30, 03680 Martln, Eslovaquia.

Importado por LABORATORIO CHILE SA, Av. Maratón N°1315. Santiago-Chile.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ARGIUM CÁPSULAS 200 mg****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Celecoxib cápsulas 200 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 200 mg de celecoxib
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura
Cápsulas duras, opacas y de color blanco (tamaño 2) que llevan la marca amarilla “200” en la cubierta y están rellenas de polvo de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento sintomático de la osteoartritis reumatoide. Alivio de los signos y síntomas de las espondilosis anquilosante. Manejo del dolor agudo. Tratamiento de la dismenorrea primaria.

4.2 Posología y forma de administración

Puesto que el riesgo cardiovascular puede aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe utilizarse la dosis diaria eficaz más baja durante el menor tiempo posible. Debe reevaluarse de forma periódica la necesidad de alivio sintomático y respuesta a la terapia del paciente, especialmente en pacientes con artrosis (ver las secciones 4.3, 4.4, 4.8 y 5.1).

Artrosis

La dosis diaria recomendada es de 200 mg una vez al día o en dos tomas. Si algunos pacientes no notan alivio suficiente de los síntomas, se puede aumentar la eficacia si se incrementa la dosis a 200 mg dos veces al día. Si tras dos semanas no se obtiene beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones de tratamiento.

Artritis reumatoide

La dosis diaria inicial recomendada es de 200 mg en dos tomas. En caso de que sea necesario, más adelante puede aumentarse la dosis a 200 mg dos veces al día. Si tras dos semanas no se obtiene beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones de tratamiento.

Espondilitis anquilosante

La dosis diaria recomendada es de 200 mg una vez al día o en dos tomas. Si algunos pacientes no notan alivio

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ARGIUM CÁPSULAS 200 mg**

suficiente de los síntomas, se puede aumentar la eficacia si se incrementa la dosis a 400 mg una vez al día o en dos tomas. Si tras dos semanas no se obtiene beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones de tratamiento.

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

Población de edad avanzada (mayores de 65 años)

Al igual que para los adultos, la dosis inicial debe ser 200 mg al día. En caso de que sea necesario, más adelante puede aumentarse la dosis a 200 mg dos veces al día. Se debe tener precaución con los pacientes ancianos con un peso inferior a 50 kg (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada establecida con albúmina sérica de 25-35 g/l, el tratamiento debe iniciarse con la mitad de la dosis recomendada. La experiencia en estos casos se limita a pacientes con cirrosis (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada puesto que la experiencia con celecoxib en estos casos es limitada (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Metabolización lenta por CYP2C9:

En los pacientes que presenten, o se sospeche que puedan presentar, una metabolización lenta por citocromo CYP2C9 basándose en el genotipado o en los antecedentes/experiencia previa con otros sustratos de CYP2C9, se debe administrar celecoxib con precaución, dado que aumenta el riesgo de presentar reacciones adversas dosis-dependientes. Se debe considerar disminuir la dosis a la mitad de la dosis más baja recomendada (ver la sección 5.2).

Uso en niños

El uso de celecoxib no está indicado en niños.

Forma de administración

Celecoxib se puede tomar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).
- Hipersensibilidad a sulfamidas.
- Úlcera péptica activa o sangrado 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 AINE, incluidos los inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa-2).
- En el embarazo y en mujeres en edad fértil, salvo que utilicen un método anticonceptivo efectivo (ver las secciones 4.6 y 5.3). Se ha demostrado que celecoxib causa malformaciones en las dos especies animales estudiadas (ver las secciones 4.6 y 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos durante el embarazo, pero no se puede descartar.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ARGIUM CÁPSULAS 200 mg**

- Lactancia (ver las secciones 4.6 y 5.3).
- Disfunción hepática grave (albúmina sérica < 25 g/l o puntuación de 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 NYHA).
- Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecida.
- **- No debe usarse AINEs con excepción de Ácido Acetilsalicílico en pacientes en el período post operatorio inmediato a una cirugía de by pass coronario.**
-

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han dado casos de complicaciones del aparato digestivo superior [perforaciones, úlceras o hemorragias (PUH)], algunas con consecuencias mortales, en pacientes tratados con celecoxib. Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con mayor riesgo para desarrollar complicaciones gastrointestinales relacionadas con AINE, como pacientes de edad avanzada, pacientes que toman otros AINE o ácido acetilsalicílico, o pacientes con antecedentes de afecciones gastrointestinales, como úlceras y hemorragias gastrointestinales.

Si se toma celecoxib de forma concomitante con ácido acetilsalicílico, incluso en dosis bajas, se aumenta el riesgo de reacciones adversas digestivas (ulceraciones gastrointestinales y otras complicaciones). En los ensayos clínicos a largo plazo, no se ha demostrado ninguna diferencia significativa en la seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetilsalicílico en comparación con AINE + ácido acetilsalicílico (ver sección 5.1).

Se debe evitar el uso concomitante de celecoxib con un AINE que no sea el ácido acetilsalicílico.

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

Puesto que el riesgo cardiovascular puede aumentar con la dosis y la duración de la exposición, debe utilizarse la dosis diaria eficaz más baja durante el menor tiempo posible. Debe reevaluarse de forma periódica la necesidad de alivio sintomático y respuesta a la terapia del paciente, especialmente en pacientes con artrosis (ver las secciones 4.2, 4.3, 4.8 y 5.1).

Los pacientes con factores de riesgo relevantes para que se produzcan acontecimientos cardiovasculares (p. ej.: hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores) solo podrán ser tratados con celecoxib, después de una cuidadosa valoración (ver sección 5.1). Los inhibidores selectivos de la COX-2 no sustituyen al ácido acetilsalicílico para la profilaxis de enfermedades tromboembólicas cardiovasculares, ya que carecen de efecto antiplaquetario. Por lo tanto, no deben interrumpirse las terapias antiplaquetarias (ver sección 5.1).

Al igual que con otros medicamentos que se sabe que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en pacientes que toman celecoxib. Por lo tanto, celecoxib debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ARGIUM CÁPSULAS 200 mg**

hipertensión, y en pacientes con edema preexistente por cualquier otro motivo, ya que la inhibición de las prostaglandinas puede deteriorar la función renal y causar retención de líquidos. También se debe tener cuidado con los pacientes en tratamiento con diuréticos o que presenten riesgo de hipovolemia.

Como ocurre con el resto de AINE, celecoxib puede generar hipertensión o empeorar la hipertensión ya existente, lo que puede contribuir al aumento de la incidencia de acontecimientos cardiovasculares. Por tanto, se debe realizar un seguimiento cuidadoso de la presión arterial al inicio del tratamiento con celecoxib y a lo largo de este.

Debe mantenerse una supervisión médica adecuada en los pacientes ancianos, ya que tienen un mayor riesgo de afectación de la función renal o hepática y especialmente de disfunción cardíaca.

Los AINE, incluido celecoxib, pueden causar toxicidad renal. Los ensayos clínicos con celecoxib han demostrado efectos renales similares a los observados en la comparación con otros AINE. Los pacientes con mayor riesgo de toxicidad renal son aquellos con las alteraciones de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática y los ancianos. Se debe realizar un seguimiento más cuidadoso de estos pacientes durante su tratamiento con celecoxib.

Durante el tratamiento con celecoxib se ha informado de algunos casos de reacciones hepáticas graves, incluida hepatitis fulminante (algunas con consecuencias mortales), necrosis hepática e insuficiencia hepática (algunas con consecuencias mortales o que requirieron trasplante de hígado). De los casos que especificaron el momento de aparición, la mayoría de estas reacciones adversas hepáticas graves se desarrollaron durante el primer mes de tratamiento con celecoxib (ver sección 4.8).

Si los pacientes manifiestan durante el tratamiento un deterioro de la función de los sistemas y órganos 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 necesario reducir la dosis de medicamentos con dosis ajustadas individualmente y que son metabolizados por el CYP2D6 (ver sección 4.5).

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

En casos muy raros se ha descrito la aparición de reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, asociadas al uso de celecoxib (ver sección 4.8). Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de padecer estas reacciones al inicio del tratamiento, en la mayoría de los casos la reacción se produce durante el primer mes de tratamiento. Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad (anafilaxia y angioedema) en pacientes que tomaban celecoxib (ver sección 4.8). Los pacientes con antecedentes de alergia a las sulfamidas o a cualquier otro medicamento pueden tener un mayor riesgo de reacciones cutáneas graves o reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.3). Debe suspenderse el tratamiento con celecoxib 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ARGIUM CÁPSULAS 200 mg**

Se han producido acontecimientos hemorrágicos graves en pacientes en tratamiento concomitante con warfarina.

Debe tenerse precaución al combinar celecoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales (ver sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción***Interacciones farmacodinámicas***

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

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

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

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

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

Interacciones farmacocinéticas***Efecto de celecoxib sobre otros fármacos***

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ARGIUM CÁPSULAS 200 mg**

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

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

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

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

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

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

Efectos de otros fármacos sobre celecoxib

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ARGIUM CÁPSULAS 200 mg****4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

No hay datos clínicos disponibles de embarazos expuestos a celecoxib. Los estudios en animales (ratas y conejos) han demostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo malformaciones (ver las secciones 4.3 y 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos durante el embarazo, pero no se puede descartar. Celecoxib, al igual que otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede producir inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterial durante el último trimestre del embarazo. Celecoxib está contraindicado en el embarazo y en mujeres que puedan quedarse embarazadas (ver sección 4.3). Si una mujer en tratamiento con celecoxib se queda embarazada, debe interrumpirse el tratamiento.

Celecoxib se excreta en la leche de ratas lactantes en concentraciones similares a las encontradas en el plasma. La administración de celecoxib a un número limitado de mujeres lactantes ha mostrado una transferencia muy baja de celecoxib en la leche materna. Las mujeres que toman celecoxib no deben amamantar.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes que experimenten mareo, vértigo o somnolencia mientras estén tomando celecoxib no deben 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 datos 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, durante 12 ensayos clínicos controlados con placebo y/o un comparador activo de hasta 12 semanas de duración, a dosis diarias de celecoxib de 100 mg a 800 mg. En estudios adicionales utilizando como productos de referencia AINE no selectivos, aproximadamente 7.400 pacientes con artritis han sido tratados con celecoxib a dosis diarias de hasta 800 mg, incluyendo unos 2.300 pacientes en tratamiento durante un año o más. Las reacciones adversas observadas en estos estudios adicionales con celecoxib fueron coherentes con las notificadas por los pacientes con artrosis y artritis reumatoide enumeradas en la **Tabla 1**.
- Reacciones adversas notificadas con unos valores de incidencia superiores al placebo para los pacientes con un tratamiento de 400 mg diarios de celecoxib en ensayos clínicos a largo plazo de hasta 3 años de duración en la prevención de pólipos (ensayos APC y PreSAP; ver sección 5.1, Propiedades farmacodinámicas: seguridad cardiovascular. Estudios a largo plazo en pacientes con pólipos adenomatosos esporádicos).
- Reacciones adversas notificadas espontáneamente en la experiencia poscomercialización, durante un periodo en el que se estima que > 70 millones de pacientes fueron tratados con celecoxib (con dosis, duración e indicaciones diversas). La frecuencia de estas reacciones adversas no puede determinarse de forma fiable porque no todas las reacciones adversas del medicamento se notificaron al titular de la autorización de comercialización (TAC) y se incluyeron en la base de datos de seguridad.

Tabla 1: Reacciones adversas de medicamentos en los ensayos clínicos de celecoxib y en la experiencia poscomercialización (Términos MedDRA)^{1,2}

	Frecuencia de las reacciones farmacológicas adversas
--	--

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ARGIUM CÁPSULAS 200 mg**

<i>Muy frecuentes</i> (≥ 1/10)	<i>Frecuentes</i> (≥ 1/100 a < 1/10)	<i>Poco frecuentes</i> (≥ 1/1.000 a < 1/100)	<i>Raras</i> (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	<i>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</i>
-----------------------------------	---	---	--	--

(Experiencia poscomercialización) ³				
<i>Infecciones e infestaciones</i>				
	Sinusitis, infección de las vías respiratorias superiores, infección urinaria			
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>				
		Anemia	Leucopenia, trombocitopenia	Pancitopenia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>				
	Empeoramiento de la alergia			Reacciones alérgicas graves, shock anafiláctico, anafilaxia
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>				
		Hiperpotasemia		
<i>Trastornos psiquiátricos</i>				
	Insomnio	Ansiedad, depresión, cansancio	Confusión	Alucinaciones
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>				
	Mareo, hipertonía	Parestesia, somnolencia, infarto cerebral ¹	Ataxia, trastorno del gusto	Cefalea, empeoramiento de la epilepsia, meningitis aséptica, ageusia, anosmia, hemorragia intracraneal mortal
<i>Trastornos oculares</i>				
		Visión borrosa		Conjuntivitis, hemorragia ocular, oclusión arterial o venosa retiniana
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				
		Acúfenos, hipoacusia ¹		
<i>Trastornos cardiacos</i>				

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ARGIUM CÁPSULAS 200 mg**

	Infarto de miocardio ¹	Insuficiencia cardíaca, palpitaciones, taquicardia		Arritmia
<i>Trastornos vasculares</i>				
	Hipertensión ¹	Hipertensión agravada		Rubefacción, vasculitis, embolia pulmonar
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>				
	Faringitis, rinitis, tos, disnea ¹			Broncoespasmo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>				
	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, vómitos ¹ , disfagia ¹	Estreñimiento, eructos, gastritis, estomatitis, empeoramiento de la inflamación	Úlcera duodenal, gástrica, esofágica y del colon, perforación intestinal,	Náuseas, hemorragia gastrointestinal, colitis/empeoramiento de la colitis
		gastrointestinal	esofagitis, melenas, pancreatitis	
<i>Trastornos hepato biliares</i>				
		Función hepática anómala, SGOT y SGPT aumentadas	Elevación de enzimas hepáticas	Insuficiencia hepática (a veces con consecuencias mortales o que requirieren trasplante hepático), hepatitis fulminante (algunas con consecuencias mortales), necrosis hepática, hepatitis, ictericia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>				
	Erupción, prurito	Urticaria	Alopecia, fotosensibilidad	Equimosis, erupción ampollosa, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, pustulosis exantemática aguda generalizada

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ARGIUM CÁPSULAS 200 mg**

<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			
	Calambres en las piernas		Artralgia, miositis
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			
	Creatinina aumentada, BUN elevado		Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, hiponatremia
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			
			Trastorno menstrual NEOM
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			
	Síntomas pseudogripales, edema periférico/retención de líquidos		Dolor torácico
<p>¹Reacciones adversas ocurridas en los ensayos de prevención de pólipos que corresponden a pacientes tratados con 400 mg al día de celecoxib en 2 ensayos clínicos de hasta 3 años de duración (ensayos APC y PreSAP). Las reacciones adversas mencionadas anteriormente para los ensayos de prevención de pólipos son solo las que se han identificado previamente en la experiencia poscomercialización, o que se han producido con más frecuencia que en los ensayos de artritis.</p> <p>²Además, las siguientes reacciones adversas <i>no conocidas anteriormente</i> que se han producido en los ensayos de prevención de pólipos que corresponden a pacientes tratados con 400 mg al día de celecoxib en 2 ensayos clínicos de hasta 3 años de duración (ensayos APC y PreSAP). <i>Frecuentes:</i> angina de pecho, síndrome del intestino irritable, nefrolitiasis, creatinina elevada en sangre, hiperplasia benigna de próstata, aumento de peso. <i>Poco frecuentes:</i> infección por helicobacter, herpes zoster, erisipela, bronconeumonía, laberintitis, infección gingival, lipoma,</p>			

células flotantes en el vítreo, hemorragia conjuntival, trombosis venosa profunda, disfonía, hemorragia hemorroidal, defecaciones frecuentes, úlceras en la boca, dermatitis alérgica, ganglión, nicturia, hemorragia vaginal, dolor mamario a la palpación, fractura de extremidades inferiores, sodio elevado en sangre.

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ARGIUM CÁPSULAS 200 mg****4.9 Sobredosis**

No hay experiencia clínica de casos de sobredosis. Se han administrado dosis únicas de hasta 1.200 mg y dosis múltiples de hasta 1.200 mg al día a voluntarios sanos durante nueve días sin que mostraran reacciones adversas clínicamente relevantes. Si se sospecha que se ha producido una sobredosis deberá proporcionarse el tratamiento médico de apoyo adecuado, p. ej.: eliminación del contenido gástrico, supervisión clínica y, si fuera necesario, institución de tratamiento sintomático. Es poco probable que la diálisis sea un método eficaz de eliminación del medicamento debido a su alta unión a proteínas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos; Coxibs. Código ATC: M01AH01.

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

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

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

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

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

Se han llevado a cabo varios estudios clínicos que confirman la eficacia y la seguridad en artrosis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. Se evaluó la eficacia de celecoxib en el tratamiento de la inflamación

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARGIUM CÁPSULAS 200 mg

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

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

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

~~En un estudio de seguridad prospectivo aleatorio de 24 semanas en pacientes de ≥ 60 años o con antecedentes de úlceras gastroduodenales (se excluyeron los pacientes en tratamiento con ácido acetilsalicílico), los porcentajes de pacientes con disminuciones en la hemoglobina (≥ 2 g/dl) y/o el hematocrito ($\geq 10\%$) de origen gastrointestinal confirmado o supuesto fueron inferiores en pacientes~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARGIUM CÁPSULAS 200 mg

~~tratados con celecoxib 200 mg dos veces al día (N = 2.238) en comparación con los pacientes tratados con diclofenaco de liberación prolongada 75 mg dos veces al día + omeprazol 20 mg una vez al día (N = 2.246) (0,2 % frente a 1,1 % para origen gastrointestinal confirmado, p = 0,004; 0,4 % frente a 2,4 % para origen gastrointestinal supuesto, p = 0,0001). Las tasas de pacientes con complicaciones gastrointestinales clínicamente manifiestas como perforación, obstrucción o hemorragia fueron muy bajas, sin presentar diferencias entre los grupos de tratamiento (4-5 por grupo).~~

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

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

~~En el estudio APC, el riesgo relativo comparado con placebo de una variable combinada (adjudicados) de muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fue 3,4 (IC 95% 1,4 - 8,5) con celecoxib 400 mg dos veces al día y 2,8 (IC 95% 1,1 - 7,2) con celecoxib 200 mg dos veces al día. Las tasas acumuladas de esta variable combinada durante 3 años fueron 3,0% (20/671 pacientes) y 2,5% (17/685 pacientes) respectivamente, en comparación con 0,9% (6/679 pacientes) para el placebo. Los incrementos de ambos grupos tratados con celecoxib frente al placebo fueron debidos principalmente a una incidencia elevada de infarto de miocardio.~~

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

~~Los resultados de un tercer estudio a largo plazo, ADAPT (*Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial*, Estudio de prevención antiinflamatoria de la enfermedad de Alzheimer) no demostró ningún incremento significativo del riesgo cardiovascular asociado a la dosis de 200 mg dos veces al día en comparación con el placebo. El riesgo relativo comparado con el placebo para una variable combinada similar (muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular) fue 1,14 (IC 95% 0,61 - 2,21) con celecoxib 200 mg dos veces al día. La incidencia de infarto de miocardio fue 1,1% (8/717 pacientes) con celecoxib 200 mg una vez al día y 1,2% (13/1.070 pacientes) con el placebo.~~

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Celecoxib se absorbe bien y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas tras unas 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 la orina. La variabilidad interindividual en la exposición al celecoxib es de unas 10 veces. Celecoxib presenta

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ARGIUM CÁPSULAS 200 mg**

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 detectable sobre la COX-1 o la COX-2.

El metabolismo de celecoxib se lleva a cabo principalmente a través del citocromo P450 2C9. En el plasma humano se han identificado tres metabolitos inactivos como los 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 mayores, respectivamente, en sujetos con genotipo CYP2C9*3/*3 en comparación con los otros genotipos. En tres estudios separados a dosis única, que incluyeron a un total de 5 pacientes con genotipo CYP2C9*3/*3, el AUC_{0-24} a dosis única incrementó aproximadamente en tres veces en comparación con los de 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.

Los pacientes que presenten, o se sospeche que puedan presentar una metabolización lenta por el CYP2C9 basándose en los antecedentes o experiencia previa con otros sustratos del CYP2C9 deben ser tratados con celecoxib con precaución (ver sección 4.2).

No se encontraron diferencias clínicamente significativas en los parámetros farmacocinéticos de celecoxib entre ancianos afro-americanos y caucásicos.

La concentración plasmática de 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 $C_{máx}$ 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. El tratamiento debe iniciarse con la mitad de la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (albúmina sérica de 25-35 g/L). 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 con 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ARGIUM CÁPSULAS 200 mg****5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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***Contenido de la cápsula*

Calcio Hidrógeno Fosfato Dihidrato, Lauril Sulfato de Sodio, Crospovidona, Polividona (Kollidon 30), Polividona (Kollidon 90), Magnesio Estearato, estearato de magnesio, dióxido de titanio, **gelatina, goma laca, propilenglicol, óxido de hierro amarillo.**

Cubierta de la cápsula

Gelatina, Agua purificada, Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

Elaborado por Tevapharm India Pvt Ltd., Plot No. A-I, Phase 1, A N° 403 722, Salcette Goa, India.

Envasado por HBM Pharma s.r.o., Sklabinská 30, 03680 Martln, Eslovaquia.

Importado por LABORATORIO CHILE SA, Av. Maratón N°1315. Santiago-Chile.