

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Celecoxib Sandoz 100 mg capsule rigide

Celecoxib Sandoz 200 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di celecoxib.

Eccipiente con effetti noti:

ogni capsula rigida contiene 23.56 mg lattosio (monoidrato).

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di celecoxib.

Eccipiente con effetti noti:

ogni capsula rigida contiene 47.12 mg lattosio (monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

100 mg capsula rigida

Capsula di gelatina rigida, bianco opaco. La capsula è contrassegnata da una banda blu con scritta bianca "C9OX-100".

200 mg capsula rigida

Capsula di gelatina rigida, bianco opaco. La capsula è contrassegnata da una banda gialla con scritta bianca "C9OX-200"

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Celecoxib Sandoz è indicato negli adulti per il trattamento sintomatico

- dell'osteoartrosi,
- dell'artrite reumatoide
- della spondilite anchilosante.

La decisione di prescrivere un inibitore selettivo della cicloossigenasi-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 di trattamento e la risposta alla terapia devono essere rivalutati periodicamente, specialmente nei pazienti con osteoartrosi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.8 e 5.1).

Osteoartrosi:

la dose giornaliera raccomandata è di 200 mg una volta al giorno o in due dosi separate. In pazienti in cui il sollievo dei sintomi non si è dimostrato sufficiente, una dose 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 separate. 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 separate. In pazienti in cui il sollievo dei sintomi non si è dimostrato sufficiente, una dose da 400 mg una volta al giorno o in due dosi separate 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 fino 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).

Popolazione pediatrica

L'uso di celecoxib non è indicato nei bambini.

Metabolizzatori lenti 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 reazioni avverse dose dipendenti aumenta in questi pazienti. In questi casi si deve considerare di dimezzare la dose minima raccomandata (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

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

Danno renale

L'esperienza clinica in pazienti con danno renale lieve o moderato 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.

Per i pazienti che hanno difficoltà a deglutire le capsule, il contenuto di una capsula di celecoxib può essere aggiunto al succo di mela, pappa di riso, yogurt o banana schiacciata. Per fare ciò, l'intero contenuto della capsula deve essere accuratamente svuotato su un cucchiaino raso di succo di mela fresco o a temperatura ambiente, pappa di riso, yogurt o banana schiacciata e deve essere ingerito immediatamente con 240 ml di acqua. Il contenuto della capsula versato su succo di mela, pappa di riso o yogurt è stabile per un massimo di 6 ore in condizioni refrigerate (2 e 8 ° C). Il contenuto della capsula versato su pure di banana non deve essere conservato in condizioni refrigerate e dovrebbe essere ingerito immediatamente.

4.3 Controindicazioni

-. Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (elencati al paragrafo 6.1).

- Ipersensibilità nota alle sulfonamidi.
- Ulcera peptica attiva o sanguinamento gastrointestinale (GI).
- Soggetti nei quali si sono verificati accessi asmatici, rinite acuta, polipi nasali, edema angioneurotico, orticaria o reazioni di tipo allergico dopo l'assunzione di acido acetilsalicilico o di altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) inclusi gli inibitori della ciclo-ossigenasi-2 (COX-2).
- Donne in gravidanza e donne in età fertile che non fanno uso di adeguate misure contraccettive (vedere paragrafo 4.6). Celecoxib ha mostrato la capacità di causare malformazioni nelle due specie animali studiate (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 insufficienza epatica (albumina sierica < 25 g/l o punteggio Child-Pugh \geq 10).
- Pazienti con clearance stimata della creatinina renale <30 ml/min.
- Infiammazione cronica 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 e inferiore (perforazioni, ulcere o sanguinamenti), alcune delle quali risultanti 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 glucocorticoidi, pazienti che assumono alcol, 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 reazioni avverse 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 più 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 con 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 la dose 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. I FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2, sono stati associati ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari e trombotici quando presi a lungo termine. Non è stata determinata l'esatta

entità del rischio associato ad una singola dose, nè l'esatta durata della terapia associata ad un aumento del 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, 4.3, 4.8 e 5.1).

I pazienti con fattori di rischio significativi per eventi cardiovascolari (ad esempio 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 principi attivi 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 preesistente 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 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 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 peggioramento delle condizioni cliniche del paziente in 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 medicinali 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 (inclusi 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 medicinali 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 trattamento concomitante con warfarin sono stati segnalati gravi episodi di sanguinamento, alcuni dei quali fatali. E' stato segnalato un incremento del tempo di protrombina (INR) con la terapia concomitante. Pertanto, questo deve essere attentamente monitorato nei pazienti che assumono anticoagulanti orali come 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 i FANS può aumentare il rischio di sanguinamento.

Si raccomanda cautela in caso di somministrazione contemporanea di celecoxib e warfarin o altri anticoagulanti orali, tra cui i nuovi anticoagulanti (ad esempio apixaban, dabigatran e rivaroxaban).

Eccipienti

Le capsule di Celecoxib Sandoz 100 mg e 200 mg contengono lattosio (vedere paragrafo 2). 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.

Celecoxib Sandoz contiene meno di 1mmol di sodio (23 mg) per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Anticoagulanti

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.

FANS o glucocorticoidi

L'uso concomitante di celecoxib e un FANS non-acido acetilsalicilico o un glucocorticoide può aumentare il rischio di complicazioni gastrointestinali superiori ed inferiori (vedere paragrafo 4.4).

Antipertensivi

I FANS possono ridurre l'effetto dei medicinali e degli antipertensivi compresi gli 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 esempio pazienti disidratati, pazienti in cura con diuretici o anziani) quando gli ACE-inibitori o gli

antagonisti dei recettori dell'angiotensina II e/o i diuretici vengono associati insieme 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 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 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 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 principi attivi che interagiscono con questo enzima possono aumentare in caso di somministrazione contemporanea di celecoxib. Gli antidepressivi (triciclici e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs)), i neurolettici, gli antiaritmici, ecc. costituiscono un esempio di farmaci che vengono metabolizzati dal citocromo CYP2D6. Può essere necessario ridurre la dose determinata individualmente dei substrati del citocromo CYP2D6, quando viene iniziato il trattamento con celecoxib, o aumentare quando viene interrotto.

La somministrazione concomitante di celecoxib 200 mg due volte al giorno ha provocato un aumento di 2,6 volte e 1,5 volte delle concentrazioni plasmatiche del destrometorfano e metoprololo (substrati del CYP2D6), rispettivamente. Questi aumenti sono dovuti all'inibizione del substarto del citocromo CYP2D6 da parte di celecoxib.

Inibizione del CYP2C9

Studi *in vitro* hanno dimostrato che celecoxib possiede un certo potenziale di inibizione nei confronti del metabolismo catalizzato dal citocromo CYP2C9. La rilevanza clinica di tale fenomeno, rilevato *in vitro*, non è nota. Diazepam, citalopram ed imipramina sono esempi di farmaci metabolizzati dal citocromo CYP2C9.

Metotressato

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

Litio

La co-somministrazione di celecoxib 200 mg due volte al giorno e di litio 450 mg due volte al giorno in volontari sani 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 di 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 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 del CYP2C9 e induttori

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.

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 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 nell'uomo derivante dalla somministrazione durante la gravidanza è sconosciuto, ma non può essere escluso. Analogamente ad altri principi attivi 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 terzo trimestre di gravidanza, i FANS incluso celecoxib possono causare disfunzione renale fetale che può risultare in una riduzione del volume di liquido amniotico o ad oligodramnios in gravi casi. Alcuni effetti possono verificarsi poco dopo l'inizio della terapia e sono generalmente reversibili.

Celecoxib Sandoz è controindicato in donne in gravidanza o che possono rimanere incinte (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). In caso di gravidanza nel corso del trattamento, celecoxib deve essere interrotto.

Allattamento

Celecoxib viene escreto nel latte di ratti 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. Celecoxib Sandoz è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

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 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 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 controllati con 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 osteoartrosi e artrite reumatoide 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 di 3 anni sulla prevenzione della poliposi (prevenzione dell'Adenoma con Celecoxib [APC] e prevenzione dei polipi adenomatosi coloretali sporadici [PreSAP]; vedere paragrafo 5.1 "Sicurezza cardiovascolare – studi a lungo termine su pazienti con polipi adenomatosi sporadici").
- Reazioni avverse risultanti dalla sorveglianza 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 metaanalisi cumulativa dell'insieme degli studi, che rappresentano l'esposizione in 38.102 pazienti.

Tabella 1. Reazioni avverse negli studi con Celecoxib e nella sorveglianza post-marketing (Terminologia MedDRA)^{1, 2, 3}

Classificazi one per sistemi e organi	Molto Comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$ e < 1/10)	Non Comune ($\geq 1/1000$ e <1/100)	Raro ($\geq 1/10.000$ e <1/1000)	Molto raro ($< 1/10000$)	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		Sinusite, infezioni delle alte vie respiratorie , faringiti, infezioni delle vie urinarie				

Classificazione per sistemi e organi	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 (<1/10000)	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoi etico			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, stanchezza	Stato confusionale, allucinazioni ⁴		
Patologie del sistema nervoso		Capogiri, ipertonia, cefalea ⁴	Infarto cerebrale ¹ , parestesia, sonnolenza	Atassia, Alterazioni del gusto	Emorragia intracranica (inclusa emorragia fatale intracranica) ⁴ , meningite asettica ⁴ , epilessia (inclusa epilessia aggravata) ⁴ , ageusia ⁴ , anosmia ⁴	
Patologie dell'occhio			Visione offuscata, congiuntivite ⁴	Emorragia oculare ⁴	Occlusione dell'arteria della retina ⁴ , occlusione della vena della retina ⁴	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito, ipoacusia ¹			
Patologie cardiache		Infarto del miocardio ¹	Scompenso cardiaco, palpitazioni, tachicardia	Aritmia ⁴		

Classificazione per sistemi e organi	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 (<1/10000)	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie Vascolari	Ipertensione ¹ (inclusa ipertensione aggravata)			Embolia polmonare ⁴ , vampate ⁴	Vasculite ⁴	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Rinite, tosse, dispnea ¹	Broncospasmo ⁴	Polmonite ⁴		
Patologie gastrointestinali		Nausea ⁴ , Dolore addominale, diarrea, dispepsia, flatulenza, vomito ¹ , disfagia ¹	Stipsi, gastrite, stomatite, infiammazioni gastrointestinali (incluso peggioramento dell'infiammazione gastrointestinale), eruttazione	Emorragia gastrointestinale ⁴ , Ulcerazioni duodenali, gastriche, esofagee, intestinali e del colon, 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 richiede trapianto del fegato), epatite fulminante ⁴ (talvolta con esito fatale), necrosi epatica ⁴ , colsestasi ⁴ , epatite colestatica ⁴ , ittero ⁴	

Classificazione per sistemi e organi	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 (<1/10000)	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
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 al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) ⁴ , Pustolosi acuta generalizzata e esantematica (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 plasmatica, Aumento dell'azotemia	Insufficienza renale acuta ⁴ , iponatriemia ⁴	Nefrite tubulointerstiziale ⁴ , Sindrome nefrotica ⁴ , Glomerulonefrite a lesione minima ⁴	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Disturbi mestruali ⁴		Infertilità femminile (fertilità femminile ridotta) ³

Classificazione per sistemi e organi	Molto Comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)	Non Comune ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$)	Molto raro ($< 1/10000$)	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Sintomi influenzali, edema periferico, ritenzione di liquidi	Edema del volto, dolore toracico ⁴			
Lesioni, avvelenamento o 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 su osteoartrosi e artrite reumatoide.</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 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 del colon irritabile, nefrolitiasi, aumento della creatinemia, ipertrofia prostatica benigna, incremento ponderale. Non comuni: infezione da helicobacter, herpes zoster, erisipela, broncopneumonia, labirintite, infezione gengivale, lipoma, mosche volanti, emorragia congiuntivale, trombosi venosa profonda, disfonia, emorragia emorroidale, movimenti intestinali frequenti, ulcere della bocca, dermatite allergica, ganglio, nocturia, 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> <p>⁴ Le frequenze sono basate su una meta-analisi cumulativa dell'insieme degli studi, che rappresentano l'esposizione in 38.102 pazienti.</p>						

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

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati evidenziati casi 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 principio attivo dato il suo elevato legame con le proteine plasmatiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antinfiammatori e antireumatici, Coxib
Codice ATC M01AH01

Meccanismo d'azione

Celecoxib è un inibitore selettivo della ciclo-ossigenasi-2 (COX-2), efficace per via orale, quando somministrato alla dose di efficacia clinica (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. È 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 prostanoidi 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 selettivi 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 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 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 (OA), nell'artrite reumatoide (AR) e nella spondilite anchilosante. Celecoxib è stato valutato nel trattamento dell'infiammazione e del dolore nell'osteoartrosi del ginocchio e dell'anca in circa 4.200 pazienti arruolati in studi clinici fino a 12 settimane, controllati con 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 nell'arco delle 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 con 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 (dosaggio di celecoxib 50 - 400 mg due volte al giorno) che all'inizio dello studio non presentavano ulcerazioni. Negli studi endoscopici a 12 settimane celecoxib (100-800 mg/die) è stato associato ad un rischio significativamente inferiore di ulcere gastroduodenali rispetto a naprossene (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'osteartrosi 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 è rimasta inalterata sia con o 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 BID (N=2238) rispetto ai pazienti trattati con diclofenac a rilascio prolungato 75 mg due volte al giorno più omeprazolo 20 mg una volta al giorno (N=2246) (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 BID 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 Antiinflammatory 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 di celecoxib a stomaco pieno (pasto ricco di grassi) ritarda l'assorbimento di circa 1 ora come conseguenza di una T_{max} di circa 4 ore e aumenta la biodisponibilità di circa il 20%.

In volontari adulti sani, l'esposizione sistemica complessiva (AUC) di celecoxib è risultata equivalente quando celecoxib è stato somministrato come capsula integra o il contenuto della capsula è stato spruzzato sul succo di mele. Non ci sono state alterazioni significative nella C_{max} , T_{max} o $T_{1/2}$ dopo la somministrazione del contenuto della capsula in succo 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 principio attivo non si lega in modo preferenziale agli eritrociti.

Biotrasformazione

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 glicuroconiugato.

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 in 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 quasi raddoppiata 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 del farmaco non è stata studiata in pazienti con compromissione della funzionalità renale ma è improbabile che questa possa subire variazioni significative in questa popolazione. Si raccomanda pertanto cautela nel trattare pazienti con compromissione della funzionalità renale. L'impiego di celecoxib in pazienti con grave compromissione 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

Sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, mutagenicità o carcinogenicità, al di là di quelli affrontati nei paragrafi 4.4, 4.6 e 5.1, i dati di sicurezza non clinici non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo.

Celecoxib a dosi orali ≥ 150 mg/kg/giorno (circa 2 volte l'esposizione umana a 200 mg due volte al giorno, come misurato da AUC_{0-24}), ha causato un aumento della incidenza di difetti del setto ventricolare, un evento raro, e alterazioni fetali, come ad esempio le costole fuse, sterno fuso e deforme quando i conigli sono stati trattati durante l'organogenesi. Un aumento dose-dipendente in ernia diaframmatica è stata osservata quando i ratti sono stati trattati con celecoxib a dosi orali ≥ 30 mg/kg/die (circa 6 volte l'esposizione umana in base alla AUC_{0-24} a 200 mg due volte al giorno) durante tutta l'organogenesi. Questi effetti sono attesi dopo l'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 ha ridotto la sopravvivenza embrio/fetale.

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

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

Granulato

Lattosio monoidrato
Povidone (E1201)
Croscarmellosa sodica (E468)
Sodio laurilsolfato (E487)
Magnesio stearato (E572)

Capsula

Gelatina (E441)
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)

100 mg capsula rigida

Inchiostro da stampa:

Gommalacca (E904)
Glicole propilenico (E1520)
Soluzione di ammonio forte (E 527)
Indigotina FD & C Blu Aluminum Lake (E132)

200 mg capsula rigida

Inchiostro da stampa

Gommalacca (E904)
Glicole propilenico (E1520)
Soluzione di ammonio forte (E 527)
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le capsule rigide sono confezionate in blister di ALU/PVC e inserite in una scatola
Blister 1, 20, 30, 40 60 capsule rigide

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

Sandoz S.p.A.
L.go U. Boccioni 1
21040 Origgio (VA)

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

AIC n. 042328017 – 100 MG CAPSULE RIGIDE 1 CAPSULA IN BLISTER PVC/AL
AIC n. 042328029 – 100 MG CAPSULE RIGIDE 20 CAPSULA IN BLISTER PVC/AL
AIC n. 042328031 – 100 MG CAPSULE RIGIDE 30 CAPSULA IN BLISTER PVC/AL
AIC n. 042328043 – 100 MG CAPSULE RIGIDE 40 CAPSULA IN BLISTER PVC/AL
AIC n. 042328056 – 100 MG CAPSULE RIGIDE 60 CAPSULA IN BLISTER PVC/AL
AIC n. 042328070 – 200 MG CAPSULE RIGIDE 1 CAPSULA IN BLISTER PVC/AL
AIC n. 042328082 – 200 MG CAPSULE RIGIDE 20 CAPSULA IN BLISTER PVC/AL
AIC n. 042328094 – 200 MG CAPSULE RIGIDE 30 CAPSULA IN BLISTER PVC/AL
AIC n. 042328106 – 200 MG CAPSULE RIGIDE 40 CAPSULA IN BLISTER PVC/AL
AIC n. 042328118 – 200 MG CAPSULE RIGIDE 60 CAPSULA IN BLISTER PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31/10/2014

Data dell'ultimo rinnovo: 18/12/2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO