

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Celecoxib Mylan 100 mg capsule rigide

Celecoxib Mylan 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.

#### Eccipienti con effetti noti

Ogni capsula rigida contiene 21,09 mg di lattosio anidro (come lattosio monoidrato).

Ogni capsula rigida contiene 42,18 mg di lattosio anidro (come lattosio monoidrato).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Cappuccio blu opaco e corpo bianco opaco, capsula rigida di gelatina riempita con polvere da bianca a biancastra. Sulla capsula è stampato assialmente MYLAN sopra CE 100 in inchiostro nero su cappuccio e corpo.

Cappuccio marrone chiaro opaco e corpo bianco opaco, capsula rigida di gelatina riempita con polvere da bianca a biancastra. Sulla capsula è stampato assialmente MYLAN sopra CE 200 in inchiostro nero su cappuccio e corpo.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Celecoxib Mylan è indicato negli adulti per il sollievo sintomatico nel trattamento dell'osteoartrosi, dell'artrite reumatoide e 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 (CV) di celecoxib possono aumentare con la dose e con la durata dell'esposizione, la durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve essere utilizzata la dose giornaliera minima efficace. La necessità del sollievo dei sintomi e la risposta alla terapia da parte del paziente devono essere rivalutati periodicamente, specialmente nei pazienti con osteoartrosi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.8 e 5.1).

##### *Osteoartrosi*

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

#### *Spondilite Anchilosante*

La dose giornaliera raccomandata è di 200 mg una volta al giorno o in due dosi divise. In pochi 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 divise può aumentare l'efficacia. Dopo due settimane di trattamento, in assenza di un maggiore beneficio terapeutico, si devono valutare altre alternative terapeutiche.

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

#### *Popolazioni speciali*

##### *Anziani*

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).

##### *Compromissione epatica*

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

##### *Compromissione renale*

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

##### *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 effetti indesiderati dose dipendenti è aumentato. In questi casi si deve considerare di dimezzare la dose minima raccomandata (vedere paragrafo 5.2).

##### *Popolazione pediatrica*

L'uso di Celecoxib Mylan non è indicato nei bambini.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Celecoxib Mylan può essere preso 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.

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

Gravidanza e donne in età fertile che non fanno uso di adeguate misure contraccettive (vedere paragrafo 4.6). Sono state osservate malformazioni nelle due specie animali studiate con celecoxib (vedere paragrafi 4.6 e 5.3). Il potenziale rischio nella donna in gravidanza è sconosciuto, ma non può essere escluso.

Allattamento (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

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

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

Inflammazone 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**

##### Effetti gastrointestinali (GI)

Complicazioni a carico del tratto gastrointestinale superiore ed inferiore (perforazioni, ulcere o sanguinamenti), alcune delle quali fatali, sono state riscontrate in pazienti trattati con celecoxib. Si consiglia cautela nel trattamento di pazienti che presentano un rischio maggiore di complicanze gastrointestinali associate all'impiego di FANS; gli anziani, i pazienti che assumono contemporaneamente qualsiasi altro FANS, acido acetilsalicilico o glucocorticoidi, i 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 eventi avversi gastrointestinali (ulcerazione gastrointestinale o altre complicazioni gastrointestinali). Negli studi clinici a lungo termine non è stata dimostrata una differenza significativa nella sicurezza gastrointestinale tra gli inibitori selettivi della COX-2 + acido acetilsalicilico vs. FANS + acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 5.1).

##### Uso concomitante di FANS

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

##### Effetti cardiovascolari

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

Poiché i rischi cardiovascolari di celecoxib possono aumentare con il dosaggio e con la durata dell'esposizione, la durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve essere utilizzato il dosaggio giornaliero minimo efficace. I FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2, sono stati associati con un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari e trombotici quando usati per lungo tempo. L'entità esatta del rischio associato ad una dose singola non è stata determinata, così come l'esatta durata della terapia associata con aumento del rischio. La necessità del sollievo sintomatico del paziente 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 (p.es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo di sigaretta) devono essere trattati con celecoxib solo dopo attenta valutazione (vedere paragrafo 5.1). Gli inibitori selettivi della COX-2 non sono un sostituto dell'acido acetilsalicilico per la profilassi delle malattie tromboemboliche di origine cardiovascolare perché non hanno effetti antiplastrinici. Pertanto, la terapia antiplastrinica non deve essere interrotta (vedere paragrafo 5.1).

##### Ritenzione di liquidi ed edema

Analogamente a quanto riscontrato con altri farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine, in pazienti trattati con celecoxib sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edemi. Pertanto, celecoxib deve essere

usato con cautela nei pazienti con anamnesi positiva per insufficienza cardiaca, disfunzione ventricolare sinistra o ipertensione e nei pazienti con edema preesistente di altra natura, poiché l'inibizione delle prostaglandine può causare un peggioramento della funzionalità renale e ritenzione di liquidi. È inoltre richiesta cautela nei pazienti che assumono diuretici o che sono a rischio di ipovolemia.

### Ipertensione

Analogamente agli altri FANS, celecoxib può portare alla comparsa di ipertensione o al peggioramento dell'ipertensione 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 una disfunzione cardiaca sono più facilmente riscontrabili nei pazienti anziani e pertanto questi pazienti devono essere tenuti sotto appropriato controllo medico.

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

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

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

### Inibizione del CYP2D6

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

### Metabolizzatori lenti del CYP2C9

I pazienti noti per essere metabolizzatori lenti del 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 della reazione si verifica entro il primo mese di trattamento. In pazienti in trattamento con celecoxib sono state segnalate gravi reazioni di ipersensibilità (inclusi anafilassi, angioedema e eruzione cutanea dovuta al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS o sindrome da ipersensibilità)) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con anamnesi di allergia alle sulfonamidi o altre allergie da farmaci possono presentare un rischio maggiore di reazioni cutanee gravi o reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con celecoxib deve essere interrotto alla comparsa dei primi segni di eruzione cutanea, lesioni a livello delle mucose o di qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

### Generale

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

#### Uso con anticoagulanti orali

In pazienti in concomitante trattamento con warfarin sono stati riportati gravi episodi di sanguinamento, alcuni dei quali fatali. È stato segnalato un aumento del tempo di protrombina (INR) con la terapia concomitante. Pertanto, esso deve essere strettamente monitorato nei pazienti che assumono warfarin/anticoagulanti orali di tipo cumarinico, in particolare quando si inizia la terapia con celecoxib o la dose di celecoxib viene cambiata (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 con warfarin o altri anticoagulanti orali inclusi i nuovi anticoagulanti (come apixaban, dabigatran, and rivaroxaban).

#### Eccipienti

Celecoxib Mylan contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o un malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

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

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

#### Interazioni farmacodinamiche

##### *Anticoagulanti*

L'attività anticoagulante deve essere monitorata particolarmente nei primi giorni successivi all'inizio del trattamento o alla modifica della dose 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 4.4.). Sono stati segnalati episodi di sanguinamento, alcuni dei quali fatali, associati ad incrementi del tempo di protrombina, soprattutto in pazienti anziani trattati in concomitanza con celecoxib e warfarin.

##### *Antiipertensivi*

I FANS possono ridurre l'effetto di medicinali antipertensivi inclusi gli ACE inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, i diuretici e i 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 (p.es. pazienti disidratati, pazienti in trattamento con diuretici o anziani) quando gli ACE-inibitori, 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 farmaci.

##### *Acido acetilsalicilico*

Celecoxib può essere utilizzato in associazione a basse dosi di acido acetilsalicilico ma non è un sostituto dell'acido acetilsalicilico per la profilassi cardiovascolare. Negli studi 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 farmaci che sono substrati di questo enzima possono aumentare in caso di somministrazione contemporanea di celecoxib. Gli antidepressivi (triciclici e inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina), neurolettici, antiaritmici, ecc. sono esempi di farmaci metabolizzati da CYP2D6. La dose determinata individualmente di tali farmaci, substrati del citocromo CYP2D6, può richiedere una riduzione quando è iniziato il trattamento con celecoxib, o un aumento quando viene interrotto.

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

#### *Inibizione del CYP2C19*

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

#### *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 reumatologia). Tuttavia, un adeguato monitoraggio della tossicità del metotressato deve essere considerato in caso di associazione di questi due medicinali.

#### *Litio*

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

#### *Contraccettivi orali*

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

#### *Tolbutamide / Glibenclamide*

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

### *Effetti di altri medicinali su celecoxib*

#### *Metabolizzatori lenti del CYP2C9*

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

#### *Inibitori ed induttori del CYP2C9*

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

#### *Ketoconazolo ed 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 ed 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 di prostaglandina può influire negativamente sulla gravidanza. I dati raccolti dagli studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio d'aborto spontaneo e di malformazione cardiaca a seguito dell'uso di inibitori della sintesi di prostaglandina nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio potenziale derivante dalla somministrazione durante la gravidanza è sconosciuto, ma non può essere escluso. Analogamente ad altri farmaci inibitori della sintesi delle prostaglandine, celecoxib può causare inerzia uterina e chiusura prematura del dotto arterioso durante il terzo trimestre di gravidanza.

Durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza, i FANS incluso celecoxib possono causare disfunzioni renali fetali che possono causare una riduzione del volume di liquido amniotico o oligoidramnios in casi gravi. Questi effetti possono manifestarsi poco dopo l'inizio del trattamento e sono normalmente reversibili. 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.

#### Fertilità

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

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

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

- Reazioni avverse segnalate in pazienti affetti da osteoartrosi e artrite reumatoide, con incidenze maggiori di 0,01% e maggiori di quelle riportate per il placebo, nel corso di 12 studi clinici vs placebo e/o altro controllo attivo della durata massima di 12 settimane, con dosaggi giornalieri di celecoxib che variavano da 100 mg a 800 mg. In altri studi condotti con FANS non selettivi come farmaci di

confronto, circa 7.400 pazienti affetti da osteoartrite 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 osteoartrite o artrite reumatoide elencate nella **Tabella 1**.

- Reazioni avverse segnalate con incidenze maggiori rispetto al placebo per soggetti trattati con dosi giornaliere di 400 mg di celecoxib negli studi a lungo termine della durata di 3 anni sulla prevenzione della poliposi (studi Prevenzione di Adenoma con Celecoxib (APC) e Prevenzione di polipi adenomatosi coloretali sporadici (PreSAP); vedere paragrafo 5.1, Proprietà farmacodinamiche: Sicurezza cardiovascolare - Studi a lungo termine su pazienti con polipi adenomatosi sporadici).
- Reazioni avverse risultanti dalla farmacovigilanza post-marketing segnalate spontaneamente in un arco di tempo in cui si stima siano stati trattati con celecoxib (con diverse dosi, durate e indicazioni) oltre 70 milioni di pazienti.
- Anche se questi sono stati identificati come reazioni da segnalazioni post-marketing, per stimare la frequenza sono stati consultati dati da studi. Le frequenze indicate sono basate su una meta-analisi cumulativa con una valutazione congiunta di studi clinici su un totale di 38.102 pazienti.

**Tabella 1 – Reazioni avverse al farmaco negli studi clinici e nell’esperienza post marketing con celecoxib (termini MedDRA)<sup>1,2</sup>**

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



dell'occhio			offuscata, congiuntivite <sup>4</sup>	dell'occhio <sup>4</sup>	arterie o delle vene della retina <sup>4</sup>	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito, ipoacusia <sup>1</sup>			
Patologie cardiache		Infarto del miocardio <sup>1</sup>	Insufficienza cardiaca, palpitazioni, tachicardia	Aritmia <sup>4</sup>		
Patologie vascolari	Ipertensione <sup>1</sup> (incluso ipertensione aggravata)			Embolia polmonare <sup>4</sup> , vampate <sup>4</sup>	Vasculite <sup>4</sup>	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Rinite, tosse, dispnea <sup>1</sup>	Broncospasmo <sup>4</sup>	Polmonite <sup>4</sup>		
Patologie gastrointestinali		Nausea <sup>4</sup> , dolore addominale, diarrea, dispepsia, flatulenza, vomito <sup>1</sup> , disfagia <sup>1</sup>	Stipsi, gastrite, stomatite, infiammazione gastrointestinale (incluso peggioramento delle infiammazioni gastrointestinali), eruttazioni	Emorragia gastrointestinale <sup>4</sup> , ulcera duodenale, ulcera gastrica, ulcera esofagea, ulcera intestinale e ulcera dell'intestino crasso; perforazione intestinale; esofagite, melena; pancreatite, colite		
Patologie epatobiliari			funzione epatica anormale, enzimi epatici aumentati (incluso SGOT e SGPT)	Epatite <sup>4</sup>	Insufficienza epatica <sup>4</sup> (talvolta fatale o che ha richiesto trapianto del fegato), epatite fulminante <sup>4</sup> (talvolta con esito fatale), necrosi epatica <sup>4</sup> , colestasi <sup>4</sup> , epatite colestatica <sup>4</sup> , ittero <sup>4</sup>	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, prurito (incluso prurito generalizzato)	Orticaria, ecchimosi <sup>4</sup>	Angioedema <sup>4</sup> , alopecia, fotosensibilità	Dermatite esfoliativa <sup>4</sup> , eritema multiforme <sup>4</sup> , sindrome di Stevens-Johnson <sup>4</sup> , necrosi epidermica tossica <sup>4</sup> , eruzione cutanea da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), pustolosi esantematosa acuta generalizzata (AGEP) <sup>4</sup> , dermatite bullosa <sup>4</sup>	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia <sup>4</sup>	Spasmi muscolari (crampi agli arti inferiori)		Miosite <sup>4</sup>	
Patologie renali e urinarie			creatinina ematica	Insufficienza renale acuta <sup>4</sup> ,	Nefrite, tubulointerstiziale <sup>4</sup> ,	

			aumentata, urea ematica aumentata	iponatriemia <sup>4</sup>	sindrome nefrosica <sup>4</sup> , glomerulonefrite a lesioni minime <sup>4</sup>	
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>				Disturbi mestruali <sup>4</sup>		Infertilità femminile (fertilità femminile ridotta) <sup>3</sup>
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Sintomi simil-influenzali, edema periferico/ritenzione di liquidi	Edema del volto, dolore toracico <sup>4</sup>			
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicanze procedurali</b>	Traumatismo (lesioni accidentali)					
<p><sup>1</sup> 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><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 creatinemia, ipertrofia prostatica benigna, incremento ponderale. <b>Non comuni:</b> infezione da <i>helicobacter</i>, 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> 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><sup>4</sup> Le frequenze indicate sono basate su una meta-analisi cumulativa con una valutazione congiunta di studi clinici su un totale di 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 [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

## 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 farmaco dato il suo elevato legame con le proteine plasmatiche.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antinfiammatori e antireumatici non steroidei, Coxib, codice ATC: M01AH01

#### Meccanismo d'azione

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

#### 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 prostanoidei che causano dolore, infiammazione e febbre. La COX-2 è anche coinvolta nei processi di ovulazione, impianto dell'ovulo e chiusura del dotto arterioso, nella regolazione della funzionalità renale e nell'attività del sistema nervoso centrale (induzione della febbre, percezione del dolore e funzionalità cognitiva). Può avere un ruolo anche nella cicatrizzazione delle ulcere: è stata infatti isolata nei tessuti circostanti ulcere gastriche nell'uomo, ma la sua importanza nel processo di cicatrizzazione delle ulcere non è stata stabilita.

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

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

Un effetto dose-dipendente sul TxB<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 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, nell'artrite reumatoide e nella spondilite anchilosante. Celecoxib è stato valutato nel trattamento degli stati infiammatori e dolorosi nell'osteoartrosi del ginocchio e dell'anca in circa 4.200 pazienti arruolati in studi clinici fino a 12 settimane, controllati verso placebo e farmaci attivi. Celecoxib è stato valutato anche per il trattamento degli stati infiammatori e dolorosi nell'artrite reumatoide in circa 2.100 pazienti arruolati in studi clinici fino a 24 settimane controllati verso placebo e farmaci attivi. Con l'impiego di celecoxib in dosi giornaliere di 200-400 mg è stata ottenuta una riduzione del dolore in meno di 24 ore dalla somministrazione. Celecoxib è stato valutato inoltre per il trattamento sintomatico della spondilite anchilosante in 896 pazienti arruolati in studi clinici fino a 12 settimane controllati verso placebo e farmaci attivi. In questi studi, somministrato in dosi di 100 mg due volte al giorno, 200 mg una volta al

giorno, 200 mg due volte al giorno e 400 mg una volta al giorno, celecoxib ha dimostrato un significativo miglioramento del dolore, dell'attività globale di malattia e della funzionalità nella spondilite anchilosante.

Cinque studi controllati, randomizzati in doppio cieco, hanno previsto il controllo endoscopico del tratto gastrointestinale superiore su circa 4.500 pazienti (a dosi di 50 - 400 mg due volte al giorno di celecoxib) 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 (durata 6-15 mesi, studio CLASS), 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 le dosi raccomandate per l'osteartrosi e l'artrite reumatoide), ibuprofene 800 mg tre volte al giorno o diclofenac 75 mg due volte al giorno (entrambi a dosi terapeutiche). Il 22 % dei pazienti arruolati assumeva contemporaneamente basse dosi 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 basse dosi di acido acetilsalicilico è stata segnalata una frequenza di ulcere complicate 4 volte maggiore rispetto ai pazienti che assumevano solo celecoxib. L'incidenza di riduzioni clinicamente significative dei livelli di emoglobina ( $>2$  g/dl), confermata da test ripetuti, è stata significativamente inferiore nei pazienti in trattamento con celecoxib rispetto al gruppo di pazienti in trattamento con i FANS, rischio relativo 0.29, 95 % IC 0.17-0.48. L'incidenza significativamente inferiore di questo evento 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 due volte al giorno (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 dosi di 400 mg due volte al giorno di celecoxib e di 2,8 (95% IC 1,1-7,2) con dosi di 200 mg due volte al giorno di celecoxib. Le percentuali cumulate nell'arco di 3 anni per questo endpoint combinato sono risultate pari a 3,0% (20/671 pazienti) e a 2,5% (17/685 pazienti) rispettivamente, rispetto allo 0,9 % (6/679 pazienti) per il placebo. Gli

aumenti per entrambi i gruppi in trattamento con celecoxib rispetto al placebo sono stati dovuti principalmente a una maggiore incidenza dell'infarto miocardico.

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

I dati provenienti da un terzo studio a lungo termine, ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), non hanno mostrato un aumento significativo del rischio cardiovascolare con celecoxib 200 mg due volte al giorno rispetto al placebo. Il rischio relativo rispetto al placebo per un endpoint combinato simile (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus) è stato pari a 1,14 (95% IC 0,61 2,12) con 200 mg due volte al giorno di celecoxib. L'incidenza di infarto miocardico è risultata pari a 1,1% (8/717 pazienti) con celecoxib 200 mg 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 del celecoxib di circa 1 ora, risultando in una  $T_{max}$  di circa 4 ore e in un aumento della biodisponibilità di circa il 20%.

In volontari adulti sani, l'esposizione sistemica complessiva (AUC) di celecoxib è stata equivalente quando celecoxib è stato somministrato come capsula intatta o come contenuto della capsula spruzzato sulla salsa di mele. Non ci sono state alterazioni significative nella  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  o  $T_{1/2}$  dopo la somministrazione del contenuto della capsula sulla salsa 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 farmaco 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 a volontari sani, con diversi genotipi come CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3 o CYP2C9\*3/\*3, la  $C_{max}$  e l' $AUC_{0-24}$  mediane di celecoxib al settimo giorno sono risultate rispettivamente circa 4 e 7 volte più elevate nei soggetti con genotipo CYP2C9\*3/\*3, rispetto agli altri genotipi. In tre studi distinti con dosi singole, su un totale di 5 soggetti con genotipo CYP2C9\*3/\*3, l' $AUC_{0-24}$  per singola dose è quasi triplicata rispetto ai metabolizzatori normali. Si calcola che la frequenza del genotipo \*3/\*3 omozigote sia pari a 0,3-1,0% tra i diversi gruppi etnici.

Ai pazienti con accertata o sospetta riduzione dell'attività metabolica per il CYP2C9 sulla base della storia/esperienze precedenti con altri substrati del CYP2C9 celecoxib deve essere somministrato 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 compromissione 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 compromissione epatica moderata sono stati pari a 41% e 146% rispettivamente. La capacità metabolica in pazienti con compromissione da lieve a moderata è stata direttamente correlata ai valori dell'albumina. Nei pazienti con moderata compromissione 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 compromissione epatica (albumina sierica < 25 g/l) non sono stati studiati e pertanto celecoxib è controindicato in questo gruppo di pazienti.

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

### Eliminazione

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

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Dati di sicurezza non-clinici non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, mutagenicità o carcinogenicità al di là di quelli riportati nei paragrafi 4.4, 4.6, e 5.1 dell'RCP.

Il celecoxib a dosi orali  $\geq 150$  mg/kg/die (circa 2 volte l'esposizione umana a 200 mg due volte al giorno come misurata dall'AUC<sub>0-24</sub>), ha causato un aumento dell'incidenza di difetti del setto ventricolare, un evento raro, e alterazioni fetali, come la fusione delle costole, la fusione dello sterno e deformità dello sterno quando i conigli sono stati trattati durante l'organogenesi. È stato osservato un aumento dose-dipendente di ernie diaframmatiche quando ai ratti sono state somministrate dosi orali di celecoxib  $\geq 30$  mg/kg/die (circa 6 volte l'esposizione umana in base alla AUC<sub>0-24</sub> a 200 mg due volte al die) durante l'organogenesi. Questi effetti sono attesi come conseguenza dell'inibizione della sintesi delle prostaglandine. Nei ratti, l'esposizione al celecoxib durante lo sviluppo embrionale precoce ha portato a perdite pre-impianto e post-impianto, e ridotta sopravvivenza embro/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 2 anni in ratti maschi a dosi elevate è stato osservato un aumento di trombosi in tessuti diversi dalla ghiandola surrenale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Contenuto della capsula:

Sodio laurilsolfato

Povidone K29-32

Lattosio monoidrato

Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato

Silice colloidale anidra

Capsula:

100 mg capsule rigide

Titanio diossido (E171)

Gelatina  
Indigo carmine (E132)

200 mg capsule rigide  
Ferro ossido nero (E172)  
Ferro ossido rosso (E172)  
Ferro ossido giallo (E172)  
Titanio diossido (E171)  
Gelatina

Inchiostro di stampa:  
Gommalacca  
Ferro ossido nero (E172)  
Glicole propilenico

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente

## 6.3 Periodo di validità

2 anni

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in HDPE con tappo in polipropilene (PP) o con chiusura a prova di bambino in polipropilene (PP).

Blister Aclar / PVC trasparente con lamina di rivestimento in alluminio rimovibile

Blister Aclar / PVC trasparente con lamina di rivestimento in alluminio da premere

### Confezioni:

100 mg:  
Flaconi da 500 capsule  
Confezioni da 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100 capsule in blister  
Confezioni da 30 x 1, 60 x 1 capsule in blister in dose unitaria

200 mg:  
Flaconi da 500 capsule  
Confezioni da 10, 20, 30, 50, 60, 100 capsule in blister  
Confezioni da 30 x 1, 60 x 1 capsule in blister in dose unitaria

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.  
via Vittor Pisani 20,

20124 Milano, Italia

**8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

042533012 - " 100 mg capsule rigide " 500 capsule in flacone HDPE  
042533024 - " 100 mg capsule rigide " 10 capsule in blister ACLAR/PVC  
042533036 - " 100 mg capsule rigide " 20 capsule in blister ACLAR/PVC  
042533048 - " 100 mg capsule rigide " 30 capsule in blister ACLAR/PVC  
042533051 - " 100 mg capsule rigide " 50 capsule in blister ACLAR/PVC  
042533063 - " 100 mg capsule rigide " 60 capsule in blister ACLAR/PVC  
042533075 - " 100 mg capsule rigide " 100 capsule in blister ACLAR/PVC  
042533087 - " 100 mg capsule rigide " 30x1 capsule in blister ACLAR/PVC monodose  
042533099 - " 100 mg capsule rigide " 60x1 capsule in blister ACLAR/PVC monodose  
042533101 - " 200 mg capsule rigide " 500 capsule in flacone HDPE  
042533113 - " 200 mg capsule rigide " 10 capsule in blister ACLAR/PVC  
042533125 - " 200 mg capsule rigide " 20 capsule in blister ACLAR/PVC  
042533137 - " 200 mg capsule rigide " 30 capsule in blister ACLAR/PVC  
042533149 - " 200 mg capsule rigide " 50 capsule in blister ACLAR/PVC  
042533152 - " 200 mg capsule rigide " 60 capsule in blister ACLAR/PVC  
042533164 - " 200 mg capsule rigide " 100 capsule in blister ACLAR/PVC  
042533176 - " 200 mg capsule rigide " 30x1 capsule in blister ACLAR/PVC MONODOSE  
042533188 - " 200 mg capsule rigide " 60x1 capsule in blister ACLAR/PVC MONODOSE  
042533190 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 40 CAPSULE IN BLISTER ACLAR/PVC

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

Data della prima autorizzazione: 25 agosto 2015

Data del rinnovo più recente: 29 marzo 2019

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**