

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Celecoxib Krka 100 mg capsule rigide

Celecoxib Krka 200 mg capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di Celecoxib

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di Celecoxib

Eccipiente con effetto noto:

	100 mg capsule rigide	200 mg capsule rigide
lattosio (anidro)	24 mg	47 mg

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

100 mg: ogni capsula ha un corpo e un cappuccio bianchi, della lunghezza di 15,4 millimetri - 16,2 millimetri; le capsule contengono granuli bianchi o quasi bianchi.

200 mg: ogni capsula ha un corpo e un cappuccio giallo-brunastri, della lunghezza di 18,9 millimetri - 19,7 millimetri, le capsule contengono granuli bianchi o quasi bianchi.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico dell' osteoartrosi, dell'artrite reumatoide e della spondilite anchilosante.

Celecoxib Krka è indicato negli adulti.

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Poiché i rischi cardiovascolari di celecoxib possono aumentare con il dosaggio e la durata dell'esposizione, dovrebbe essere usato per una periodo più breve possibile e con la più bassa dose efficace giornaliera. Le necessità del paziente di trattamento sintomatico 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 raccomandata abituale giornaliera è di **200 mg una volta al giorno o in due dosi separate**. In alcuni pazienti, con insufficiente sollievo dai sintomi, **un aumento della dose di 200 mg** due volte al giorno può aumentare l'efficacia. In assenza di un aumento di beneficio terapeutico dopo due settimane, vanno considerate altre opzioni terapeutiche.

*Artrite reumatoide*: la dose giornaliera iniziale raccomandata è di **200 mg in due dosi separate**. La dose può, se necessario, essere successivamente **aumentata a 200 mg due volte al giorno**. In assenza di un aumento di beneficio terapeutico dopo due settimane, devono essere considerate altre opzioni terapeutiche.

*Spondilite anchilosante*: la dose giornaliera raccomandata è di **200 mg una volta al giorno o in due dosi separate**. In alcuni pazienti, con insufficiente miglioramento dei sintomi, **un aumento della dose a 400 mg una volta al giorno** o in due dosi separate può aumentare l'efficacia. In assenza di un aumento di beneficio terapeutico dopo due settimane, devono essere considerate altre opzioni terapeutiche.

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

*Pazienti anziani (> 65 anni)*: come nei giovani adulti devono essere utilizzati inizialmente 200 mg al giorno. La dose può, se necessario, essere successivamente aumentata a 200 mg due volte al giorno. Particolare cautela deve essere usata nei pazienti anziani con un peso corporeo inferiore a 50 kg (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

*Pazienti con insufficienza epatica*: nei pazienti con moderata insufficienza epatica con albumina sierica compresa tra 25-35 g /l, il trattamento deve essere iniziato con metà della dose raccomandata. L'esperienza in questi pazienti è limitata ai pazienti cirrotici (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

*Pazienti con insufficienza renale*: l'esperienza con celecoxib in pazienti con insufficienza renale lieve o moderata è limitata e pertanto questi pazienti devono essere trattati con cautela (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

*Popolazione pediatrica*: Celecoxib non è indicato per l'uso nei bambini.

*CYP2C9 metabolizzatori lenti*: ai pazienti nei quali è noto o si sospetta siano metabolizzatori lenti CYP2C9 sulla base di genotipizzazione o precedente storia/esperienza con altri substrati del CYP2C9, celecoxib deve essere somministrato con cautela, in quanto il rischio di effetti avversi dose-dipendenti è aumentato. Si Consideri di ridurre la dose a metà della dose minima raccomandata (vedere paragrafo 5.2).

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Le capsule devono essere deglutite intere con un bicchiere d'acqua.

Celecoxib Krka 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 nota alle sulfonamidi.

Ulcera peptica attiva o sanguinamento gastrointestinale (GI).

In pazienti che hanno l'asma, rinite acuta, polipi nasali, edema angioneurotico, orticaria o altre reazioni di tipo allergico dopo l'assunzione di acido acetilsalicilico o FANS inclusi COX-2 (inibitori della cicloossigenasi-2).

In gravidanza e nelle donne in età fertile a meno che non si utilizzi un metodo contraccettivo efficace (vedere paragrafo 4.5). Celecoxib ha dimostrato di provocare malformazioni nelle due specie animali studiate (vedere paragrafi 4.6 e 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo in gravidanza è sconosciuto, ma non può essere escluso.

L'allattamento al seno (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

Grave insufficienza epatica (albumina sierica < 25 g/l o punteggio Child-Pugh  $\geq 10$ ).

Clearance stimata della creatinina renale <30 ml/min.

Infiammazione cronica dell'intestino.

Insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II-IV).

Cardiopatía ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale accertate.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Complicazioni del tratto gastrointestinale superiore [perforazioni, ulcere o sanguinamenti (SUP)], alcune delle quali ad esito fatale, si sono verificati in pazienti trattati con celecoxib. Si consiglia cautela nel trattamento di pazienti più a rischio di sviluppare complicazioni gastrointestinali con i FANS: gli anziani, i pazienti che usano qualsiasi altro FANS o acido acetilsalicilico in concomitanza o pazienti con una storia di patologie gastrointestinali, quali ulcere e sanguinamento gastrointestinale.

Vi è un ulteriore aumento del rischio di eventi avversi gastrointestinali (ulcerazione gastrointestinale o altre complicazioni gastrointestinali), quando celecoxib viene assunto insieme all'acido acetilsalicilico (anche a basse dosi).

Una differenza significativa nella sicurezza gastrointestinale tra inibitori selettivi della COX-2 + acido acetilsalicilico e FANS + acido acetilsalicilico non è stata dimostrata in studi clinici a lungo termine (vedere paragrafo 5.1).

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

Aumento del numero di eventi cardiovascolari gravi, principalmente infarto del miocardio, è stato trovato in uno studio controllato con placebo a lungo termine in soggetti con polipi adenomatosi sporadici trattati con celecoxib a dosi di 200 mg BID e 400 mg BID rispetto al placebo (vedere paragrafo 5.1).

Poiché i rischi cardiovascolari di celecoxib possono aumentare con il dosaggio e la durata dell'esposizione, dovrebbe essere usata la durata più breve possibile e la più bassa dose efficace giornaliera. La necessità del paziente nel 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 (per esempio ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo di sigaretta) devono essere trattati con celecoxib solo dopo attenta valutazione (vedere paragrafo 5.1).

Gli inibitori selettivi delle COX-2 non sono un sostituto dell'acido acetilsalicilico per la profilassi delle patologie cardiovascolari tromboemboliche a causa della loro mancanza di effetti antiplastrinici. Pertanto, la terapia antiplastrinica non deve essere interrotta (vedere paragrafo 5.1).

Come per gli altri farmaci noti per inibire la sintesi delle prostaglandine, ritenzione idrica ed edema sono stati osservati in pazienti trattati con celecoxib. Pertanto, celecoxib deve essere usato con cautela nei pazienti con storia di insufficienza cardiaca, disfunzione ventricolare sinistra o ipertensione e nei pazienti con edema preesistente per qualsiasi altra ragione, dal momento che l'inibizione delle prostaglandine può determinare un deterioramento della funzionalità renale e ritenzione di liquidi. Cautela è necessaria anche nei pazienti che assumono diuretici o che sono a rischio di ipovolemia.

Come con tutti i FANS, celecoxib può portare alla comparsa di nuova ipertensione o peggioramento dell'ipertensione pre-esistente, ciascuno dei quali può contribuire alla maggiore incidenza di eventi cardiovascolari. Pertanto, la pressione arteriosa deve essere attentamente monitorata durante l'inizio della terapia con celecoxib e durante tutto il corso della terapia.

Funzione renale o epatica compromesse e disfunzione cardiaca sono più probabili soprattutto negli anziani e quindi dovrebbero essere mantenuta una supervisione clinicamente appropriata.

I FANS, incluso celecoxib, possono causare tossicità renale. Studi clinici con celecoxib hanno dimostrato effetti renali simili a quelli osservati con i FANS di confronto. I pazienti a maggior rischio di tossicità renale sono quelli con insufficienza renale, insufficienza cardiaca, disfunzione epatica, quelli che assumono 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.

Alcuni casi di gravi reazioni epatiche, compresa l'epatite fulminante (alcuni con esito fatale), necrosi epatica e insufficienza epatica (alcuni con esito fatale o che richiedono il trapianto di fegato), sono stati riportati con celecoxib. 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.

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

Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, tra cui dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, 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 prime fasi del ciclo di terapia: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi nelle fasi iniziali del trattamento. Gravi reazioni di ipersensibilità (inclusa anafilassi, angioedema e rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS, o sindrome da ipersensibilità)) sono stati riportati in pazienti trattati con celecoxib (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con una storia di allergia alle sulfonamidi o altre allergie da farmaci possono essere a maggior rischio di reazioni cutanee gravi o reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.3). Celecoxib deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Celecoxib può mascherare la febbre ed altri segni di infiammazione.

In pazienti in concomitante trattamento con warfarin, si sono verificati gravi episodi di sanguinamento. Si deve usare cautela quando si associa celecoxib e warfarin ed altri anticoagulanti orali (vedere paragrafo 4.5).

Celecoxib Krka contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

##### *Interazioni farmacodinamiche*

L'attività anticoagulante deve essere monitorata in particolare nei primi giorni dopo l'inizio o la modifica della dose di celecoxib nei pazienti trattati con warfarin o altri anticoagulanti in quanto questi pazienti hanno un aumentato rischio di complicanze emorragiche. Pertanto, i pazienti in trattamento con anticoagulanti orali devono essere attentamente monitorati per il tempo di protrombina INR, soprattutto nei primi giorni, quando si inizia la terapia con celecoxib o quando il dosaggio di celecoxib viene modificato (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti trattati con celecoxib e warfarin eventi di sanguinamento in associazione al prolungamento del tempo di protrombina sono stati riferiti prevalentemente nei soggetti anziani, alcuni dei quali fatali.

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e degli antipertensivi. Analogamente ai FANS, il rischio di insufficienza renale acuta, che di solito è reversibile, può aumentare in alcuni pazienti con funzione renale compromessa (come pazienti disidratati, i pazienti in trattamento con diuretici o pazienti anziani) quando gli ACE inibitori o gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono associati con i FANS, incluso celecoxib (vedere paragrafo 4.4). Pertanto, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere considerato il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e quindi periodicamente.

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 BID 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 BID, il 48% è stato considerato non rispondente al lisinopril alla visita clinica finale (pazienti che presentavano una pressione arteriosa diastolica > 90 mmHg o 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.

E' ipotizzabile che la co-somministrazione di FANS e ciclosporina o tacrolimus possa aumentare l'effetto nefrotossico di ciclosporina e tacrolimus. La funzionalità renale deve essere monitorata quando il celecoxib viene somministrato insieme ad uno di questi farmaci.

Celecoxib può essere utilizzato con acido acetilsalicilico a basso dosaggio, 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 farmaci*

Celecoxib è un inibitore del citocromo CYP2D6. Durante il trattamento con celecoxib, le concentrazioni plasmatiche del destrometorfano, substrato del citocromo CYP2D6, sono aumentate del 136%. Le concentrazioni plasmatiche dei farmaci che sono substrati di questo enzima possono aumentare in caso somministrazione contemporanea di celecoxib. Esempi di farmaci metabolizzati dal CYP2D6 sono gli antidepressivi (triciclici e SSRI), neurolettici, farmaci antiaritmici, ecc. La dose determinata individualmente di tali farmaci, substrati del citocromo CYP2D6, può richiedere una riduzione quando si inizia il trattamento con celecoxib, o un aumento quando viene interrotto.

*Studi in vitro* hanno dimostrato che celecoxib possiede un certo potenziale di inibizione nei confronti del metabolismo catalizzato dal citocromo CYP2C19. Il significato clinico di tale fenomeno, rilevato in vitro, non è noto. Diazepam, citalopram ed imipramina sono esempi di farmaci metabolizzati dal citocromo CYP2C19.

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

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

Nei pazienti con artrite reumatoide celecoxib non ha avuto effetti statisticamente significativi sulla farmacocinetica (clearance plasmatica o renale) del metotressato (alle dosi utilizzate questa patologia). Tuttavia, un adeguato monitoraggio per la tossicità da metotressato deve essere considerato quando si associano questi due farmaci.

In soggetti sani la somministrazione contemporanea di celecoxib 200 mg due volte al giorno con 450 mg due volte al giorno di litio ha determinato un incremento medio della C<sub>max</sub> del 16% e dell'AUC del 18 % del litio. Pertanto, i pazienti in terapia con litio devono essere strettamente monitorati quando il celecoxib viene iniziato o sospeso.

#### *Effetti di altri farmaci su celecoxib*

In individui che sono metabolizzatori lenti del CYP2C9 e dimostrano un aumento dell'esposizione sistemica al celecoxib, il trattamento concomitante con gli inibitori del CYP2C9 può causare ulteriori aumenti dell'esposizione celecoxib. Tali associazioni devono essere evitate nei noti metabolizzatori lenti del CYP2C9 (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Poiché celecoxib viene metabolizzato principalmente dal citocromo CYP2C9 deve essere utilizzato a metà della dose raccomandata nei pazienti trattati con fluconazolo. L'uso concomitante di 200 mg in dose singola di celecoxib e 200 mg una volta al giorno di fluconazolo, un potente inibitore del CYP2C9, ha causato un aumento medio della C<sub>max</sub> di celecoxib del 60% e dell'AUC del 130 %. L'uso concomitante di induttori del CYP2C9 quali rifampicina, carbamazepina e barbiturici può ridurre le concentrazioni plasmatiche di celecoxib .

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici relativi all'impiego di celecoxib in gravidanza. Studi negli animali (ratto e coniglio) hanno evidenziato una tossicità sulla funzione riproduttiva, incluse malformazioni (vedere paragrafi 4.3 e 5.3). Il rischio potenziale derivante dalla somministrazione durante la gravidanza non è noto, 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. Celecoxib è controindicato in caso di gravidanza accertata o possibile (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). In caso di 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.

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

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

- Reazioni avverse riportate in pazienti con osteoartrosi e pazienti affetti da artrite reumatoide con incidenza superiore allo 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 a dosi giornaliere di 100 mg di celecoxib fino a 800 mg . In altri studi condotti con FANS non selettivi come farmaci di confronto, circa 7400 pazienti affetti da artrite sono stati trattati con celecoxib a dosi giornaliere fino a 800 mg, di cui circa 2.300 pazienti trattati per 1 anno o più. Le reazioni avverse osservate con celecoxib in questi ulteriori studi sono state in linea con quelle di pazienti con osteoartrosi e artrite reumatoide elencate nella Tabella.
- Reazioni avverse riportate con incidenza superiore al placebo per i 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 APC e PreSAP; vedere paragrafo 5.1, Proprietà

farmacodinamiche: sicurezza cardiovascolare- Studi a lungo termine su pazienti con polipi adenomatosi sporadici).

- Reazioni avverse risultanti dalla farmacovigilanza post-marketing segnalate spontaneamente in un arco di tempo in cui si stima siano stati trattati con celecoxib (con diverse dosi, durate e indicazioni) oltre 70 milioni di pazienti. Poiché non tutte le reazioni avverse da farmaco vengono segnalate al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e incluse nel database di farmacovigilanza, non è possibile determinare con attendibilità le frequenze di queste reazioni.

La seguente tabella riassume le reazioni avverse al farmaco a base di celecoxib divisi in gruppi secondo la terminologia MedDRA insieme con la loro frequenza:

- Molto comune ( $\geq 1/10$ )
- Comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
- Non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )
- Raro (da  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ )
- Molto rari ( $< 1/10000$ )
- Non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

**Tabella 1. Reazioni avverse negli Studi clinici con Celecoxib e nella Farmacovigilanza post-marketing (Terminologia MedDRA)<sup>1,2</sup>**

	Molto Comune	Comune	Non Comune	Raro	Frequenza non nota (Esperienza post-marketing) <sup>3</sup>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		Sinusite, infezioni delle alte vie respiratorie, infezioni delle vie urinarie			
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			Anemia	Leucopenia, trombocitopenia	Pancitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>		Peggioramento delle allergie			Reazioni allergiche gravi, shock anafilattico, anafilassi
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			Iperkaliemia		
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Insonnia	Ansia, depressione, stanchezza	Confusione	Allucinazioni
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Capogiri, ipertonia	Parestesia, sonnolenza, infarto cerebrale <sup>1</sup>	Atassia, alterazioni del gusto	Cefalea, epilessia aggravata, meningite asettica, ageusia, anosmia, emorragia intracranica fatale
<b>Patologie dell'occhio</b>		Visione offuscata			Congiuntivite, emorragia

					oculare, occlusione delle arterie o delle vene della retina
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			Tinnito, ipoacusia <sup>1</sup>		
<b>Patologie cardiache</b>		Infarto del miocardio <sup>1</sup>	Scompenso cardiaco, palpitazioni, tachicardia		Aritmia
<b>Patologie vascolari</b>	Ipertensione <sup>1</sup>		Ipertensione aggravata		Vampate, vasculite, embolia polmonare
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Faringite, rinite, tosse, dispnea <sup>1</sup>			Broncospasmo
<b>Patologie gastrointestinali</b>		Dolore addominale, diarrea, dispepsia, flatulenza, vomito <sup>1</sup> disfagia <sup>1</sup>	Stipsi, eruttazione, gastrite, stomatite, peggioramento delle infiammazioni gastrointestinali	Ulcerazioni duodenali, gastriche, esofagee, intestinali e del colon; perforazione intestinale; esofagite, melena; pancreatite	Nausea, emorragia gastrointestinale, colite/colite aggravata
<b>Patologie epatobiliari</b>			Alterata funzionalità epatica, aumento di SGOT e SGPT	Aumento degli enzimi epatici	Insufficienza epatica (talvolta fatale o che ha richiesto trapianto del fegato), epatite fulminante (talvolta con esito fatale), necrosi epatica, epatite, ittero
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Rash, prurito	Orticaria	Alopecia, fotosensibilità	Ecchimosi, eruzioni bollose, dermatite esfoliativa, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson,, rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) o sindrome da ipersensibilità, necrolisi epidermica tossica,

					angioedema, pustolosi esantematosa generalizzata acuta
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			Crampi agli arti inferiori		Artralgia, miosite
<b>Patologie renali e urinarie</b>			Aumento della creatinina, aumento dell'azotemia		Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, iponatriemia
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>					Disturbi mestruali (non altrimenti definiti)
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Sintomi influenzali, edema periferico/ ritenzione di liquidi			Dolore toracico
<p><sup>1</sup> Le 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><sup>2</sup> Inoltre, le seguenti reazioni avverse precedentemente non note 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 e PreSAP):  <b>Comuni:</b> angina pectoris, sindrome del colon irritabile, nefrolitiasi, aumento della creatininemia, ipertrofia prostatica benigna, incremento ponderale. <b>Non comuni:</b> infezione da helicobacter, herpes zoster, erisipela, broncopolmonite, 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><sup>3</sup> Reazioni avverse segnalate spontaneamente al database di farmacovigilanza in un arco di tempo in cui sono stati trattati con celecoxib (con diverse dosi, durate e indicazioni) oltre 70 milioni di pazienti. Pertanto le frequenze di queste reazioni avverse non possono essere determinate con attendibilità. Le reazioni avverse elencate per la popolazione post-marketing sono soltanto quelle che non sono già elencate per gli studi su artrite o sulla prevenzione della poliposi.</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 dell' Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

#### **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.

##### Gestione

In caso di sospetto sovradosaggio occorre fornire assistenza medica appropriata, ad esempio lavanda gastrica, supervisione medica e, se necessario, l'istituzione di un trattamento sintomatico. Non si ritiene che la dialisi possa essere un metodo efficace per l'eliminazione del farmaco dato il suo elevato legame con le proteine plasmatiche.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

Codice ATC M01AH01.

##### Meccanismo d'azione

Celecoxib è un inibitore selettivo della ciclo-ossigenasi-2 (COX-2), efficace per via orale, quando somministrato alla dose di 200-400 mg/die (intervallo di efficacia clinica). 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 B<sub>2</sub> [TxB<sub>2</sub>]).

La cicloossigenasi è responsabile della formazione di prostaglandine. Sono state identificate due isoforme della cicloossigenasi, 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 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 (per esempio tiazidici, furosemide) ma che differisce dalle sulfonamidi arilaminiche (per esempio sulfametossazolo e altri antibiotici sulfonamidici).

Un effetto dose-dipendente sul TxB<sub>2</sub> 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.

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 BID, 200 mg QD, 200 mg BID e 400 mg QD, Celecoxib ha dimostrato un significativo miglioramento del dolore, dell'attività globale della malattia e della funzionalità nella spondilite anchilosante.

Cinque studi controllati, randomizzati in doppio cieco, hanno previsto il controllo endoscopico del tratto gastrointestinale superiore su circa 4.500 pazienti, trattati a dosaggi di 50-400 mg BID di celecoxib e che all'inizio dello studio non presentavano ulcerazioni. Negli studi endoscopici a 12 settimane celecoxib (100-800 mg/die) è stato associato 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 BID e 400 mg BID.

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 BID (rispettivamente 4 volte e 2 volte i dosaggi raccomandati per l'osteoartrosi e l'artrite reumatoide), ibuprofene 800 mg TID o diclofenac 75 mg BID (entrambi ai dosaggi terapeutici). Il 22 % dei pazienti arruolati assumeva contemporaneamente bassi dosaggi di acido acetilsalicilico ( $\leq 325$  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  $\geq 60$  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 ( $\geq 2$  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 BID 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 BID di celecoxib. Le percentuali cumulate nell'arco di 3 anni per questo endpoint combinato sono risultate pari a 3,0% (20/671 pazienti) e a 2,5% (17/685 pazienti) rispettivamente, rispetto allo 0,9 % (6/679 pazienti) per il placebo. Gli aumenti per entrambi i gruppi in trattamento con celecoxib rispetto al placebo sono stati dovuti principalmente a una maggiore incidenza dell'infarto miocardico.

Nello studio PreSAP, il rischio relativo rispetto al placebo per questo stesso endpoint combinato (aggiudicato) è stato di 1,2% (95% IC 0,6 - 2,4) con dose singola giornaliera di 400 mg di celecoxib, rispetto al placebo. Le percentuali cumulate nei 3 anni per questo endpoint combinato sono state 2,3% (21/933 pazienti) e 1,9% (12/628 pazienti), rispettivamente. L'incidenza di infarto miocardico (aggiudicato) è risultata pari a 1,0% (9/933 pazienti) con dose singola giornaliera di 400 mg di celecoxib e a 0.6% (4/628 pazienti) con placebo.

I dati provenienti da un terzo studio a lungo termine, ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), non hanno mostrato un aumento significativo del rischio cardiovascolare con celecoxib 200 mg 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 BID di celecoxib. L'incidenza di infarto miocardico è risultata pari a 1,1% (8/717 pazienti) con celecoxib 200 mg BID e a 1,2% (13/1070) con placebo.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Celecoxib è ben assorbito e raggiunge il picco plasmatico dopo circa 2-3 ore. L'assunzione a stomaco pieno (pasto ricco di grassi) ritarda l'assorbimento di circa 1 ora.

### Distribuzione

La variabilità soggettiva 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 %. Celecoxib 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 immutato. I principali metaboliti trovati in circolo non hanno un'attività rilevabile sulla COX-1 o sulla COX-2.

### 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 glucurono-coniugato. 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<sub>max</sub> 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).

### Eliminazione

Celecoxib viene eliminato principalmente per via metabolica. Meno dell'1% della dose viene escreto immutato nelle urine.

### Insufficienza renale

Non c'è esperienza sull'uso di celecoxib in caso di insufficienza renale. La farmacocinetica di celecoxib non è stata studiata in pazienti con insufficienza renale ma è improbabile che possa subire variazioni in questi pazienti. Pertanto si consiglia cautela nel trattare pazienti con insufficienza renale. Nell'insufficienza renale grave è controindicato.

### Insufficienza epatica

Rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale, i pazienti con lieve alterazione della funzionalità epatica hanno evidenziato un incremento medio della C<sub>max</sub> e dell'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.

#### Anziani

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 approssimativamente raddoppiata (100%) nelle donne anziane (età >65 anni).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### 100 mg, capsule rigide

*Contenuto della capsula:*

lattosio monoidrato

povidone K30

croscarmellosa sodica

sodio laurilsolfato

magnesio stearato (E572)

*Involucro della capsula:*

gelatina

titanio biossido (E171)

#### 200 mg, capsule rigide

*Contenuto della capsula:*

lattosio monoidrato  
povidone K30  
croscarmellosa sodica  
sodio laurilsolfato  
magnesio stearato (E572)

*Involucro della capsula:*

gelatina  
titanio biossido (E171)  
ferro ossido, giallo (E172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Celecoxib Krka 100 mg e 200 mg capsule rigide.  
Blister (PVC/Aluminium): 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 e 100 capsule rigide in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare 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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

042459014 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 10 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL  
042459026 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL  
042459038 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL  
042459040 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 40 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL  
042459053 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 50 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL  
042459065 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 60 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL  
042459077 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 90 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL

042459089 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 100 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL  
042459091 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 10 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL  
042459103 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL  
042459115 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL  
042459127 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 40 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL  
042459139 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 50 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL  
042459141 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 60 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL  
042459154 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 90 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL  
042459166 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 100 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}>

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco