

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CELECOXIB DOC Generici 100 mg capsule rigide.

CELECOXIB DOC Generici 200 mg capsule rigide.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula da 100 mg contiene 100 mg di celecoxib.

Eccipiente(i) con effetti noti: ogni capsula da 100 mg contiene lattosio (24,9 mg di lattosio monoidrato equivalenti a 23,6 mg di lattosio) e sodio.

Ogni capsula da 200 mg contiene 200 mg di celecoxib.

Eccipiente(i) con effetti noti: ogni capsula da 200 mg contiene lattosio (49,8 mg di lattosio monoidrato equivalenti a 47,3 mg di lattosio) e sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

Capsule opache, con corpo di colore bianco contrassegnato con 100 e testa di colore blu contrassegnata con CLX.

Capsule opache, con corpo di colore bianco contrassegnato con 200 e testa di colore giallo contrassegnata con CLX.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Celecoxib è indicato negli adulti per il trattamento sintomatico dell'osteartrosi, dell'artrite reumatoide e della spondilite anchilosante.

La decisione di prescrivere un inibitore selettivo della ciclossigenasi-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 il dosaggio e con la durata dell'esposizione, la durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve essere utilizzato il dosaggio giornaliero minimo efficace. La necessità del paziente di un trattamento sintomatico e la risposta alla terapia devono essere rivalutati periodicamente, specialmente nei pazienti con osteartrosi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.8 e 5.1).

Osteartrosi:

la dose giornaliera raccomandata è di 200 mg una volta al giorno o divisi in due dosi. In pazienti in cui il sollievo dei sintomi non si è dimostrato sufficiente, l'aumento della dose a 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 divisi in due dosi. Se necessario, la dose può essere successivamente incrementata fino a 400 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 divisi in due dosi. In pazienti in cui il sollievo dei sintomi non si è dimostrato sufficiente, l'aumento della dose a 400 mg una volta al giorno o divisi in due dosi 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:

come negli adulti più giovani, inizialmente si devono utilizzare 200 mg al giorno. Se necessario, la dose può essere successivamente incrementata fino a 400 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).

Popolazione pediatrica:

l'uso di celecoxib non è indicato nei bambini.

Riduzione dell'attività metabolica del CYP2C9:

ai pazienti che presentano una riduzione accertata o sospetta dell'attività metabolica per il CYP2C9 sulla base del genotipo o di storia/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).

Alterata funzionalità epatica:

in pazienti con moderata alterazione della funzionalità epatica accertata (albumina sierica compresa tra 25-35 g/l) il trattamento deve essere iniziato con un dosaggio pari alla metà di quello raccomandato. L'esperienza clinica in questo gruppo è limitata ai pazienti con cirrosi epatica (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Alterata funzionalità renale:

l'esperienza clinica in pazienti con alterazione lieve o moderata della funzionalità renale trattati con celecoxib è limitata; pertanto si consiglia di trattare con cautela questa categoria di pazienti (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione

Uso orale.

Celecoxib può essere assunto con o senza cibo.

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.

Pazienti nei quali si sono verificati accessi asmatici, rinite acuta, polipi nasali, edema angioneurotico, orticaria o altre reazioni di tipo allergico dopo l'assunzione di acido acetilsalicilico o di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) inclusi gli inibitori della COX-2 (ciclo-ossigenasi-2).

In gravidanza e in 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 la specie umana 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 Child-Pugh ≥ 10).

Pazienti con clearance stimata della creatinina < 30 ml/min.

Malattia infiammatoria dell'intestino.

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)

Complicazioni a carico del tratto gastrointestinale superiore (perforazioni, ulcere o sanguinamenti (PUBs)), alcune delle quali fatali, sono state riscontrate in 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 o i pazienti con anamnesi positiva per 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 complicazioni gastrointestinali).

Negli studi clinici a lungo termine non è stata dimostrata una differenza significativa nella sicurezza gastrointestinale tra gli 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 in pazienti con poliposi adenomatosa sporadica trattati con celecoxib ai dosaggi di 200 mg due volte al giorno e 400 mg due volte al giorno rispetto al placebo è stato osservato un aumento del numero degli eventi cardiovascolari gravi, principalmente infarto del miocardio (vedere paragrafo 5.1).

Poiché i rischi cardiovascolari di celecoxib possono aumentare con il dosaggio e con la durata dell'esposizione, la durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve essere utilizzato il dosaggio giornaliero minimo efficace. L'uso prolungato di FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2, è stato correlato ad un maggior rischio di eventi avversi di tipo trombotico e cardiovascolare. L'esatta dimensione del rischio correlato all'assunzione di una dose singola non è stata determinata, né è stata stabilita l'esatta durata della terapia correlabile ad un maggior rischio. La necessità del paziente di un trattamento sintomatico e la risposta alla terapia devono essere rivalutati periodicamente, specialmente nei pazienti con osteoartrosi (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1).

I pazienti con fattori di rischio significativi per eventi cardiovascolari (p.es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo di sigaretta) 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 antiplastrinici. Pertanto, la terapia antiplastrinica 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, in pazienti trattati con celecoxib sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edemi. Pertanto, celecoxib deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi positiva per insufficienza cardiaca, disfunzione ventricolare sinistra o ipertensione e nei pazienti con edema pre-esistente di altra natura, poiché l'inibizione delle prostaglandine può causare un peggioramento della funzionalità renale e ritenzione di liquidi. E' 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 pre-esistente, che possono entrambe contribuire all'aumento dell'incidenza degli eventi cardiovascolari. La pressione sanguigna 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 un'alterata funzionalità 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, scompenso cardiaco, compromissione della funzionalità 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.

Durante il trattamento con celecoxib sono stati segnalati alcuni casi di reazioni epatiche gravi, tra cui epatite fulminante (alcuni casi con esito fatale), necrosi epatica e insufficienza epatica (alcuni casi con esito fatale o che hanno richiesto trapianto del fegato). Tra i casi per i quali è noto il tempo di insorgenza, la maggior parte degli eventi avversi epatici gravi si sono sviluppati entro un mese dall'inizio della terapia con celecoxib (vedere paragrafo 4.8).

Se nel corso del trattamento si verifica un deterioramento delle condizioni cliniche del paziente 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, una riduzione 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. In pazienti in trattamento con celecoxib sono state segnalate gravi reazioni di ipersensibilità (incluse anafilassi, angioedema, rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), 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 eruzione cutanea, 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

In pazienti in concomitante trattamento con warfarin si sono verificati gravi episodi di sanguinamento, alcuni dei quali fatali. Durante la terapia concomitante è stato segnalato un aumento del tempo di protrombina (INR). Pertanto questo aspetto deve essere attentamente monitorato nei pazienti che assumono anticoagulanti orali a base di warfarin/cumarine, in particolare quando si inizia la terapia con celecoxib o se ne modifica la dose (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di anticoagulanti e FANS può aumentare il rischio di sanguinamento. Si raccomanda cautela in caso di somministrazione contemporanea di celecoxib con warfarin o altri anticoagulanti orali, inclusi gli anticoagulanti di nuova generazione (es. apixaban, dabigatran e rivaroxaban).

Eccipienti

- Le capsule di CELECOXIB DOC Generici 100 mg e 200 mg contengono lattosio (rispettivamente 23,6 mg e 47,3 mg). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.
- Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

L'attività anticoagulante deve essere monitorata particolarmente nei primi giorni successivi all'inizio del trattamento o alla modifica del dosaggio di celecoxib in pazienti che assumono warfarin o altri anticoagulanti perché 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 quando inizia il trattamento con celecoxib o quando il dosaggio di celecoxib viene modificato (vedere paragrafo 4.4). Sono stati segnalati episodi di sanguinamento, alcuni dei quali fatali, associati ad incrementi del tempo di protrombina, soprattutto in pazienti anziani trattati con celecoxib e warfarin.

Antipertensivi

I FANS possono ridurre l'effetto degli antipertensivi inclusi 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 (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 celecoxib 200 mg due volte al giorno non ha portato, rispetto al placebo, ad aumenti clinicamente significativi dei valori medi giornalieri della pressione sanguigna sistolica o diastolica, come risulta dal controllo pressorio ambulatoriale delle 24 ore. Tra i pazienti trattati con celecoxib 200 mg due volte al giorno, 48% sono stati considerati non rispondenti al lisinopril alla visita clinica finale (pazienti che presentavano o una pressione sanguigna diastolica >90 mmHg oppure un aumento della pressione

sanguigna 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 l'effetto nefrotossico di ciclosporina o tacrolimus, rispettivamente. La funzionalità renale deve essere monitorata quando il celecoxib viene somministrato insieme ad uno di questi medicinali.

Acido acetilsalicilico

Celecoxib può essere utilizzato in associazione a bassi dosaggi di acido acetilsalicilico ma non è un sostituto dell'acido acetilsalicilico per la profilassi cardiovascolare. Negli studi registrativi, così come con altri FANS, la somministrazione concomitante di bassi dosaggi di acido acetilsalicilico ha evidenziato un aumento del rischio di ulcere gastrointestinali o di altre complicanze gastrointestinali se confrontato all'uso di celecoxib da solo (vedere 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 medicinali che interagiscono con questo enzima possono aumentare in caso di somministrazione contemporanea di celecoxib. Gli antidepressivi (triciclici e SSRi), neurolettici, 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 è iniziato il trattamento con celecoxib, o un aumento quando viene interrotto.

La somministrazione concomitante di celecoxib 200 mg due volte al giorno ha causato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di destrometorfano e metoprololo (substrati del CYP2D6) pari a 2,6 volte e 1,5 volte, rispettivamente. Questi aumenti sono dovuti all'attività inibitoria del celecoxib sul metabolismo dei substrati del CYP2D6.

Inibizione del CYP2C19

Studi *in vitro* hanno dimostrato 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 ed imipramina sono esempi di medicinali metabolizzati dal citocromo CYP2C19.

Metotrexato

In pazienti con artrite reumatoide celecoxib non ha alterato in misura statisticamente significativa la farmacocinetica (clearance plasmatica o renale) del metotrexato (alle dosi utilizzate in questa patologia). Tuttavia, un adeguato monitoraggio della tossicità del metotrexato deve essere considerato in caso di associazione di questi due farmaci.

Litio

Nel volontario sano 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

Nel corso di uno studio di interazione, celecoxib non ha evidenziato alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica dei contraccettivi orali (1 mg noretisterone/35 mcg etinilestradiolo).

Glibenclamide/tolbutamide

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

Effetti di altri medicinali 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 al celecoxib, il trattamento concomitante con gli inibitori del CYP2C9, come il fluconazolo, può aumentare ulteriormente l'esposizione al celecoxib. Nei pazienti con accertata riduzione dell'attività metabolica per il 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 un dosaggio pari alla metà di quello raccomandato. L'uso concomitante di una dose singola di celecoxib 200 mg e di 200 mg/die 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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi negli animali (ratto e coniglio) hanno evidenziato una tossicità sulla funzione 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 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 il terzo trimestre di gravidanza.

Durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza, i FANS, incluso il celecoxib, possono causare disfunzioni renali fetali che possono provocare, nei casi gravi, una riduzione del volume del liquido amniotico o oligoidramnios. Questi effetti possono verificarsi subito dopo l'inizio della terapia e solitamente sono reversibili.

Celecoxib è controindicato in gravidanza e nelle donne in età fertile (vedere paragrafo 4.3 e 4.4). Se una donna entra in gravidanza nel corso del 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 DOC Generici devono evitare di guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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

- Reazioni avverse segnalate in pazienti affetti da osteoartrosi e artrite reumatoide, con incidenze maggiori di 0,01% e maggiori di quelle riportate per il placebo, nel corso di 12 studi clinici vs placebo e/o altro controllo attivo della durata massima di 12 settimane, con dosaggi giornalieri 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 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 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: *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 postmarketing, 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 ed organi	Frequenza delle reazioni avverse					
	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100 e <1/10)	Non comune (≥1/1000 e <1/100)	Raro (≥1/10.000 e <1/1000)	Molto raro (<1/10.000)	Frequenza non nota (non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		Sinusite, infezioni delle alte vie respiratorie, 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		Insonnia	Ansia, depressione, stanchezza	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	
Patologie dell'occhio			Visione offuscata, congiuntivite ⁴	Emorragia oculare ⁴	Occlusione delle arterie della retina ⁴ , occlusione delle vene della retina ⁴	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito, ipoacusia ¹			
Patologie cardiache		Infarto del miocardio ¹	Scompenso cardiaco, palpitazioni, tachicardia	Aritmia ⁴		
Patologie Vascolari	Ipertensione ¹ (inclusa ipertensione e aggravata)			Embolia polmonare ⁴ , vampate ⁴	Vasculite ⁴	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Rinite, tosse, dispnea ¹	Broncospasmo ⁴	Polmonite ⁴		
Patologie		Nausea ⁴	Stipsi, gastrite, stomatite,	Emorragia		

gastrointestinali		dolore addominale, diarrea, dispepsia, flatulenza, vomito ¹ , disfagia ¹	infiammazioni gastrointestinali (incluso peggioramento delle infiammazioni gastrointestinali), eruttazione	gastrointestinali ⁴ , ulcera duodenale, ulcera gastrica, ulcera esofagea, ulcera intestinale, ulcera del grande intestino, perforazione intestinale, esofagite, melena, pancreatite, colite ⁴		
Patologie epatobiliari			Alterata funzionalità epatica, aumento degli enzimi epatici (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		Rash, 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 da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) ⁴ , pustolosi esantematosa	

					acuta generalizzata (AGEP) ⁴ , dermatite bollosa ⁴	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia ⁴	Spasmi muscolari (crampi agli arti inferiori)		Miosite ⁴	
Patologie renali e urinarie			Aumento della creatinina ematica, aumento dell'urea ematica	Insufficienza renale acuta ⁴ , iponatriemia ⁴	Nefrite tubulo-interstiziale ⁴ , sindrome nefrotica ⁴ , glomerulonefrite a lesioni minime ⁴	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Disturbi mestruali ⁴		Infertilità femminile (fertilità femminile riotta) ³
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Malattia simil-influenzale, edema periferico/ritenzione di liquidi	Edema del volto, dolore toracico ⁴			
Lesioni, avvelenamento e condizioni procedurali		Lesione (lesione accidentale)				
<p>¹ Reazioni avverse 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 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.</p> <p>² Inoltre, le seguenti reazioni avverse <i>precedentemente non note</i> si sono verificate negli studi sulla prevenzione della poliposi, con soggetti trattati con 400 mg di celecoxib in 2 studi clinici della durata massima di 3 anni (studi APC ePreSAP): Comuni: angina pectoris, sindrome del colon irritabile, nefrolitiasi, aumento della creatininemia, ipertrofia prostatica benigna, incremento ponderale. Non comuni: infezione da helicobacter, herpes zoster, erisipela, broncopolmonite, labirintite, infezione gengivale, lipoma, mosche volanti nel vitreo, emorragia congiuntivale, trombosi venosa profonda, disfonia, emorragia emorroidale, movimenti intestinali frequenti, ulcere della bocca, dermatite allergica, ganglio, nicturia, emorragia vaginale, sensibilità al seno, frattura degli arti inferiori, incremento del sodio ematico.</p> <p>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.</p>						

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 (dichiarati) 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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati evidenziati casi clinici di sovradosaggio. Dosi singole fino a 1200 mg e dosi multiple fino a 1200 mg due volte al giorno sono state somministrate in volontari sani per 9 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 medicinale dato il suo elevato legame con le proteine plasmatiche.

5. PROPRIETA' 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 efficacia clinica (dose di 200-400 mg/die). A queste dosi non è stato osservato nel volontario sano un effetto inibitorio statisticamente significativo sulla COX-1 (misurato come inibizione *ex-vivo* 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. E' stato dimostrato che la COX-2 è l'isoforma dell'enzima 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: 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 nell'attività antiplastrinica tra alcuni FANS inibitori della COX-1 e gli inibitori selettivi della COX-2 può essere clinicamente significativa in 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 sul TxB_2 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 BID (3 volte il dosaggio massimo raccomandato), 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 fino a 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 fino a 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, somministrato in 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, celecoxib 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 che all'inizio dello studio non presentavano ulcerazioni (trattati a dosaggi di 50 - 400 mg due volte al giorno di celecoxib). Negli studi endoscopici a 12 settimane, celecoxib (100-800 mg/die) è stato associato ad un rischio significativamente inferiore di ulcere gastroduodenali rispetto a naproxene (1000 mg/die) ed ibuprofene (2400 mg/die). I dati non sono risultati significativi rispetto al diclofenac (150 mg/die). In due degli studi a 12 settimane la percentuale di pazienti con ulcerazione gastroduodenale endoscopicamente rilevata non è stata significativamente diversa rispetto al placebo e a celecoxib 200 mg due volte al giorno e 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 osteoartrosi e 2.200 pazienti con artrite reumatoide sono stati trattati con celecoxib 400 mg due volte al giorno (rispettivamente 4 volte e 2 volte i dosaggi raccomandati per l'osteoartrosi e l'artrite reumatoide), ibuprofene 800 mg tre volte al giorno o diclofenac 75 mg due volte al giorno (entrambi ai dosaggi terapeutici). Il 22 % dei pazienti arruolati assumeva contemporaneamente bassi dosaggi 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 bassi dosaggi 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 o sia senza l'uso di acido acetilsalicilico. In uno studio di sicurezza prospettico randomizzato di 24 settimane in pazienti di età ≥ 60 anni o che presentavano un'anamnesi di ulcere gastroduodenali (esclusi quelli che facevano uso di acido acetilsalicilico), le percentuali di pazienti con diminuzione dell'emoglobina (≥ 2 g/dl) e/o dell'ematocrito ($\geq 10\%$) di origine gastrointestinale accertata o presunta erano più basse nei pazienti trattati con celecoxib

200 mg due volte al giorno (N=2.238) rispetto ai pazienti trattati con diclofenac a rilascio prolungato 75 mg due volte al giorno più omeprazolo 20 mg una volta al giorno (N=2.246) (0,2% vs. 1,1% in caso di origine gastrointestinale accertata, p=0,004; 0,4% vs. 2,4% in caso di 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 riportato un aumento dose-correlato dell'endpoint combinato (aggiudicato) di morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus 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 dose di 400 mg due volte al giorno di celecoxib e di 2,8 (95% IC 1,1-7,2) con dose di 200 mg due volte al giorno di celecoxib. Le percentuali cumulative 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 cumulative 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 BID 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 pazienti) 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 circa 1 ora, risultando in una Tmax di circa 4 ore e provocando un aumento della biodisponibilità di circa il 20%.

In volontari sani adulti, l'esposizione totale sistemica (AUC) di celecoxib è stata equivalente tra la somministrazione di celecoxib mediante una capsula integra e la somministrazione di celecoxib svuotando il contenuto della capsula in salsa di mele. Dopo la somministrazione del contenuto della capsula in salsa di mele, non sono state evidenziate differenze significative di Cmax, Tmax o T1/2.

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.

Biotrasformazione

Celecoxib viene principalmente eliminato dopo metabolizzazione. Meno dell'1% della dose è escreta in forma immodificata nelle urine. La variabilità inter-soggetto nell'esposizione al celecoxib è di circa 10 volte. Celecoxib presenta un profilo farmacocinetico dose e tempo-indipendente nell'ambito dell'intervallo posologico terapeutico. Alle concentrazioni plasmatiche che corrispondono alle dosi terapeutiche il legame

con le proteine plasmatiche è pari a circa il 97 %. Il principio attivo non si lega in modo preferenziale agli eritrociti. 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. L'attività farmacologica viene esercitata dal principio attivo immodificato. I principali metaboliti trovati in circolo non hanno un'attività rilevabile sulla COX-1 o sulla COX-2.

Il metabolismo del 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 glicurocongiugato.

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 per il CYP2C9 sulla base della 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 del celecoxib tra i pazienti anziani di etnia afro-americana e quelli di etnia caucasica.

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

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

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

Eliminazione

Celecoxib viene principalmente eliminato con 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 un profilo farmacocinetico indipendente dalla dose e dal tempo nell'ambito dell'intervallo posologico terapeutico. 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

Dati di sicurezza non clinici non hanno mostrato particolari rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, mutagenicità o cancerogenicità, oltre a quelli segnalati nel paragrafo 4.4, 4.6 e 5.1 dell'RCP.

In conigli trattati, durante il periodo organogenetico, con celecoxib a dosi orali ≥ 150 mg/kg/giorno (approssimativamente 2 volte l'esposizione umana alla dose di 200 mg due volte al giorno, misurata dall' AUC_{0-24}) è stato registrato un aumento dell'incidenza di difetti del setto ventricolare, un evento raro, e malformazioni fetali come fusione delle costole, fusione delle sternebre e malformazioni delle sternebre. In ratti trattati, durante il periodo organogenetico, con celecoxib a dosi orali ≥ 30 mg/kg/giorno (approssimativamente 6 volte l'esposizione umana alla dose di 200 mg due volte al giorno, misurata dall' AUC_{0-24}) è stato registrato un aumento dose-dipendente di ernie diaframmatiche. Questi effetti sono prevedibili a seguito dell'inibizione della sintesi delle prostaglandine. Nei ratti l'esposizione a celecoxib durante le prime fasi dello sviluppo embrionale ha provocato perdite pre-impianto e post-impianto, e una riduzione della sopravvivenza embrio-fetale.

Celecoxib viene escreto nel latte di ratto. In studi peri-post natali effettuati sul ratto è stata osservata tossicità nei lattanti.

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

Capsule da 100 mg:

Contenuto della capsula:
lattosio monoidrato
sodio lauril solfato
povidone K-29/32
croscarmellosa sodica
magnesio stearato.

Involucro della capsula:
gelatina
sodio lauril solfato
titanio diossido E171
indigotina E132.

L'inchiostro contiene ossido di ferro nero.

Capsule da 200 mg:

Contenuto della capsula:
lattosio monoidrato
sodio lauril solfato
povidone K-29/32
croscarmellosa sodica
magnesio stearato.

Involucro della capsula:
gelatina
sodio lauril solfato
titanio diossido E171

ossido di ferro giallo E172.

L'inchiostro contiene ossido di ferro nero.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Capsule da 100 mg:

blister PVC-PVDC/Alluminio

confezioni da 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100 capsule.

Capsule da 200 mg:

blister PVC-PVDC/Alluminio

confezioni da 6, 10, 20, 30, 50, 60, 100 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l.

Via Turati 40 – 20121 Milano

Italia

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

AIC n. 041938010 – 100 mg capsule rigide - 10 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 041938022 - 100 mg capsule rigide - 20 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 041938034 - 100 mg capsule rigide - 30 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 041938046 - 100 mg capsule rigide - 40 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 041938059 - 100 mg capsule rigide - 50 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 041938061 - 100 mg capsule rigide - 60 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 041938073 - 100 mg capsule rigide - 100 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 041938150 - 200 mg capsule rigide - 6 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 041938162 - 200 mg capsule rigide - 10 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 041938174 - 200 mg capsule rigide - 20 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 041938186 - 200 mg capsule rigide - 30 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 041938198 - 200 mg capsule rigide - 50 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 041938200 - 200 mg capsule rigide - 60 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 041938212 - 200 mg capsule rigide - 100 capsule in blister PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Dicembre 2013.

Data del rinnovo più recente: Dicembre 2017.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco