

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Celecoxib Teva 100 mg capsule rigide
Celecoxib Teva 200 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di celecoxib.
Ogni capsula rigida contiene 200 mg di celecoxib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Capsule rigide (misura 2), opache, di colore bianco, con la scritta "100" impressa in blu sul cappuccio, riempite di polvere di colore da bianco a biancastro.

Capsule rigide (misura 2), opache, di colore bianco, con la scritta "200" impressa in giallo sul cappuccio, riempite di polvere di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sollievo sintomatico nel trattamento dell'osteoartrosi (OA), dell'artrite reumatoide (AR) e della spondilite anchilosante (SA) negli adulti.

La decisione di prescrivere un inibitore selettivo della ciclo-ossigenasi-2 (COX-2) deve essere basata su una valutazione dei rischi globali del singolo paziente (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Poiché i rischi cardiovascolari di celecoxib possono aumentare con la dose e con la durata dell'esposizione, la durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve essere utilizzata la dose giornaliera minima efficace. La necessità di trattamento per il sollievo sintomatico del paziente e la risposta alla terapia devono essere rivalutate periodicamente, specialmente nei pazienti con osteoartrosi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.8 e 5.1).

Osteoartrosi

La dose abituale giornaliera raccomandata è di 200 mg una volta al giorno o in due dosi divise. In alcuni pazienti, in cui il sollievo dei sintomi non si è dimostrato sufficiente, una dose maggiore da 200 mg due volte al giorno può aumentare l'efficacia. Dopo due settimane di trattamento, in assenza di un maggiore beneficio terapeutico, si devono valutare altre alternative terapeutiche.

Artrite reumatoide

La dose iniziale giornaliera raccomandata è di 200 mg in due dosi divise. Se necessario, la dose può essere successivamente incrementata fino a 200 mg due volte al giorno. Dopo due settimane di trattamento, in assenza di un maggiore beneficio terapeutico, si devono valutare altre alternative terapeutiche.

Spondilite Anchilosante

La dose giornaliera raccomandata è di 200 mg una volta al giorno o in due dosi divise. In alcuni pazienti, in cui il sollievo dei sintomi non si è dimostrato sufficiente, una dose maggiore da 400 mg una volta al giorno o in due dosi divise può aumentare l'efficacia. Dopo due settimane di trattamento, in assenza di un maggiore beneficio terapeutico, si devono valutare altre alternative terapeutiche.

La dose massima giornaliera raccomandata è pari a 400 mg per tutte le indicazioni.

Popolazioni speciali

Anziani (>65 anni)

Come negli adulti più giovani, inizialmente si devono utilizzare 200 mg al giorno. Se necessario, la dose può essere successivamente incrementata a 200 mg due volte al giorno. Si richiede particolare attenzione nei pazienti anziani con peso corporeo inferiore ai 50 kg (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

Nei pazienti con moderata compromissione epatica accertata, con albumina sierica compresa tra 25 e 35 g/l, il trattamento deve essere iniziato con una dose pari alla metà di quella raccomandata. L'esperienza in questo gruppo è limitata ai pazienti con cirrosi epatica (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Pazienti con compromissione renale

L'esperienza nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata è limitata; pertanto, si consiglia di trattare con cautela questa categoria di pazienti. (vedere paragrafi 4.3, 4.4, e 5.2).

Riduzione dell'attività metabolica del CYP2C9

Ai pazienti che presentano una riduzione accertata, o sospetta, dell'attività metabolica del CYP2C9 sulla base del genotipo o di anamnesi/esperienze precedenti con altri substrati del CYP2C9, bisogna somministrare celecoxib con cautela, poiché il rischio di effetti indesiderati dose dipendenti aumenta in questi pazienti. In questi casi si deve considerare di dimezzare la dose minima raccomandata (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

L'uso di celecoxib non è indicato nei bambini.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Celecoxib può essere assunto con o senza cibo.

Per i pazienti che hanno difficoltà ad ingerire le capsule, il contenuto di una capsula di celecoxib può essere aggiunto a purea di mela, porridge di riso, yogurt o polpa di banana schiacciata. Per fare questo, l'intero contenuto della capsula deve essere accuratamente svuotato in un cucchiaino da tè contenente purea di mela, porridge di riso, yogurt o polpa di banana schiacciata, freddi o a temperatura ambiente, e deve essere ingerito immediatamente con un bicchiere d'acqua.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità alle sulfonamidi.
- Ulcera peptica attiva o sanguinamento gastrointestinale.
- Soggetti nei quali si sono verificati asma, rinite acuta, polipi nasali, edema angioneurotico, orticaria o altre reazioni di tipo allergico dopo l'assunzione di acido acetilsalicilico o di altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori della COX-2.

- Gravidanza e donne in età fertile che non fanno uso di adeguate misure contraccettive (vedere paragrafo 4.6). Sono state osservate malformazioni nelle due specie animali studiate con celecoxib (vedere paragrafi 4.6 e 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo derivante dalla somministrazione durante la gravidanza è sconosciuto, ma non può essere escluso.
- Allattamento (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).
- Grave disfunzione epatica (albumina sierica <25 g/l o punteggio di Child-Pugh \geq 10).
- Pazienti con clearance stimata della creatinina renale <30 ml/min.
- Malattia infiammatoria intestinale.
- Insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II-IV).
- Cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale accertate.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Effetti gastrointestinali (GI)

Complicanze a carico del tratto gastrointestinale superiore e inferiore (perforazioni, ulcere o sanguinamenti (SUP)), alcune delle quali fatali, sono state riscontrate nei pazienti trattati con celecoxib. Si consiglia cautela nel trattamento di pazienti che presentano un rischio maggiore di complicanze gastrointestinali associate all'impiego di FANS; gli anziani, i pazienti che assumono contemporaneamente qualsiasi altro FANS o acido acetilsalicilico, glucocorticoidi, i pazienti che assumono alcol o i pazienti con anamnesi di malattie gastrointestinali, quali ulcere e sanguinamento gastrointestinale.

Quando celecoxib viene assunto insieme all'acido acetilsalicilico (anche a basse dosi), si osserva un ulteriore aumento del rischio di eventi avversi gastrointestinali (ulcerazione gastrointestinale o altre complicanze gastrointestinali). Negli studi clinici a lungo termine non è stata dimostrata una differenza significativa nella sicurezza gastrointestinale tra inibitori selettivi della COX-2 + acido acetilsalicilico e FANS + acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 5.1).

Uso concomitante di FANS

L'uso concomitante di celecoxib e FANS diversi dall'acido acetilsalicilico deve essere evitato.

Effetti cardiovascolari

In uno studio clinico a lungo termine, controllato verso placebo, nei pazienti con poliposi adenomatosa sporadica, trattati con celecoxib alle dosi di 200 mg due volte al giorno e 400 mg due volte al giorno, è stato osservato, rispetto al placebo, un aumento del numero degli eventi cardiovascolari (CV) gravi, principalmente infarto del miocardio (IM) (vedere paragrafo 5.1).

Poiché i rischi cardiovascolari di celecoxib possono aumentare con la dose e con la durata dell'esposizione, la durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve essere utilizzata la dose giornaliera minima efficace. La necessità di trattamento del paziente per il sollievo sintomatico e la risposta alla terapia devono essere rivalutate periodicamente, specialmente nei pazienti con osteoartrosi (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.8 e 5.1).

I pazienti con fattori di rischio significativi per eventi cardiovascolari (ad es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo) devono essere trattati con celecoxib solo dopo attenta valutazione (vedere paragrafo 5.1). Gli inibitori selettivi della COX-2 non sono un sostituto dell'acido acetilsalicilico per la profilassi delle malattie tromboemboliche di origine cardiovascolare, perché non hanno effetti antiplateletici. Pertanto, la terapia antiplateletica non deve essere interrotta (vedere paragrafo 5.1).

Ritenzione di liquidi ed edema

Analogamente a quanto riscontrato con altri farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine, nei pazienti trattati con celecoxib sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema. Pertanto, celecoxib deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi di insufficienza cardiaca, disfunzione ventricolare sinistra o ipertensione e nei pazienti con edema preesistente di altra natura, poiché l'inibizione delle prostaglandine può causare un peggioramento della funzionalità renale e ritenzione di liquidi. È inoltre richiesta cautela nei pazienti che assumono diuretici o che sono a rischio di ipovolemia.

Ipertensione

Analogamente agli altri FANS, celecoxib può portare alla comparsa di ipertensione o al peggioramento dell'ipertensione preesistente, che possono entrambe contribuire all'aumento dell'incidenza degli eventi cardiovascolari. La pressione arteriosa deve quindi essere monitorata attentamente all'inizio della terapia con celecoxib e durante tutto il corso del trattamento.

Effetti epatici e renali

Una compromissione della funzionalità renale o epatica e, specialmente, una disfunzione cardiaca sono più facilmente riscontrabili nei pazienti anziani e, pertanto, questi pazienti devono essere tenuti sotto appropriato controllo medico.

I FANS, incluso celecoxib, possono causare tossicità renale. Studi clinici condotti con celecoxib hanno dimostrato effetti a carico della funzionalità renale simili a quelli osservati con i FANS di confronto. I pazienti con rischio più elevato di tossicità renale sono quelli con funzionalità renale alterata, insufficienza cardiaca, disfunzione epatica, pazienti in cura con diuretici, ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, e gli anziani (vedere paragrafo 4.5). Tali pazienti devono essere attentamente monitorati durante il trattamento con celecoxib.

In alcuni casi, in associazione all'uso di celecoxib sono state segnalate gravi reazioni epatiche, tra cui epatite fulminante (talvolta con esito fatale), necrosi epatica e insufficienza epatica (talvolta con esito fatale o che ha richiesto trapianto del fegato). Tra i casi nei quali è stato riportato il tempo di insorgenza, la maggior parte degli eventi avversi epatici gravi si è sviluppata entro il primo mese di trattamento con celecoxib (vedere paragrafo 4.8).

Se, durante il trattamento, nel paziente si verifica un deterioramento della funzionalità di uno qualsiasi dei sistemi d'organo descritti sopra, devono essere adottate misure appropriate e deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con celecoxib.

Inibizione del CYP2D6

Celecoxib inibisce il citocromo CYP2D6. Sebbene non sia un forte inibitore di questo enzima, un aggiustamento della dose, su base individuale, può rendersi necessaria per i farmaci metabolizzati dal citocromo CYP2D6 (vedere paragrafo 4.5).

Metabolizzatori lenti del CYP2C9

I pazienti che hanno un'attività metabolica ridotta per il CYP2C9 devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Reazioni di ipersensibilità cutanea e sistemica

Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, tra cui dermatiti esfoliative, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, sono state segnalate molto raramente in associazione all'uso di celecoxib (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sembrano essere maggiormente a rischio per queste reazioni avverse nelle fasi iniziali del trattamento: nella maggior parte dei casi l'insorgenza dei sintomi si verifica entro il primo mese di trattamento. Nei pazienti in trattamento con celecoxib sono state segnalate gravi reazioni di ipersensibilità (inclusi anafilassi, angioedema e reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), o sindrome da ipersensibilità) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con anamnesi di allergia alle sulfonamidi o altre allergie da farmaci possono presentare un rischio maggiore di reazioni cutanee gravi o reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con celecoxib deve essere interrotto alla comparsa dei primi segni di esantema della cute, lesioni a livello delle mucose o di qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Generale

Celecoxib può mascherare gli stati febbrili e altri segni di infiammazione.

Uso con anticoagulanti orali

Nei pazienti in trattamento concomitante con warfarin, sono stati riportati gravi episodi di sanguinamento, alcuni dei quali fatali. È stato riportato un aumento del tempo di protrombina (INR) con la terapia concomitante. Pertanto, questo deve essere strettamente monitorato nei pazienti che assumono anticoagulanti orali tipo warfarin/cumarina, in particolare quando si inizia la terapia con celecoxib o quando la dose di celecoxib viene modificata (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di anticoagulanti con FANS può aumentare il rischio di sanguinamento..

Si raccomanda cautela in caso di somministrazione contemporanea di celecoxib con warfarin o altri anticoagulanti orali, inclusi nuovi anticoagulanti (ad es. apixaban, dabigatran e rivaroxaban).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Anticoagulanti

Nei pazienti che assumono warfarin o altri anticoagulanti, l'attività anticoagulante deve essere monitorata in modo particolare nei primi giorni successivi all'inizio del trattamento o alla modifica della dose di celecoxib, in quanto questi pazienti presentano un rischio maggiore di complicanze da sanguinamento. Pertanto, i pazienti in trattamento con anticoagulanti orali devono essere attentamente monitorati per il tempo di protrombina (INR), in particolare nei primi giorni di terapia con celecoxib o quando la dose di celecoxib viene modificata. (vedere il paragrafo 4.4). Sono stati segnalati episodi di sanguinamento, alcuni dei quali fatali, associati a incrementi del tempo di protrombina, soprattutto nei pazienti anziani trattati contemporaneamente con celecoxib e warfarin.

Anti-ipertensivi

I FANS possono ridurre l'effetto dei medicinali anti-ipertensivi, tra cui ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II diuretici e beta-bloccanti. Come per i FANS, il rischio di insufficienza renale acuta, che generalmente è reversibile, può aumentare in alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (ad es. pazienti disidratati, pazienti in cura con diuretici, o anziani) quando gli ACE-inibitori, gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, e/o i diuretici vengono associati ai FANS, incluso celecoxib (vedere paragrafo 4.4). Pertanto, la somministrazione di questi farmaci in associazione deve essere effettuata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere idratati in modo adeguato e si deve prendere in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento e, successivamente, su base periodica.

In uno studio clinico di 28 giorni effettuato su pazienti con ipertensione di stadio I e II controllata con lisinopril, la somministrazione di 200 mg due volte al giorno di celecoxib non ha portato, rispetto al placebo, ad aumenti clinicamente significativi dei valori medi giornalieri della pressione arteriosa sistolica o diastolica, come risulta dal monitoraggio pressorio ambulatoriale delle 24 ore. Tra i pazienti trattati con celecoxib 200 mg due volte al giorno, il 48% è stato considerato non rispondente al lisinopril alla visita clinica finale (pazienti che presentavano o una pressione arteriosa diastolica > 90 mmHg oppure un aumento della pressione arteriosa diastolica > 10% rispetto al basale), in confronto al 27% dei pazienti trattati con placebo; questa differenza è risultata statisticamente significativa.

Ciclosporina e Tacrolimus

La co-somministrazione di FANS e ciclosporina, o tacrolimus, può aumentare, rispettivamente, l'effetto nefrotossico di ciclosporina o tacrolimus. La funzionalità renale deve essere monitorata quando celecoxib viene somministrato insieme a uno qualsiasi di questi farmaci.

Acido acetilsalicilico

Celecoxib può essere utilizzato in associazione a basse dosi di acido acetilsalicilico, ma non è un sostituto dell'acido acetilsalicilico per la profilassi cardiovascolare. Negli studi presentati, così come con altri FANS, la somministrazione concomitante di basse dosi di acido acetilsalicilico ha evidenziato un aumento del rischio di ulcere gastrointestinali o di altre complicanze gastrointestinali, se confrontato con l'uso di celecoxib da solo. (vedere il paragrafo 5.1)

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di celecoxib su altri medicinali

Inibizione del CYP2D6

Celecoxib è un inibitore del citocromo CYP2D6. Le concentrazioni plasmatiche dei farmaci che sono substrati di questo enzima possono aumentare in caso di somministrazione contemporanea di celecoxib. Gli antidepressivi (triciclici e SSRI), i neurolettici, gli antiaritmici, ecc. costituiscono un esempio di farmaci metabolizzati dal citocromo

CYP2D6. La dose determinata individualmente di tali farmaci, substrati del citocromo CYP2D6, può richiedere una riduzione quando si inizia il trattamento con celecoxib, o un aumento quando il trattamento viene interrotto. La somministrazione concomitante di celecoxib 200 mg due volte al giorno ha determinato aumenti di 2,6 volte e 1,5 volte delle concentrazioni plasmatiche del destrometorfano e del metoprololo (substrati del CYP2D6), rispettivamente. Questi aumenti sono dovuti all'inibizione del CYP2D6 da parte di celecoxib, quindi all'inibizione del metabolismo del substrato del CYP2D6.

Inibizione del CYP2C19

Studi *in vitro* hanno mostrato che celecoxib possiede un certo potenziale di inibizione nei confronti del metabolismo catalizzato dal citocromo CYP2C19. La rilevanza clinica di tale fenomeno, rilevato *in vitro*, non è nota. Diazepam, citalopram e imipramina sono esempi di farmaci metabolizzati dal citocromo CYP2C19.

Metotrexato

Nei pazienti con artrite reumatoide, celecoxib non ha alterato in misura statisticamente significativa la farmacocinetica (clearance plasmatica o renale) del metotrexato (alle dosi utilizzate in reumatologia). Tuttavia, in caso di associazione con celecoxib, deve essere preso in considerazione un adeguato monitoraggio della tossicità del metotrexato.

Litio

Nei volontari sani la co-somministrazione di celecoxib 200 mg due volte al giorno e di litio 450 mg due volte al giorno ha comportato un incremento medio dei valori della C_{max} e della AUC del litio rispettivamente del 16 % e del 18 %. Pertanto, i pazienti in terapia con litio devono essere strettamente monitorati quando viene iniziato o sospeso il trattamento con celecoxib.

Contraccettivi orali

In uno studio di interazione, celecoxib non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica dei contraccettivi orali (1 mg di noretisterone / 35 microgrammi di etinilestradiolo).

Glibenclamide/tolbutamide

Celecoxib non altera in misura clinicamente rilevante la farmacocinetica di tolbutamide (substrato del citocromo CYP2C9) o glibenclamide.

Effetti di altri farmaci su celecoxib

Metabolizzatori lenti del CYP2C9

Nei pazienti che presentano una riduzione dell'attività metabolica del CYP2C9 e che mostrano un aumento dell'esposizione sistemica a celecoxib, il trattamento concomitante con gli inibitori del CYP2C9, come fluconazolo, può aumentare ulteriormente l'esposizione a celecoxib. Nei pazienti con accertata riduzione dell'attività metabolica del CYP2C9 bisogna evitare queste associazioni (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Inibitori e Induttori del CYP2C9

Poiché celecoxib viene metabolizzato principalmente dal citocromo CYP2C9, i pazienti in trattamento con fluconazolo devono essere trattati con una dose pari alla metà di quella raccomandata. L'uso concomitante di una dose singola di celecoxib da 200 mg e di 200 mg una volta al giorno di fluconazolo, un potente inibitore del CYP2C9, ha causato un aumento medio della C_{max} e della AUC di celecoxib, rispettivamente del 60 % e del 130 %. L'uso concomitante degli induttori del citocromo CYP2C9, quali rifampicina, carbamazepina e barbiturici, può ridurre le concentrazioni plasmatiche di celecoxib.

Ketoconazolo e Antiacidi

Il ketoconazolo o gli antiacidi non hanno prodotto alcuna alterazione della farmacocinetica di celecoxib.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi negli animali (ratto e coniglio) hanno evidenziato una tossicità riproduttiva, incluse malformazioni (vedere paragrafi 4.3 e 5.3). L'inibizione della sintesi delle prostaglandine potrebbe avere effetti avversi sulla gravidanza. I dati derivanti dagli studi epidemiologici evidenziano un rischio maggiore di aborto spontaneo a seguito dell'utilizzo di farmaci inibitori della sintesi delle prostaglandine nei primi mesi di gravidanza. Il rischio potenziale per l'uomo derivante dalla somministrazione durante la gravidanza è sconosciuto, ma non può essere escluso. Analogamente ad altri farmaci inibitori della sintesi delle prostaglandine, celecoxib può causare inerzia uterina e chiusura prematura del dotto arterioso durante l'ultimo trimestre di gravidanza. Celecoxib è controindicato in gravidanza e in donne che possono iniziare una gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). In caso di gravidanza durante il trattamento, celecoxib deve essere sospeso.

Allattamento

Celecoxib viene escreto nel latte di ratto in fase di allattamento in concentrazioni simili a quelle riscontrabili nel plasma. La somministrazione di celecoxib a un numero ristretto di donne in allattamento ha dimostrato un'escrezione molto bassa di celecoxib nel latte materno. Le donne in trattamento con celecoxib non devono allattare.

Fertilità

A causa del meccanismo d'azione, l'utilizzo dei FANS, compreso celecoxib, può ritardare o impedire la rottura dei follicoli ovarici, evento associato a infertilità reversibile in alcune donne.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti che avvertono capogiri, vertigini o sonnolenza durante il trattamento con celecoxib devono evitare di guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e suddivise per frequenza nella **Tabella 1**, in base ai dati emersi dalle fonti seguenti:

- Reazioni avverse segnalate nei pazienti affetti da osteoartrosi e artrite reumatoide, con tassi di incidenza maggiori di 0,01% e maggiori di quelli segnalati per il placebo, nel corso di 12 studi clinici controllati vs placebo e/o farmaci attivi, della durata massima di 12 settimane, con dosi giornaliere di celecoxib che variavano da 100 mg a 800 mg. In altri studi condotti con FANS non selettivi come farmaci di confronto, circa 7.400 pazienti affetti da artrite sono stati trattati con dosi giornaliere di celecoxib fino a un massimo di 800 mg, compresi i circa 2.300 pazienti in trattamento per un anno o più. Le reazioni avverse riscontrate con celecoxib in questi ulteriori studi sono risultate in linea con quelle segnalate nei pazienti affetti da osteoartrosi o artrite reumatoide elencate nella **Tabella 1**.
- Reazioni avverse segnalate con incidenze maggiori rispetto al placebo per soggetti trattati con dosi giornaliere di 400 mg di celecoxib negli studi a lungo termine, della durata massima di 3 anni, sulla prevenzione della poliposi (studi Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) e Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PreSAP); vedere paragrafo 5.1, Proprietà farmacodinamiche: Sicurezza cardiovascolare – Studi a lungo termine su pazienti con polipi adenomatosi sporadici).
- Reazioni avverse risultanti dalla farmacovigilanza post-marketing segnalate spontaneamente in un arco di tempo in cui si stima siano stati trattati con celecoxib (con diverse dosi, durate e indicazioni) oltre 70 milioni di pazienti. Anche se le seguenti reazioni sono state identificate come reazioni risultanti da segnalazioni post-marketing, sono stati consultati i dati degli studi clinici per stimarne la frequenza. Le frequenze sono basate su una meta-analisi cumulativa dell'insieme degli studi, che rappresentano l'esposizione in 38.102 pazienti.

Tabella 1: Reazioni avverse negli Studi clinici con Celecoxib e nella Farmacovigilanza post-marketing (Terminologia MedDRA)^{1,2}

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza delle reazioni avverse					
	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		Sinusite, infezioni delle vie respiratorie superiori, faringite, infezioni delle vie urinarie				
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia	Leucopenia, trombocitopenia	Pancitopenia ⁴	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità			Shock anafilattico ⁴ , reazione anafilattica ⁴	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Iperkaliemia			
Disturbi psichiatrici		Insomnia	Ansia, depressione, affaticamento	Stato confusionale, allucinazioni ⁴		
Patologie del sistema nervoso		Capogiri, ipertonia, cefalea ⁴	Infarto cerebrale ¹ , parestesia, sonnolenza	Atassia, disgeusia	Emorragia intracranica (inclusa emorragia intracranica fatale) ⁴ , meningite asettica ⁴ , epilessia (inclusa epilessia aggravata) ⁴ , ageusia ⁴ , anosmia ⁴	

Tabella 1: Reazioni avverse negli Studi clinici con Celecoxib e nella Farmacovigilanza post-marketing (Terminologia MedDRA)^{1,2}

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza delle reazioni avverse					
	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie dell'occhio			Visione offuscata, congiuntivite ⁴	Emorragia oculare ⁴	Occlusione dell'arteria retinica ⁴ , occlusione della vena retinica ⁴	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito, ipoacusia ¹			
Patologie cardiache		Infarto del miocardio ¹	Insufficienza cardiaca, palpitazioni, tachicardia	Aritmia ⁴		
Patologie vascolari	Iperensione e ¹ (inclusa ipertensione e aggravata)			Embolia polmonare ⁴ , rossore ⁴	Vasculite ⁴	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Rinite, tosse, dispnea ¹	Broncospasmo ⁴	Polmonite ⁴		

Tabella 1: Reazioni avverse negli Studi clinici con Celecoxib e nella Farmacovigilanza post-marketing (Terminologia MedDRA)^{1,2}

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza delle reazioni avverse					
	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie gastrointestinali		Nausea ⁴ , dolore addominale, diarrea, dispepsia, flatulenza, vomito ¹ , disfagia ¹	Costipazione, gastrite, stomatite, infiammazione gastrointestinale (incluso peggioramento dell'infiammazione gastrointestinale), eruttazione	Emorragia gastrointestinale ⁴ , ulcera duodenale, ulcera gastrica, ulcera esofagea, ulcera intestinale, e ulcera dell'intestino crasso; perforazione intestinale; esofagite, melena; pancreatite; colite ⁴		

Tabella 1: Reazioni avverse negli Studi clinici con Celecoxib e nella Farmacovigilanza post-marketing (Terminologia MedDRA)^{1,2}

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza delle reazioni avverse					
	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie epatobiliari			Funzione epatica anormale, enzimi epatici aumentati (incluso aumento di SGOT e SGPT)	Epatite ⁴	Insufficienza epatica ⁴ (talvolta fatale o che ha richiesto trapianto del fegato), epatite fulminante ⁴ (talvolta con esito fatale), necrosi epatica ⁴ , colestasi ⁴ , epatite colestatica ⁴ , ittero ⁴	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, prurito (incluso prurito generalizzato)	Orticaria, ecchimosi ⁴	Angioedema ⁴ , alopecia, fotosensibilità	Dermatite esfoliativa ⁴ , eritema multiforme ⁴ , sindrome di Stevens-Johnson ⁴ , necrolisi epidermica tossica ⁴ , reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) ⁴ , pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) ⁴ , dermatite bollosa ⁴	

Tabella 1: Reazioni avverse negli Studi clinici con Celecoxib e nella Farmacovigilanza post-marketing (Terminologia MedDRA)^{1,2}

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza delle reazioni avverse					
	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia ⁴	Spasmi muscolari (crampi alle gambe)		Miosite ⁴	
Patologie renali e urinarie			Creatinina ematica aumentata, urea ematica aumentata	Insufficienza renale acuta ⁴ , iponatriemia ⁴	Nefrite interstiziale ⁴ , sindrome nefrosica ⁴ , glomerulonefrite a lesioni minime ⁴	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammilla				Disturbi mestruali ⁴		Infertilità a femmine (fertilità femminile ridotta) ³
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Malattia simil-influenzale, edema periferico/ritenzione di liquidi	Edema della faccia, dolore toracico ⁴			
Lesioni, avvelenamento e condizioni procedurali		Lesione (lesione accidentale)				

¹ Reazioni avverse al farmaco che si sono verificate negli studi sulla prevenzione della poliposi, con soggetti trattati con dosi giornaliere di 400 mg di celecoxib in 2 studi clinici della durata massima di 3 anni (studi APC e PreSAP). Le reazioni avverse al farmaco sopra elencate per gli studi sulla prevenzione della poliposi sono soltanto quelle che erano state precedentemente identificate nella farmacovigilanza post-marketing o che si sono verificate con maggior frequenza rispetto agli studi sull'artrite.

Tabella 1: Reazioni avverse negli Studi clinici con Celecoxib e nella Farmacovigilanza post-marketing (Terminologia MedDRA)^{1,2}

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza delle reazioni avverse					
	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

² Inoltre, le seguenti reazioni avverse *precedentemente non note* si sono verificate negli studi sulla prevenzione della poliposi in soggetti trattati con dosi giornaliere di 400 mg di celecoxib in 2 studi clinici della durata massima di 3 anni (studi APC e PreSAP). *Comuni*: angina pectoris, sindrome dell'intestino irritabile, nefrolitiasi, creatinina ematica aumentata, iperplasia prostatica benigna, aumento ponderale. *Non comuni*: infezione da helicobacter, herpes zoster, erisipela, broncopolmonite, labirintite, infezione gengivale, lipoma, mosche volanti, emorragia congiuntivale, trombosi venosa profonda, disfonia, emorragia emorroidale, evacuazioni frequenti, ulcere della bocca, dermatite allergica, ganglio, nocturia, emorragia vaginale, dolorabilità al seno, frattura degli arti inferiori, sodio ematico aumentato.

³ Le donne che desiderano intraprendere una gravidanza sono escluse da tutte le sperimentazioni, perciò non avrebbe senso consultare il database delle sperimentazioni per tale evento.

⁴ Le frequenze sono basate su una meta-analisi cumulativa dell'insieme degli studi, che rappresentano l'esposizione in 38.102 pazienti.

Nei dati finali (aggiudicati) risultanti dagli studi APC e PreSAP nei pazienti trattati con dosi giornaliere di 400 mg di celecoxib per un periodo massimo di 3 anni (dati combinati di entrambi gli studi, vedere paragrafo 5.1 per i risultati dei singoli studi), l'incidenza maggiore dell'infarto miocardico, rispetto al placebo, era pari a 7,6 eventi per 1.000 pazienti (non comune), e non è stata riscontrata un'incidenza maggiore rispetto al placebo per quanto riguarda l'ictus (tipologie non differenziate).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/ rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste esperienza clinica di sovradosaggio. Dosi singole fino a 1200 mg e dosi multiple fino a 1200 mg due volte al giorno sono state somministrate a volontari sani per nove giorni senza che si siano verificati eventi avversi clinicamente significativi. In caso di sospetto sovradosaggio occorre fornire assistenza medica appropriata, ad esempio lavanda gastrica, supervisione medica e, se necessario, l'istituzione di un trattamento sintomatico. Non si ritiene che la dialisi possa essere un metodo efficace per l'eliminazione del farmaco, dato il suo elevato legame con le proteine plasmatiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antinfiammatori e antireumatici non steroidei, FANS, Coxib.
Codice ATC: M01AH01.

Meccanismo d'azione

Celecoxib è un inibitore selettivo della ciclo-ossigenasi-2 (COX-2), efficace per via orale, quando somministrato nell'intervallo di dosi cliniche (200-400 mg/die). A queste dosi non è stato osservato, nei volontari sani, un effetto inibitorio statisticamente significativo sulla COX-1 (misurato come inibizione *ex-vivo* della formazione del trombossano B₂ [TxB₂]).

Effetti farmacodinamici

La ciclo-ossigenasi è responsabile della formazione di prostaglandine. Sono state identificate due isoforme della ciclo-ossigenasi, la COX-1 e la COX-2. È stato dimostrato che la COX-2 è l'isoforma enzimatica indotta in risposta a stimoli pro-infiammatori e si ritiene che sia primariamente responsabile della sintesi dei prostanoidei che causano dolore, infiammazione e febbre. La COX-2 è anche coinvolta nei processi di ovulazione, impianto dell'ovulo e chiusura del dotto arterioso, nella regolazione della funzionalità renale e nell'attività del sistema nervoso centrale (induzione della febbre, percezione del dolore e funzionalità cognitiva). Può avere un ruolo anche nella cicatrizzazione delle ulcere. La COX-2 è stata infatti isolata nei tessuti circostanti ulcere gastriche nell'uomo, ma la sua importanza nel processo di cicatrizzazione delle ulcere non è stata stabilita.

La differenza dell'attività antiplastrinica tra alcuni FANS inibitori della COX-1 e gli inibitori selettivi della COX-2 può essere clinicamente significativa nei pazienti a rischio di reazioni tromboemboliche. Gli inibitori della COX-2 riducono la formazione della prostaciclina sistemica (e quindi forse anche di quella endoteliale) senza agire sul trombossano piastrinico.

Celecoxib è un pirazolo diaril-sostituito, chimicamente simile ad altre sulfonamidi non-arilaminiche (es. tiazidici, furosemide), ma che differisce dalle sulfonamidi arilaminiche (es. sulfametossazolo e altri antibiotici sulfonamidici).

Un effetto dose-dipendente sulla formazione del TxB₂ è stato osservato in seguito alla somministrazione di alte dosi di celecoxib. Tuttavia, in studi di dimensioni ridotte, condotti su volontari sani con dosi multiple da 600 mg due volte al giorno (3 volte la dose massima raccomandata), celecoxib non ha evidenziato alcun effetto sull'aggregazione piastrinica e sul tempo di sanguinamento rispetto al placebo.

Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati effettuati numerosi studi clinici che hanno confermato l'efficacia e la sicurezza di celecoxib nell'osteoartrosi, nell'artrite reumatoide e nella spondilite anchilosante. Celecoxib è stato valutato nel trattamento degli stati infiammatori e dolorosi nell'osteoartrosi del ginocchio e dell'anca in circa 4.200 pazienti arruolati in studi clinici della durata massima di 12 settimane, controllati verso placebo e farmaci attivi. Celecoxib è stato valutato anche per il trattamento degli stati infiammatori e dolorosi nell'artrite reumatoide in circa 2.100 pazienti arruolati in studi clinici della durata massima di 24 settimane, controllati verso placebo e farmaci attivi. Con l'impiego di celecoxib in dosi giornaliere di 200-400 mg è stata ottenuta una riduzione del dolore in meno di 24 ore dalla somministrazione. Celecoxib è stato valutato inoltre per il trattamento sintomatico della spondilite anchilosante in 896 pazienti arruolati in studi clinici fino a 12 settimane, controllati verso placebo e farmaci attivi. In questi studi, celecoxib, somministrato a dosi di 100 mg due volte al giorno, 200 mg una volta al giorno, 200 mg due volte al giorno e 400 mg una volta al giorno, ha dimostrato un significativo miglioramento del dolore, dell'attività globale di malattia e della funzionalità nella spondilite anchilosante.

Cinque studi controllati, randomizzati, in doppio cieco, hanno previsto il controllo endoscopico del tratto gastrointestinale superiore su circa 4.500 pazienti trattati a dosi di 50 - 400 mg due volte al giorno di celecoxib e che, all'inizio dello studio, non presentavano ulcerazioni. Negli studi endoscopici a 12 settimane, celecoxib (100-800 mg/die) è stato associato a un rischio significativamente inferiore di ulcere gastroduodenali rispetto a naprossene (1000 mg/die) e ibuprofene (2400 mg/die). I dati non sono risultati in accordo con il diclofenac (150 mg/die). In due degli studi a 12 settimane, la percentuale di pazienti con ulcerazione gastroduodenale, rilevata tramite endoscopia, non è stata significativamente diversa tra placebo, celecoxib 200 mg due volte al giorno e celecoxib 400 mg due volte al giorno.

In uno studio prospettico a lungo termine condotto per valutare la sicurezza del trattamento (studio CLASS, durata 6-15 mesi), 5.800 pazienti con osteoartrite e 2.200 pazienti con artrite reumatoide sono stati trattati con celecoxib 400 mg due volte al giorno (rispettivamente 4 volte e 2 volte le dosi raccomandate per l'osteoartrite e l'artrite reumatoide), ibuprofene 800 mg tre volte al giorno o diclofenac 75 mg due volte al giorno (entrambi alle dosi terapeutiche). Il 22% dei pazienti arruolati assumeva contemporaneamente basse dosi di acido acetilsalicilico (≤ 325 mg/die), principalmente per la profilassi cardiovascolare. Per quanto concerne l'endpoint primario, ovvero il numero di ulcere complicate (definite come sanguinamento gastrointestinale, perforazione o ostruzione), celecoxib non si è dimostrato significativamente diverso dall'ibuprofene o dal diclofenac valutati singolarmente. Anche quando il confronto è stato effettuato con i FANS nel loro complesso, non è stata osservata una differenza statisticamente significativa per le ulcere complicate (rischio relativo 0,77, 95% IC 0,41-1,46, basato sull'intera durata del trattamento). Per quanto riguarda l'endpoint combinato, ovvero le ulcere complicate e sintomatiche, l'incidenza è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con celecoxib rispetto al gruppo in trattamento con FANS, rischio relativo 0,66, 95% IC 0,45-0,97, anche se questa differenza non è stata riscontrata tra celecoxib e diclofenac. Nei pazienti in trattamento con celecoxib e basse dosi di acido acetilsalicilico è stata segnalata una frequenza di ulcere complicate 4 volte maggiore rispetto ai pazienti che assumevano solo celecoxib. L'incidenza di riduzioni clinicamente significative dei livelli di emoglobina (>2 g/dL), confermata da test ripetuti, è stata significativamente inferiore nei pazienti in trattamento con celecoxib rispetto al gruppo di pazienti in trattamento con i FANS, rischio relativo 0,29, 95% IC 0,17-0,48. L'incidenza significativamente inferiore di questo evento con celecoxib è rimasta inalterata sia con, sia senza, l'uso di acido acetilsalicilico.

In uno studio prospettico randomizzato di 24 settimane per valutare la sicurezza del trattamento nei pazienti di età ≥ 60 o con anamnesi di ulcera gastroduodenale (esclusi gli utilizzatori di ASA), le percentuali di pazienti con riduzioni dei valori di emoglobina (≥ 2 g/dL) e/o di ematocrito (≥ 10 %) di origine gastrointestinale definita o presunta erano più basse nei pazienti trattati con celecoxib 200 mg due volte al giorno (N = 2.238) in confronto ai pazienti trattati con diclofenac SR 75 mg due volte al giorno più omeprazolo 20 mg una volta al giorno (N = 2.246) (0,2 % vs. 1,1 % per origine gastrointestinale definita, $p = 0,004$; 0,4 % vs. 2,4 % per origine gastrointestinale presunta, $p = 0,0001$). Le percentuali di complicanze gastrointestinali clinicamente manifeste quali perforazione, ostruzione o emorragia erano molto basse, senza differenze tra i gruppi di trattamento (4-5 per gruppo).

Sicurezza cardiovascolare – Studi a lungo termine su pazienti con polipi adenomatosi sporadici

Con celecoxib sono stati condotti due studi su pazienti con polipi adenomatosi sporadici: lo studio APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) e lo studio PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). Nello studio APC, con celecoxib è stato segnalato un aumento dose-correlato dell'endpoint combinato di morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus (aggiudicato) con celecoxib rispetto al placebo, nel corso dei 3 anni di trattamento. Per lo stesso endpoint combinato, lo studio PreSAP non ha mostrato un aumento statisticamente significativo del rischio.

Nello studio APC, i rischi relativi rispetto al placebo per l'endpoint combinato (aggiudicato) di morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus sono stati di 3,4 (95% IC 1,4-8,5) con dosi di 400 mg due volte al giorno di celecoxib e di 2,8 (95% IC 1,1 - 7,2) con dosi di 200 mg due volte al giorno di celecoxib. Le percentuali cumulate nell'arco di 3 anni per questo endpoint combinato sono risultate pari a 3,0% (20/671 pazienti) e a 2,5% (17/685 pazienti) rispettivamente, rispetto allo 0,9% (6/679 pazienti) per il placebo. Gli aumenti per entrambi i gruppi in trattamento con celecoxib rispetto al placebo sono stati dovuti principalmente a una maggiore incidenza dell'infarto miocardico.

Nello studio PreSAP, il rischio relativo rispetto al placebo per questo stesso endpoint combinato (aggiudicato) è stato di 1,2% (95% IC 0,6 - 2,4) con dose singola giornaliera di 400 mg di celecoxib, rispetto al placebo. Le percentuali cumulate nei 3 anni per questo endpoint combinato sono state 2,3% (21/933 pazienti) e 1,9% (12/628 pazienti), rispettivamente. L'incidenza di infarto miocardico (aggiudicato) è risultata pari a 1,0% (9/933 pazienti) con dose singola giornaliera di 400 mg di celecoxib e a 0,6% (4/628 pazienti) con placebo.

I dati provenienti da un terzo studio a lungo termine, ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) non hanno mostrato un aumento significativo del rischio cardiovascolare con celecoxib 200 mg due volte al giorno rispetto al placebo. Il rischio relativo rispetto al placebo per un endpoint combinato simile (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus) è stato pari a 1,14 (95% IC 0,61 - 2,12) con 200 mg due volte al giorno di

celecoxib. L'incidenza di infarto miocardico è risultata pari a 1,1% (8/717 pazienti) con celecoxib 200 mg due volte al giorno e a 1,2% (13/1070) con placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Celecoxib è ben assorbito e raggiunge il picco plasmatico dopo circa 2-3 ore. L'assunzione a stomaco pieno (pasto ricco di grassi) ritarda l'assorbimento di celecoxib di circa 1 ora, con conseguente T_{max} di circa 4 ore, e aumenta la biodisponibilità di circa il 20%.

Nei volontari adulti sani, l'esposizione sistemica complessiva (AUC) di celecoxib è risultata simile quando celecoxib è stato somministrato come capsula intatta o come contenuto della capsula sparso nella purea di mele. Non ci sono state alterazioni significative di C_{max} , T_{max} o $T_{1/2}$ dopo la somministrazione del contenuto della capsula con la purea di mele.

Distribuzione

Alle concentrazioni plasmatiche che corrispondono alle dosi terapeutiche, il legame con le proteine plasmatiche è pari a circa il 97% e il medicinale non si lega in modo preferenziale agli eritrociti.

Metabolismo

Il metabolismo di celecoxib è mediato principalmente dal citocromo P450 2C9. Nel plasma umano sono stati identificati tre metaboliti, inattivi come inibitori della COX-1 o della COX-2, cioè un alcol primario, il corrispondente acido carbossilico e il suo glucuroconjugato.

L'attività del citocromo P450 2C9 è ridotta nei soggetti con polimorfismi genetici che portano a una riduzione dell'attività enzimatica, come quelli omozigoti per il polimorfismo del CYP2C9*3.

In uno studio farmacocinetico con monosomministrazione giornaliera di 200 mg di celecoxib a volontari sani con diversi genotipi, come CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 o CYP2C9*3/*3, la C_{max} e l' AUC_{0-24} mediane di celecoxib al settimo giorno sono risultate, rispettivamente, circa 4 e 7 volte più elevate nei soggetti con genotipo CYP2C9*3/*3 rispetto agli altri genotipi. In tre studi distinti, con dosi singole, su un totale di 5 soggetti con genotipo CYP2C9*3/*3, l' AUC_{0-24} per singola dose è quasi triplicata rispetto ai metabolizzatori normali. Si calcola che la frequenza del genotipo *3/*3 omozigote sia pari a 0,3-1,0% tra i diversi gruppi etnici.

Ai pazienti con accertata o sospetta riduzione dell'attività metabolica del CYP2C9, in base a storia/esperienze precedenti con altri substrati del CYP2C9, bisogna somministrare celecoxib con cautela (vedere paragrafo 4.2).

Non sono state rilevate differenze clinicamente significative nei parametri di farmacocinetica di celecoxib tra i pazienti anziani di etnia afro-americana e quelli di etnia caucasica.

La concentrazione plasmatica di celecoxib risulta aumentata quasi del 100% nelle donne anziane (età >65 anni).

Rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale, i pazienti con compromissione epatica lieve hanno evidenziato un incremento medio della C_{max} e della AUC di celecoxib, rispettivamente del 53% e del 26%. I corrispondenti valori nei pazienti con compromissione epatica moderata sono stati pari a 41% e 146%, rispettivamente. La capacità metabolica nei pazienti con compromissione da lieve a moderata è stata direttamente correlata ai valori dell'albumina. Nei pazienti con compromissione epatica moderata (albumina sierica compresa tra 25-35 g/l), il trattamento deve essere iniziato con una dose pari alla metà di quella raccomandata. I pazienti con compromissione epatica grave (albumina sierica < 25 g/l) non sono stati studiati e, pertanto, celecoxib è controindicato in questa popolazione.

L'esperienza sull'uso di celecoxib nei pazienti con danno renale è limitata. La farmacocinetica di celecoxib non è stata studiata nei pazienti con compromissione renale, ma è improbabile che questa possa subire variazioni significative in questa popolazione. Si raccomanda pertanto cautela nel trattare pazienti con compromissione renale. L'impiego di celecoxib in caso di compromissione renale grave è controindicato.

Eliminazione

Celecoxib viene principalmente eliminato tramite il metabolismo. Meno dell'1% della dose è escreta in forma immodificata nelle urine. La variabilità inter-individuale nell'esposizione al celecoxib è di circa 10 volte. Celecoxib presenta, nell'ambito dell'intervallo posologico terapeutico, un profilo farmacocinetico indipendente dalla dose e dal tempo. L'emivita di eliminazione è pari a 8-12 ore. Le concentrazioni plasmatiche allo steady state sono raggiunte entro 5 giorni dall'inizio del trattamento.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi convenzionali di tossicità embrio-fetale, la comparsa dose-dipendente di ernia diaframmatica in feti di ratto e di malformazioni cardiovascolari in feti di coniglio, in seguito a esposizione sistemica al farmaco in forma libera, è stata di circa 5 volte (ratto) e 3 volte (coniglio) più elevata rispetto ai livelli raggiunti nell'uomo alla massima dose giornaliera raccomandata (400 mg). È stata osservata, inoltre, la comparsa di ernia diaframmatica nel ratto in uno studio di tossicità peri-post natale che prevedeva l'esposizione durante il periodo dell'organogenesi. In questo studio, alla più bassa esposizione sistemica alla quale si è verificata quest'anomalia in un singolo animale, il margine stimato è stato 3 volte superiore rispetto alla dose massima giornaliera raccomandata nell'uomo.

Nell'animale, l'esposizione a celecoxib durante le prime fasi dello sviluppo embrionale ha avuto come effetto perdite pre- e post-impianto. Questi effetti sono attesi in quanto conseguenti all'inibizione della sintesi delle prostaglandine.

Celecoxib viene escreto nel latte di ratto. In uno studio peri-post natale effettuato sul ratto, è stata osservata tossicità fetale.

Gli studi convenzionali di genotossicità o potenziale cancerogeno non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo, al di là di quelli descritti in altri paragrafi del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. In uno studio di tossicità a due anni in ratti maschi, a dosi elevate è stato osservato un aumento di trombosi in tessuti diversi dalla ghiandola surrenale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto delle capsule

Calcio idrogeno fosfato diidrato
Sodio laurilsolfato
Cros повідone (tipo B)
Povidone (K30)
Povidone (K90)
Magnesio stearato

Involucro della capsula

Gelatina
Acqua depurata
Titanio diossido (E171)

Inchiostro di stampa

Gomma lacca
Glicole propilenico
Celecoxib Teva 100 mg capsule rigide:
Carminio indaco lacca di alluminio (E132)
Celecoxib Teva 200 mg capsule rigide:
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Contenitori delle compresse:

Periodo di validità dopo la prima apertura: 6 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister in alluminio/alluminio

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Blister in PVC/PVDC/alluminio

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Contenitore per compresse

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/alluminio (ALU/ALU) o polivinilcloruro (PVC)/polivinilidencloruro (PVDC)/alluminio (ALU).
Contenitore per compresse in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo a vite in polipropilene (PP).

Celecoxib Teva 100 mg capsule rigide

Confezioni da 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90 e 100 capsule rigide in blister.

Confezione da 50 x 1 e 60 x 1 capsule rigide in blister perforato monodose.

Confezione da 100 capsule rigide in contenitore per compresse.

Celecoxib Teva 200 mg capsule rigide

Confezioni da 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90 e 100 capsule rigide in blister.

Confezione da 30 x 1 e 50 x 1 capsule rigide in blister perforato monodose.

Confezione da 100 capsule rigide in contenitore per compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. – Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 040512016 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 5 CAPSULE IN BLISTER AL/AL

A.I.C. n. 040512028 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 10 CAPSULE IN BLISTER AL/AL

A.I.C. n. 040512030 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE IN BLISTER AL/AL

A.I.C. n. 040512042 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER AL/AL

A.I.C. n. 040512055 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 50 CAPSULE IN BLISTER AL/AL

A.I.C. n. 040512067 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 60 CAPSULE IN BLISTER AL/AL

A.I.C. n. 040512079 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 90 CAPSULE IN BLISTER AL/AL

A.I.C. n. 040512081 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 100 CAPSULE IN BLISTER AL/AL
A.I.C. n. 040512093 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 50 CAPSULE IN BLISTER AL/AL MONODOSE
A.I.C. n. 040512396 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 60x1 CAPSULE IN BLISTER AL/AL
A.I.C. n. 040512105 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 5 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. n. 040512117 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 10 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. n. 040512129 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. n. 040512131 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. n. 040512143 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 50 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. n. 040512156 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 60 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. n. 040512168 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 90 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. n. 040512170 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 100 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. n. 040512182 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 50 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
MONODOSE
A.I.C. n. 040512408 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 60x1 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. n. 040512194 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 100 CAPSULE IN CONTENITORE HDPE
A.I.C. n. 040512206 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 5 CAPSULE IN BLISTER AL/AL
A.I.C. n. 040512218 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 10 CAPSULE IN BLISTER AL/AL
A.I.C. n. 040512220 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE IN BLISTER AL/AL
A.I.C. n. 040512232 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER AL/AL
A.I.C. n. 040512244 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 50 CAPSULE IN BLISTER AL/AL
A.I.C. n. 040512257 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 60 CAPSULE IN BLISTER AL/AL
A.I.C. n. 040512269 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 90 CAPSULE IN BLISTER AL/AL
A.I.C. n. 040512271 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 100 CAPSULE IN BLISTER AL/AL
A.I.C. n. 040512410 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 30x1 CAPSULE IN BLISTER AL/AL
A.I.C. n. 040512283 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 50 CAPSULE IN BLISTER AL/AL MONODOSE
A.I.C. n. 040512295 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 5 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. n. 040512307 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 10 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. n. 040512319 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. n. 040512321 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. n. 040512333 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 50 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. n. 040512345 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 60 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. n. 040512358 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 90 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. n. 040512360 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 100 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. n. 040512422 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 30x1 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. n. 040512372 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 50 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. n. MONODOSE
A.I.C. n. 040512384 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 100 CAPSULE IN CONTENITORE
HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Dicembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO