

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Celecoxib Mylan Pharma 100 mg capsule rigide

Celecoxib Mylan Pharma 200 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula da 100 mg contiene 100 mg di celecoxib.

Ogni capsula da 200 mg contiene 200 mg di celecoxib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni capsula da 100 mg contiene 24,2 mg di lattosio monoidrato.

Ogni capsula da 100 mg contiene approssimativamente 0.2 mg di sodio (essenzialmente “senza sodio”)

Ogni capsula da 200 mg contiene 48,4 mg di lattosio monoidrato.

Ogni capsula da 200 mg contiene approssimativamente 0.4 mg di sodio (essenzialmente “senza sodio”)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

Celecoxib Mylan Pharma 100 mg capsule rigide sono capsule di gelatina rigida composte da un cappuccio bianco opaco con una striscia blu e un corpo bianco opaco con “100” scritto all'inverso su una striscia blu, contenenti polvere granulata.

Celecoxib Mylan Pharma 200 mg capsule rigide sono capsule di gelatina rigida composte da un cappuccio bianco opaco con una striscia gialla e un corpo bianco opaco con “200” scritto all'inverso su una striscia gialla, contenenti polvere granulata.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Celecoxib Mylan Pharma 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 ciclossigenasi-2 (COX-2) deve essere basata su una valutazione dei rischi globali del singolo paziente (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Poiché i rischi cardiovascolari (CV) di celecoxib possono aumentare con il dosaggio e con la durata dell'esposizione, la durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve essere utilizzato il dosaggio giornaliero minimo efficace. La necessità del 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 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).

Riduzione dell'attività metabolica del CYP2C9:

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

Popolazione pediatrica

L'uso di celecoxib non è indicato nei bambini.

La sicurezza e l'efficacia di Celecoxib Mylan Pharma non è stata stabilita nei bambini. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Celecoxib Mylan Pharma 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 reazioni di tipo allergico dopo l'assunzione di acido acetilsalicilico (aspirina) o 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 ≥ 10).
- Pazienti con clearance stimata della creatinina renale <30 ml/min.
- Infiammazione cronica dell'intestino.
- Insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II-IV).
- Cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale accertate.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Effetti gastrointestinali

Complicazioni a carico del tratto gastrointestinale superiore e 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, 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 e FANS + acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 5.1).

Uso concomitante di FANS

L'uso concomitante di celecoxib e FANS diversi dall'aspirina 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. L'assunzione di FANS a lungo termine, inclusi gli inibitori della COX 2, è stato associato al rischio aumentato di eventi avversi cardiovascolari e trombotici. Non sono state stabilite né l'esatta entità del rischio associato ad una singola dose, né la durata esatta della terapia associata ad un aumento del rischio. La necessità di trattamento 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 idrica 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.

Inibitori 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 4.5).

Metabolizzatori lenti del CYP2C9

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

Reazioni di ipersensibilità cutanea e sistemica

Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, tra cui dermatiti esfoliative, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica sono state segnalate molto raramente in associazione all'uso di celecoxib (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sembrano essere maggiormente a rischio per queste reazioni avverse nelle fasi iniziali del trattamento: nella maggior parte dei casi l'insorgenza 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 rash dovuto 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.

Generali

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

Utilizzo con anticoagulanti orali

In pazienti in concomitante trattamento con warfarin si sono verificati gravi episodi di sanguinamento, alcuni dei quali con esito fatale. È stato segnalato un aumento del tempo della protrombina (INR) con la terapia concomitante. Di conseguenza, deve essere controllato molto attentamente in pazienti che ricevono il warfarin/ anticoagulanti orali cumarinaci specialmente all'inizio della terapia con celecoxib o la dose viene modificata (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di anticoagulanti con FANS può aumentare il rischio di sanguinamento.

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

Eccipienti

Le capsule rigide di Celecoxib Mylan Pharma contengono lattosio monoidrato. I pazienti che presentano rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, una carenza totale di lattasi o un malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Celecoxib Mylan Pharma contiene meno di una millimole di sodio (23 mg) per capsula, cioè essenzialmente senza sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Anticoagulanti

L'attività anticoagulante deve essere monitorata particolarmente nei primi giorni successivi all'inizio del trattamento o alla modifica del dosaggio di celecoxib in pazienti che assumono warfarin o altri anticoagulanti perché questi pazienti presentano un rischio maggiore di complicanze da sanguinamento. Pertanto, i pazienti in trattamento con anticoagulanti orali devono essere attentamente monitorati per il tempo di protrombina (INR), in particolare nei primi giorni di terapia quando inizia il trattamento con celecoxib o quando il dosaggio di celecoxib viene modificato (vedere paragrafo 4.4.). Sono stati segnalati episodi di sanguinamento, alcuni dei quali fatali, associati ad incrementi del tempo di protrombina, soprattutto in pazienti anziani trattati in concomitanza con celecoxib e warfarin.

Anti ipertensivi

I FANS possono ridurre l'effetto dei medicinali antipertensivi inclusi ACE-inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, diuretici e beta-bloccanti. Come per i FANS, il rischio di insufficienza renale acuta, che generalmente è reversibile, può aumentare in alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (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 bassi dosaggi di acido acetilsalicilico ma non è un sostituto dell'acido acetilsalicilico per la profilassi cardiovascolare. Negli studi registrativi, così come con altri FANS, la somministrazione concomitante di bassi dosaggi di acido acetilsalicilico ha evidenziato un aumento del rischio di ulcere gastrointestinali o di altre complicanze gastrointestinali se confrontato all'uso di celecoxib da solo (vedere paragrafo 5.1).

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di celecoxib su altri farmaci

Inibitori del CYP2D6

Celecoxib è un inibitore del citocromo CYP2D6. Le concentrazioni plasmatiche dei medicinali 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 medicinali metabolizzati da CYP2D6. La dose determinata individualmente di tali medicinali, 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 un incremento di 2,6 volte e 1,5 volte nelle concentrazioni plasmatiche di destrometorfano e di metoprololo (substrati del CYP2D6), rispettivamente. Questi aumenti sono dovuti all'inibizione del celecoxib sul metabolismo del substrato CYP2D6.

Inibitori del CYP2C19

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

Metotressato

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

Metabolizzatori lenti del CYP2C9

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

Induttori e inibitori del CYP2C9

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

Ketoconazolo e antiacidi

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

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati effettuati 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 delle prostaglandine potrebbe influire negativamente sulla gravidanza. I dati da studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di aborto spontaneo dopo l'uso degli inibitori della sintesi delle prostaglandine all'inizio della gravidanza. Il rischio potenziale derivante dalla somministrazione durante la gravidanza è sconosciuto, ma non può essere escluso. Analogamente ad altri medicinali inibitori della sintesi delle prostaglandine, celecoxib può causare inerzia uterina e chiusura prematura del dotto arterioso durante il terzo trimestre di gravidanza.

L'uso dei FANS, incluso il celecoxib, durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza, può causare disfunzione renale fetale che può determinare, nei casi gravi, la riduzione del volume del liquido amniotico o oligoidramnios. Tali effetti possono verificarsi subito dopo l'inizio del trattamento e sono di solito 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

Sulla base del meccanismo di azione, l'uso di FANS, incluso celecoxib, può ritardare o prevenire la rottura dei follicoli ovarici, che è stato associato ad 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 osteoartrosi e artrite reumatoide sono stati trattati con dosi giornaliere di celecoxib fino a un massimo di 800 mg, compresi i circa 2.300 pazienti in trattamento per un anno o più. Le reazioni avverse riscontrate con celecoxib in questi ulteriori studi sono risultate in linea con quelle segnalate nei pazienti affetti da osteoartrosi o artrite reumatoide elencate nella **Tabella 1**.
- Reazioni avverse segnalate con incidenze maggiori rispetto al placebo per soggetti trattati con dosi giornaliere di 400 mg di celecoxib negli studi a lungo termine della durata di 3 anni sulla prevenzione della poliposi (studi *Adenoma Prevention with Celecoxib (APC)* e *Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PreSAP)*; vedere paragrafo 5.1, Proprietà farmacodinamiche: Sicurezza cardiovascolare - Studi a lungo termine su pazienti con polipi adenomatosi sporadici).
- Reazioni avverse risultanti dalla farmacovigilanza post-marketing segnalate spontaneamente in un arco di tempo in cui si stima siano stati trattati con celecoxib (con diverse dosi, durate e indicazioni) oltre 70 milioni di pazienti. Anche se sono state identificate come reazioni dall'esperienza post-marketing, i dati degli studi clinici sono stati consultati per stimarne la frequenza. Le frequenze si basano su una meta-analisi cumulativa con raggruppamento di studi che rappresentano l'esposizione in 38.102 pazienti.

Tabella 1. Reazioni avverse al farmaco negli studi clinici e nell'esperienza post marketing con celecoxib (termini MedDRA)^{1,2}

| Frequenza delle reazioni avverse | | | | | |
|--|---|---|---|--|---|
| Molto comune ($\geq 1/10$) | Comune ($\geq 1/100, < 1/10$) | Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$) | Raro ($\geq 1/10.000,$ $< 1/1.000$) | Molto raro ($< 1/10.000$) | Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
| <i>Infezioni ed infestazioni</i> | | | | | |
| | Sinusite, infezioni delle vie respiratorie superiori, faringiti, infezioni delle vie urinarie | | | | |
| <i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i> | | | | | |
| | | Anemia | Leucopenia, trombocitopenia | Pancitopenia ⁴ | |
| <i>Disturbi del sistema immunitario</i> | | | | | |
| | Ipersensibilità | | | Shock anafilattico ⁴ , reazione anafilattica ⁴ | |
| <i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i> | | | | | |
| | | Iperkaliemia | | | |
| <i>Disturbi psichiatrici</i> | | | | | |
| | Insonnia | Ansia, depressione, affaticamento | Stato confusionale, allucinazioni ⁴ | | |
| <i>Patologie del sistema nervoso</i> | | | | | |
| | Capogiri, ipertonia, cefalea ⁴ | Infarto cerebrale ¹ , parestesia, sonnolenza | Atassia, disgesia | Emorragia intracranica (compresa emorragia intracranica fatale) ⁴ , meningite asettica ⁴ , epilessia (compresa epilessia aggravata) ⁴ , ageusia ⁴ , anosmia ⁴ | |
| <i>Patologie dell'occhio</i> | | | | | |
| | | Visione offuscata, congiuntivite ⁴ | Emorragia oculare ⁴ | Occlusione delle arterie della retina ⁴ , | |

| | | | | | |
|---|--|---|--|--|--|
| | | | | occlusione delle vene della retina ⁴ | |
| <i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i> | | | | | |
| | | Tinnito, ipoacusia ¹ | | | |
| <i>Patologie cardiache</i> | | | | | |
| | Infarto del miocardio ¹ | Scompenso cardiaco, palpitazioni, tachicardia | Aritmia ⁴ | | |
| <i>Patologie Vascolari</i> | | | | | |
| Ipertensione ¹ (compresa ipertensione aggravata) | | | Embolia polmonare ⁴ , vampate ⁴ | Vasculite ⁴ | |
| <i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i> | | | | | |
| | Rinite, tosse, dispnea ¹ | Broncospasmo ⁴ | Polmonite ⁴ | | |
| <i>Patologie gastrointestinali</i> | | | | | |
| | Nausea ⁴ , dolore addominale, diarrea, dispepsia, flatulenza, vomito ¹ , disfagia ¹ | Stipsi, gastrite, stomatite, infiammazione gastrointestinale (incluso peggioramento delle infiammazioni gastrointestinali), eruttazione | Emorragia gastrointestinale ⁴ , ulcera duodenale, ulcera gastrica, ulcera esofagea, ulcera intestinale, ulcera dell'intestino crasso; perforazione intestinale; esofagite, melena; pancreatite, colite ⁴ | | |
| <i>Patologie epatobiliari</i> | | | | | |
| | | Funzionalità epatica alterata, aumento degli enzimi epatici (compresi SGOT e SGPT) | Epatite ⁴ | Insufficienza epatica ⁴ (talvolta fatale o che ha richiesto trapianto del fegato), epatite fulminante ⁴ (talvolta con esito fatale), necrosi epatica ⁴ , colestasi ⁴ , epatite | |

| | | | | | |
|---|--|---|---|--|---|
| | | | | colestatica ⁴ , ittero ⁴ | |
| <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i> | | | | | |
| | Rash, prurito (compreso prurito generalizzato) | Orticaria, ecchimosi ⁴ | Angioedema ⁴ , alopecia, fotosensibilità | Dermatite esfoliativa ⁴ , eritema multiforme ⁴ , sindrome di Stevens- Johnson ⁴ , necrosi epidermica tossica ⁴ , eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) ⁴ , pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) ⁴ , eruzioni bollose ⁴ | |
| <i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i> | | | | | |
| | Artralgia ⁴ | Spasmi muscolari (crampi agli arti inferiori) | | Miosite ⁴ | |
| <i>Patologie renali e urinarie</i> | | | | | |
| | | Aumento della creatinina nel sangue, aumento dell'azotemia | Insufficienza renale acuta ⁴ , iponatriemia ⁴ | Nefrite tubulointerstizia le ⁴ , sindrome nefrotica ⁴ , glomerulonefriti ca a lesione minima ⁴ | |
| <i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i> | | | | | |
| | | | Disturbi mestruali ⁴ | | Infertilità femminile (diminuzione della fertilità femminile) ³ |
| <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> | | | | | |
| | Malattia simil- influenzale, edema periferico/ ritenzione di liquidi | Edema del viso, dolore toracico ⁴ | | | |
| <i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i> | | | | | |
| | Trauma (trauma) | | | | |

| | | | | |
|--------------|--|--|--|--|
| accidentale) | | | | |
|--------------|--|--|--|--|

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

² 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 ePreSAP): *Comuni*: angina pectoris, sindrome del colon irritabile, nefrolitiasi, aumento della creatinemia, ipertrofia prostatica benigna, incremento ponderale. *Non comuni*: 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.

³ Le donne che desiderano una gravidanza sono escluse da tutti gli studi, quindi la consultazione del database degli studi per dedurre la frequenza di questo evento non era ragionevole.

⁴ Le frequenze si basano su meta-analisi cumulativa con raggruppamento di studi che rappresentano l'esposizione in 38.102 pazienti.

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati evidenziati casi di sovradosaggio. Dosi singole fino a 1200 mg e dosi multiple fino a 1200 mg due volte al giorno sono state somministrate in volontari sani per 9 giorni senza che si siano verificati eventi avversi clinicamente significativi. In caso di sospetto sovradosaggio occorre fornire assistenza medica appropriata, ad esempio lavanda gastrica, supervisione medica e, se necessario, l'istituzione di un trattamento sintomatico. Non si ritiene che la dialisi possa essere un metodo efficace per l'eliminazione del farmaco dato il suo elevato legame con le proteine plasmatiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Codice ATC M01AH01

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

La ciclo-ossigenasi è responsabile della formazione di prostaglandine. Sono state identificate due isoforme della ciclo-ossigenasi, la COX-1 e la COX-2. È stato dimostrato che la COX-2 è l'isoforma dell'enzima indotta in risposta a stimoli pro-infiammatori e si ritiene che sia primariamente responsabile della sintesi dei 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 TxB₂ è stato osservato in seguito alla somministrazione di alte dosi di celecoxib. Tuttavia, in studi di dimensioni ridotte, condotti su volontari sani con dosi multiple da 600 mg due volte al giorno (3 volte il dosaggio massimo raccomandato), celecoxib non ha evidenziato alcun effetto sull'aggregazione piastrinica e sul tempo di sanguinamento rispetto al placebo.

Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati effettuati numerosi studi clinici che hanno confermato l'efficacia e la sicurezza di celecoxib nell'osteoartrosi, 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'osteoartrosi 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 bassi dosaggi di acido acetilsalicilico (≤ 325 mg/die), principalmente per la profilassi cardiovascolare. Per quanto concerne l'endpoint primario, ovvero il numero di ulcere complicate (definite come sanguinamento gastrointestinale, perforazione o ostruzione), celecoxib non si è dimostrato significativamente diverso dall'ibuprofene o dal diclofenac valutati singolarmente. Anche quando il confronto è stato effettuato con i FANS nel loro complesso non è stata osservata una differenza statisticamente significativa per le ulcere complicate (rischio relativo 0.77, 95 % IC 0.41-1.46, basato sull'intera durata del trattamento). Per quanto riguarda l'endpoint combinato, ovvero le ulcere complicate e sintomatiche, l'incidenza è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con celecoxib rispetto al gruppo in trattamento con FANS, rischio relativo 0.66, 95 % IC 0.45-0.97, anche se questa differenza non è stata riscontrata tra celecoxib e diclofenac. Nei pazienti in trattamento con celecoxib e 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 ≥ 60 anni o che presentavano un'anamnesi di ulcere gastroduodenali (esclusi quelli che facevano uso di acido acetilsalicilico), le percentuali di pazienti con diminuzione dell'emoglobina (≥ 2 g/dl) e/o dell'ematocrito ($\geq 10\%$) di origine gastrointestinale accertata o presunta erano più basse nei pazienti trattati con celecoxib 200 mg due volte al giorno (N=2238) rispetto ai pazienti trattati con diclofenac a rilascio prolungato 75 mg due volte al giorno più omeprazolo 20 mg una volta al giorno (N=2246) (0.2% vs. 1.1% in caso di origine gastrointestinale accertata, $p=0.004$; 0.4% vs. 2.4% in caso di origine gastrointestinale presunta, $p=0.0001$). Le percentuali di complicanze gastrointestinali clinicamente manifeste quali perforazione, ostruzione o emorragia erano molto basse, senza differenze tra i gruppi di trattamento (4-5 per gruppo).

Sicurezza cardiovascolare - studi a lungo termine su pazienti con polipi adenomatosi sporadici

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

Nello studio APC i rischi relativi rispetto al placebo per l'endpoint combinato (aggiudicato) di morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus sono stati di 3,4 (95% IC 1,4-8,5) con dose di 400 mg due volte al giorno di celecoxib e di 2,8 (95% IC 1,1-7,2) con dose di 200 mg due volte al giorno di celecoxib. Le percentuali 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 di celecoxib di circa 1 ora, determinando un T_{max} di circa 4 ore e un aumento della biodisponibilità di circa il 20%.

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 bisogna somministrare celecoxib con cautela (vedere paragrafo 4.2).

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

La concentrazione plasmatica di celecoxib risulta quasi raddoppiata nelle donne anziane (età >65 anni).

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

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

Eliminazione

Celecoxib viene principalmente eliminato dopo metabolizzazione. Meno dell'1% della dose è escreta in forma immodificata nelle urine. 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. 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

I dati di sicurezza non clinici non hanno rivelato alcun pericolo particolare per l'uomo sulla base degli studi convenzionali sulla tossicità ripetuta della dose, sulla mutagenicità o sulla cancerogenicità oltre quelli specificati nei paragrafi 4.4, 4.6 e 5.1 del RCP.

Celecoxib a dosi orali ≥ 150 mg/kg/giorno (circa 2 volte l'esposizione umana a 200 mg al giorno, misurata da AUC₀₋₂₄), ha causato un aumento dell'incidenza dei difetti del setto ventricolare, un evento raro e delle alterazioni fetali, quali la fusione delle costole, fusione dello sterno e deformazione dello sterno quando i conigli sono stati trattati durante l'organogenesi. È stato osservato un aumento dose-dipendente nelle ernie diaframmatiche quando ai ratti sono stati somministrati celecoxib a dosi orali ≥ 30 mg/kg/giorno (circa 6 volte l'esposizione umana basata su AUC₀₋₂₄ a 200 mg due volte al giorno) durante l'organogenesi. Questi effetti sono attesi a seguito dell'inibizione della sintesi delle prostaglandine. Nei ratti, l'esposizione a celecoxib durante lo sviluppo embrionale iniziale ha provocato perdite pre-impianto e post-impianto ed ha ridotto la sopravvivenza embrionale/fetale.

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

In uno studio di tossicità a due anni in ratti maschi a dosi elevate è stato osservato un aumento di trombosi in tessuti diversi dalla ghiandola surrenale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Eccipienti

Contenuto delle capsule

Sodio laurilsolfato
Lattosio monoidrato
Crosprovidone
Povidone K29-32
Magnesio stearato

Involucro della capsula

Titanio diossido (E171)
Gelatina
Sodio laurilsolfato

Inchiostro di stampa per le capsule rigide da 100 mg

Inchiostro blu TekPrint SB-6018 contenente:
Gommalacca
Indaco carminio (E132)

Inchiostro di stampa per le capsule rigide da 200 mg

Inchiostro dorato TekPrint SB-3002 contenente:
Gommalacca
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura del confezionamento primario e contenuto della confezione

Celecoxib Mylan Pharma 100 mg capsule rigide sono confezionate in blister in PVC trasparente o bianco opaco/alluminio in confezioni da 10, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 100 capsule.

Celecoxib Mylan Pharma 200 mg capsule rigide sono confezionate in blister in PVC trasparente o bianco opaco/alluminio in confezioni da 10, 20, 25, 30, 50, 60, 100 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani 20
20124 Milano, Italia

8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042568016 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 10 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL
042568028 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL
042568030 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 25 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL
042568042 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL
042568055 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 40 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL
042568067 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 50 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL
042568079 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 60 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL
042568081 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 100 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL
042568093 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 10 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL
042568105 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL
042568117 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 25 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL
042568129 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL
042568131 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 50 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL
042568143 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 60 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL
042568156 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 100 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Novembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO