

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CELECOXIB TECNIGEN 100 mg capsule rigide

CELECOXIB TECNIGEN 200 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 100 mg o 200 mg di celecoxib.

Eccipiente con effetti noti:

CELECOXIB TECNIGEN capsule contiene lattosio (ogni capsula contiene rispettivamente 74,9 mg o 149,8 mg di lattosio monidrato; vedere paragrafo 4.4).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

CELECOXIB TECNIGEN 100 mg capsule sono capsule di colore bianco con involucro blu.

CELECOXIB TECNIGEN 200 mg capsule sono capsule di colore bianco con involucro blu.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

La decisione di prescrivere un inibitore selettivo della 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

Poiché i rischi cardiovascolari del 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 trattamento sintomatico e la risposta alla terapia 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 200 mg una volta al giorno o in due dosi separate. In pazienti in cui il sollievo dei sintomi non si è dimostrato sufficiente, un incremento della dose a 200 mg due volte al giorno può aumentare l'efficacia. Dopo due settimane di trattamento, in assenza di un incremento del beneficio terapeutico, si devono valutare altre alternative terapeutiche.

Artrite reumatoide: la dose iniziale giornaliera raccomandata è 200 mg in due dosi separate. Se necessario, la dose può essere successivamente incrementata fino a 200 mg due volte al giorno. Dopo due settimane di trattamento, in assenza di un incremento del beneficio terapeutico, si devono valutare altre alternative terapeutiche.

Spondilite anchilosante: la dose giornaliera raccomandata è 200 mg una volta al giorno o in due dosi separate. In pazienti in cui il sollievo dei sintomi non si è dimostrato sufficiente, un incremento della dose a 400 mg una volta al giorno o in due dosi separate può aumentare l'efficacia. Dopo due

settimane di trattamento, in assenza di un incremento del beneficio terapeutico, si devono valutare altre alternative terapeutiche.

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

CELECOXIB TECNIGEN può essere assunto con o senza cibo.

Anziani (età superiore ai 65 anni): come negli adulti più giovani, inizialmente si devono utilizzare 200 mg al giorno. Se necessario, la dose può essere successivamente incrementata fino a 200 mg due volte al giorno. E' richiesta particolare attenzione nei pazienti anziani con peso corporeo inferiore ai 50 kg (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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

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

Popolazione pediatrica: l'uso di celecoxib non è indicato nei bambini.

Metabolizzatori lenti del CYP2C19: ai pazienti noti o possibili metabolizzatori lenti del CYP2C9 sulla base del genotipo o di storia/esperienze precedenti con altri substrati del CYP2C9, bisogna somministrare celecoxib con cautela, poiché in questi pazienti 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).

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

Gravidanza e donne in età fertile che non fanno uso di adeguate misure contraccettive (vedere paragrafo 4.5). Sono state osservate malformazioni nelle due specie animali studiate con celecoxib (vedere paragrafi 4.6 e 5.3). Il rischio potenziale derivante dalla somministrazione di celecoxib durante la gravidanza è sconosciuto, ma non può essere escluso.

Allattamento (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

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

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

Infiammazione cronica dell'intestino.

Insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II-IV).

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sono state riscontrate complicazioni a carico del tratto gastrointestinale superiore (perforazioni, ulcere o sanguinamenti), alcune delle quali fatali, in pazienti trattati con celecoxib. Si consiglia cautela nel trattamento di pazienti che presentano un rischio maggiore di sviluppare complicanze gastrointestinali associate all'impiego di FANS: gli anziani, i pazienti che assumono contemporaneamente qualsiasi altro FANS o acido acetilsalicilico o i pazienti con anamnesi positiva per malattie gastrointestinali, quali ulcere e sanguinamento gastrointestinale.

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

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

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

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

Poiché i rischi cardiovascolari associati all'uso di celecoxib possono aumentare in funzione del dosaggio e della durata dell'esposizione, la durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve essere utilizzato il dosaggio giornaliero minimo efficace. La necessità di trattamento e la risposta alla terapia devono essere rivalutati periodicamente, specialmente nei pazienti con osteoartrosi (vedere paragrafi 4.2, 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 un'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 cardiovascolari perché non hanno effetti antiaggreganti. Pertanto, la terapia antiaggregante non deve essere interrotta (vedere paragrafo 5.1).

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 di 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 della ritenzione di liquidi. È inoltre richiesta cautela nei pazienti che assumono diuretici o che sono a rischio di ipovolemia.

Analogamente agli altri FANS, celecoxib può portare alla comparsa di ipertensione o al peggioramento di un'ipertensione preesistente, condizioni che possono contribuire all'aumento dell'incidenza degli eventi cardiovascolari. Pertanto, la pressione arteriosa deve quindi essere monitorata attentamente all'inizio della terapia con celecoxib e durante tutto il corso del trattamento.

Nei pazienti anziani è più probabile riscontrare compromissioni della funzionalità renale o epatica e specialmente un'alterata funzionalità cardiaca. Pertanto questi pazienti devono essere tenuti sotto appropriato controllo medico.

I FANS, incluso celecoxib, possono causare tossicità renale. Studi clinici condotti con celecoxib hanno mostrato 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, alterazione della funzionalità epatica e gli anziani. Questi pazienti devono essere monitorati attentamente durante il trattamento con celecoxib.

Durante il trattamento con celecoxib sono stati segnalati alcuni casi di reazioni epatiche gravi, tra cui epatite fulminante (alcuni dei quali con esito fatale), necrosi epatica e insufficienza epatica (alcuni casi con esito fatale o richiesta di 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 del trattamento con celecoxib (vedere paragrafo 4.8).

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

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

I pazienti metabolizzatori lenti del CYP2C9 devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, tra cui dermatiti esfoliative, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi 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 (anafilassi e angioedema) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con anamnesi di allergia alle sulfonamidi o altre allergie da farmaci possono presentare un rischio maggiore di sviluppare 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.

Celecoxib può mascherare gli stati febbrili e altri segni di infiammazione

In pazienti in concomitante trattamento con warfarin si sono verificati gravi episodi di sanguinamento. Si raccomanda cautela in caso di somministrazione contemporanea di celecoxib e warfarin ed altri anticoagulanti orali (vedere paragrafo 4.5).

Le capsule di CELECOXIB 100 mg e CELECOXIB 200 mg contengono lattosio (rispettivamente 74,9 mg e 149,8 mg). I pazienti che presentano rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio,

deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

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

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e degli antipertensivi. Come per i FANS, il rischio di insufficienza renale acuta, generalmente reversibile, può aumentare in alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (p.es. pazienti disidratati o anziani) quando gli ACE-inibitori o gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II vengono assunti insieme ai FANS, incluso celecoxib. Pertanto, la somministrazione di questi farmaci in associazione deve essere effettuata con cautela, soprattutto nei pazienti anziani. I pazienti devono essere idratati in modo adeguato e occorre monitorare la funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento e successivamente su base periodica.

In uno studio clinico di 28 giorni 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 ad aumenti clinicamente significativi dei valori medi giornalieri della pressione arteriosa sistolica o diastolica rispetto al placebo, come risulta dal controllo pressorio ambulatoriale delle 24 ore. Il 48% dei pazienti trattati con celecoxib 200 mg due volte al giorno è stato considerato non rispondente 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), rispetto al 27% dei pazienti trattati con placebo; questa differenza è risultata statisticamente significativa.

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

Celecoxib può essere utilizzato in associazione a bassi dosaggi di acido acetilsalicilico ma non è un sostituto dell'acido acetilsalicilico per la profilassi cardiovascolare. Negli studi presentati, così come per altri FANS, la somministrazione concomitante di bassi dosaggi di acido acetilsalicilico ha evidenziato un aumento del rischio di ulcere gastrointestinali o di altre complicanze gastrointestinali se confrontato all'uso di celecoxib da solo (vedere paragrafo 5.1).

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di celecoxib su altri farmaci

Celecoxib è un inibitore del citocromo CYP2D6. Durante il trattamento con celecoxib, le concentrazioni plasmatiche del destrometorfano, substrato del citocromo CYP2D6, sono aumentate del 136 %. Le concentrazioni plasmatiche dei farmaci che interagiscono con questo enzima possono aumentare in caso di somministrazione contemporanea di celecoxib. Gli antidepressivi (triciclici e inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina), i neurolettici, gli antiaritmici, ecc. sono esempi di questa categoria di farmaci. La dose determinata individualmente dei farmaci substrati del

citocromo CYP2D6, può richiedere una riduzione quando è iniziato il trattamento con celecoxib, o un aumento quando la terapia viene interrotta.

Studi *in vitro* hanno mostrato 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.

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

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

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, deve essere preso in considerazione un adeguato monitoraggio della tossicità del metotressato in caso di associazione con celecoxib.

Nei volontari sani 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 attentamente monitorati quando viene iniziato o sospeso il trattamento con celecoxib.

Effetti di altri farmaci su celecoxib

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

Poiché celecoxib viene metabolizzato principalmente dal citocromo CYP2C9, i pazienti in trattamento con fluconazolo devono essere trattati con un dosaggio di celecoxib 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.

Il ketoconazolo o gli antiacidi non influenzano la farmacocinetica di celecoxib.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati clinici relativi all'impiego di celecoxib in gravidanza. Studi nell'animale (ratto e coniglio) hanno evidenziato tossicità sulla funzione riproduttiva, incluse malformazioni (vedere paragrafi 4.3 e 5.3). Nell'uomo il rischio potenziale derivante dalla somministrazione di celecoxib durante la gravidanza non è noto, ma non può essere escluso. Analogamente ad altri farmaci inibitori della sintesi delle prostaglandine, celecoxib può causare inerzia uterina e chiusura prematura del dotto arterioso durante il terzo trimestre di gravidanza. Celecoxib è controindicato in caso di gravidanza accertata o possibile (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). In caso di gravidanza nel corso del trattamento, l'uso di celecoxib deve essere sospeso.

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 mostrato un'escrezione molto bassa di celecoxib nel latte materno. Le donne in trattamento con celecoxib non devono allattare al seno.

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 con il placebo, nel corso di 12 studi clinici vs placebo e/o altro controllo attivo della durata massima di 12 settimane, con dosaggi giornalieri di celecoxib che variavano da 100 mg a 800 mg. In altri studi condotti con FANS non selettivi come farmaci di confronto, circa 7.400 pazienti affetti da artrite reumatoide o osteoartrosi sono stati trattati con dosi giornaliere di celecoxib fino a un massimo di 800 mg, compresi circa 2.300 pazienti in trattamento da 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 in soggetti trattati con dosi giornaliere di 400 mg di celecoxib negli studi a lungo termine sulla prevenzione della poliposi (studi APC e PreSAP; vedere paragrafo 5.1, Proprietà farmacodinamiche: *Sicurezza cardiovascolare – Studi a lungo termine su pazienti con polipi adenomatosi sporadici*) della durata di 3 anni.
- Reazioni avverse risultanti dalla sorveglianza post-marketing segnalate spontaneamente in un arco di tempo in cui si stima siano stati trattati con celecoxib (con diverse dosi, durate e indicazioni) più di 70 milioni di pazienti. Poiché non tutte le reazioni avverse al farmaco vengono segnalate al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e incluse nel database di farmacovigilanza, non è possibile determinare con attendibilità le frequenze di queste reazioni.

Tabella 1. Reazioni avverse negli Studi clinici con celecoxib e nella sorveglianza post-marketing (Terminologia MedDRA)^{1,2}

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza delle reazioni avverse				
	Molto Comune (≥1/10)	Comune (≥1/100 e <1/10)	Non Comune (≥1/1000 e <1/100)	Raro (≥1/10.000 e <1/1000)	Frequenza non nota (Non può essere stimata sulla base dei dati disponibili) (Esperienza post-marketing) ³
Infezioni e infestazioni		Sinusite, infezioni delle alte vie respiratorie, infezioni delle vie urinarie			
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia	Leucopenia, trombocitopenia	Pancitopenia

Disturbi del sistema immunitario		Peggioramento delle allergie			Reazioni allergiche gravi, shock anafilattico, anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Iperkaliemia		
Disturbi psichiatrici		Insomnia	Ansia, depressione, stanchezza	Confusione	Allucinazioni
Patologie del sistema nervoso		Capogiri, ipertonia	Parestesia, sonnolenza, infarto cerebrale ¹	Atassia, alterazioni del gusto	Cefalea, epilessia aggravata, meningite asettica, ageusia, anosmia, emorragia intracranica fatale
Patologie dell'occhio			Visione offuscata		Congiuntivite, emorragia oculare, occlusione delle arterie o delle vene della retina
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito, ipoacusia ¹		
Patologie cardiache		Infarto del miocardio ¹	Scompenso cardiaco, palpitazioni, tachicardia		Aritmia
Patologie vascolari	Ipertensione ¹		Ipertensione aggravata		Vampate, vasculite, embolia polmonare
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Faringite, rinite, tosse, dispnea ¹			Broncospasmo
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, diarrea, dispepsia, flatulenza, vomito ¹ disfagia ¹	Stipsi, eruttazione, gastrite, stomatite, peggioramento delle infiammazioni gastrointestinali	Ulcerazioni duodenali, gastriche, esofagee, intestinali e del colon; perforazione intestinale; esofagite, melena; pancreatite	Nausea, emorragia gastrointestinale, colite/colite aggravata
Patologie epatobiliari			Alterata funzionalità epatica, aumento di SGOT e SGPT	Aumento degli enzimi epatici	Insufficienza epatica (talvolta fatale o che ha richiesto trapianto del fegato), epatite fulminante (talvolta con esito fatale), necrosi epatica, epatite, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash, prurito	Orticaria	Alopecia, fotosensibilità	Ecchimosi, eruzioni bollose, dermatite esfoliativa, eritema

					multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, angioedema, pustolosi esantematosa generalizzata acuta
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Crampi agli arti inferiori		Artralgia, miosite
Patologie renali e urinarie			Aumento della creatinina, aumento dell'azotemia		Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, iponatremia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella					Disturbi mestruali (non altrimenti definiti)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Sintomi influenzali, edema periferico/ritenzione di liquidi			Dolore toracico

¹ Reazioni avverse che si sono verificate negli studi sulla prevenzione della poliposi, in 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 durante la sorveglianza 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, in soggetti trattati con 400 mg di celecoxib in 2 studi clinici della durata massima di 3 anni (studi APC e PreSAP):

Comuni: angina pectoris, sindrome del colon irritabile, nefrolitiasi, aumento della creatininemia, ipertrofia prostatica benigna, incremento ponderale. **Non comuni:** infezione da helicobacter, herpes zoster, erisipela, broncopneumonia, labirintite, infezione gengivale, lipoma, corpi mobili vitreali, emorragia congiuntivale, trombosi venosa profonda, disfonia, emorragia emorroidale, movimenti intestinali frequenti, ulcere della bocca, dermatite allergica, ganglion, nocturia, emorragia vaginale, sensibilità al seno, frattura degli arti inferiori, incremento del sodio ematico.

³ Reazioni avverse segnalate spontaneamente al database di farmacovigilanza in un arco di tempo in cui sono stati trattati con celecoxib (con diverse dosi, durate e indicazioni) oltre 70 milioni di pazienti. Pertanto le frequenze di queste reazioni avverse non possono essere determinate con attendibilità. Le reazioni avverse elencate per la popolazione post-marketing sono soltanto quelle che non sono già elencate per gli studi su osteoartrosi e artrite reumatoide o sulla prevenzione della poliposi.

Nei dati finali (aggiudicati) risultanti dagli studi APC e PreSAP in 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). 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/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati evidenziati casi di sovradosaggio nell'ambito degli studi clinici. Dosi singole fino a 1200 mg e dosi multiple fino a 1200 mg due volte al giorno sono state somministrate a volontari sani per 9 giorni, senza che si siano verificati eventi avversi clinicamente significativi. In caso di sospetto sovradosaggio occorre fornire un'assistenza medica appropriata, ricorrendo ad esempio alla lavanda gastrica, alla supervisione medica e, se necessario, all'istituzione di un trattamento sintomatico. Non si ritiene la dialisi un metodo efficace per l'eliminazione del farmaco a causa del 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

Celecoxib è un inibitore selettivo della ciclo-ossigenasi-2 (COX-2), efficace per via orale, a dosaggi compresi nell'intervallo di efficacia clinica (200-400 mg/die). Nei volontari sani, a queste dosi non è stato osservato un effetto inibitorio statisticamente significativo sulla COX-1 (misurato come inibizione *ex-vivo* della produzione di trombano B_2 [Tx B_2]).

La ciclo-ossigenasi è responsabile della produzione di prostaglandine. Sono state identificate due isoforme della ciclo-ossigenasi, la COX-1 e la COX-2. Si ritiene che la COX-2, l'isoforma dell'enzima indotta da stimoli pro-infiammatori, sia principalmente responsabile della sintesi dei prostanoidei, mediatori di 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 funzione cognitiva). Può avere un ruolo anche nella cicatrizzazione delle ulcere. La COX-2 è stata isolata nei tessuti circostanti ulcere gastriche nell'uomo, ma il suo ruolo nel processo di cicatrizzazione delle ulcere non è stata stabilita.

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

E' stato osservato un effetto dose-dipendente sulla formazione di Tx B_2 dopo somministrazione di alte dosi di celecoxib. Tuttavia, in studi di dimensioni ridotte, condotti su volontari sani con dosi multiple di 600 mg BID (3 volte il dosaggio massimo raccomandato), celecoxib non ha evidenziato alcun effetto sull'aggregazione piastrinica e sul tempo di sanguinamento rispetto al placebo.

Sono stati effettuati numerosi studi clinici che hanno confermato l'efficacia e la sicurezza di celecoxib nel trattamento dell'osteoartrite, dell'artrite reumatoide e della spondilite anchilosante. Celecoxib è stato valutato nel trattamento degli stati infiammatori e dolorosi nell'osteoartrite del

ginocchio e dell'anca in circa 4.200 pazienti arruolati in studi clinici della durata massima di 12 settimane, controllati verso placebo e farmaci attivi. Celecoxib è stato valutato anche per il trattamento degli stati infiammatori e dolorosi dell'artrite reumatoide in circa 2.100 pazienti arruolati in studi clinici della durata massima di 24 settimane controllati verso placebo e farmaci attivi. Dosi giornaliere di 200-400 mg di Celecoxib determinano una riduzione del dolore entro 24 ore dalla somministrazione. Celecoxib è stato valutato inoltre per il trattamento sintomatico della spondilite anchilosante in 896 pazienti arruolati in studi clinici della durata massima di 12 settimane controllati verso placebo e farmaci attivi. In questi studi, alle dosi di 100 mg BID, 200 mg QD, 200 mg BID e 400 mg QD, Celecoxib ha determinato una significativa riduzione del dolore, dell'attività e della funzionalità globale della malattia nella spondilite anchilosante.

Sono stati condotti cinque studi controllati, randomizzati in doppio cieco che hanno previsto il controllo endoscopico del tratto gastrointestinale superiore, in circa 4.500 pazienti che non presentavano ulcerazioni all'inizio dello studio (dosaggi di celecoxib da 50 a 400 mg BID). 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) e ibuprofene (2400 mg/die). I dati rispetto al diclofenac (150 mg/die) non sono risultati significativi. In due degli studi a 12 settimane, la percentuale di pazienti con ulcerazione gastroduodenale rilevata mediante endoscopia non è stata significativamente diversa rispetto al placebo e a celecoxib 200 mg BID e 400 mg BID.

In uno studio prospettico a lungo termine condotto per valutare la sicurezza del trattamento (studio CLASS, durata 6-15 mesi), 5.800 pazienti con osteoartrosi e 2.200 pazienti con artrite reumatoide sono stati trattati con celecoxib 400 mg BID (rispettivamente 4 volte e 2 volte i dosaggi raccomandati per l'osteoartrosi e l'artrite reumatoide), ibuprofene 800 mg TID o diclofenac 75 mg BID (entrambi ai dosaggi terapeutici). Il 22% dei pazienti arruolati assumeva contemporaneamente bassi dosaggi di acido acetilsalicilico (≤ 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 ha mostrato differenze significative rispetto all'ibuprofene o al diclofenac valutati singolarmente. Anche quando il confronto è stato effettuato con il gruppo dei FANS combinati 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 i FANS (rischio relativo 0.66, 95 % IC 0.45-0.97), anche se questa differenza non è stata riscontrata tra celecoxib e diclofenac. Nei pazienti in trattamento con celecoxib e bassi dosaggi di acido acetilsalicilico è stata segnalata una frequenza di ulcere complicate 4 volte maggiore rispetto ai pazienti che assumevano solamente 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 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 riduzione dell'emoglobina (≥ 2 g/dl) e/o dell'ematocrito ($\geq 10\%$) di origine gastrointestinale accertata o presunta erano più basse nei pazienti trattati con celecoxib 200 mg due volte al giorno (N=2,238) rispetto ai pazienti trattati con diclofenac a rilascio prolungato 75 mg due volte al giorno più omeprazolo 20 mg una volta al giorno (N=2,246) (0.2% vs. 1.1% in caso di origine gastrointestinale accertata, $p=0.004$; 0,4% vs.

2.4% in caso di origine gastrointestinale presunta, $p=0.0001$). Le percentuali di complicanze gastrointestinali clinicamente manifeste quali perforazione, ostruzione o emorragia erano molto basse, senza differenze tra i gruppi di trattamento (4-5 per gruppo).

Sicurezza cardiovascolare – Studi a lungo termine su pazienti con polipi adenomatosi sporadici

Sono stati condotti due studi su pazienti con polipi adenomatosi sporadici con celecoxib: 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 di morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus (aggiudicato) con celecoxib rispetto al placebo, durante i 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 dovuti principalmente a una maggiore incidenza dell'infarto miocardico.

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

I dati provenienti da un terzo studio a lungo termine, ADAPT (*The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial*), non hanno mostrato un aumento significativo del rischio cardiovascolare con celecoxib 200 mg BID rispetto al placebo. Il rischio relativo rispetto al placebo per un simile endpoint combinato (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus) è stato pari a 1,14 (95% IC 0,61 – 2,12) con 200 mg di celecoxib due volte al giorno. L'incidenza di infarto miocardico è risultata pari a 1,1% (8/717 pazienti) con celecoxib 200 mg due volte al giorno e a 1,2% (13/1070) con placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Celecoxib viene eliminato principalmente 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. Alle concentrazioni plasmatiche terapeutiche il legame con le proteine plasmatiche è pari a circa il 97%. Celecoxib non si lega in modo preferenziale agli eritrociti. L'emivita di eliminazione è pari a 8-12 ore. Le concentrazioni plasmatiche allo *steady state* sono raggiunte entro 5 giorni dall'inizio del trattamento. L'attività farmacologica viene esercitata dal principio attivo immodificato. I principali metaboliti trovati in circolo non hanno un'attività rilevabile sulla COX-1 o sulla COX-2.

Il metabolismo del celecoxib è mediato principalmente dal citocromo P450 2C9. Nel plasma umano sono stati identificati tre metaboliti, inattivi come inibitori della COX-1 o della COX-2: un alcol primario, il corrispondente acido carbossilico e il suo glucuroconiugato.

L'attività del citocromo P450 2C9 è ridotta nei soggetti con polimorfismi genetici che portano a una riduzione dell'attività enzimatica, come gli 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.

Celecoxib deve essere somministrato con cautela nei pazienti noti o possibili metabolizzatori lenti del CYP2C9 sulla base della storia/esperienze precedenti con altri substrati del CYP2C9 (vedere paragrafo 4.2).

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

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

Rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale, i pazienti con lieve alterazione della funzionalità epatica hanno evidenziato un incremento medio della C_{max} e della AUC di celecoxib del 53% e del 26%, rispettivamente. 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 epatica da lieve a moderata è stata correlata direttamente 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 l'uso celecoxib è controindicato in questi pazienti.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Le capsule contengono:

Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica
Povidone K30
Sodio laurilsolfato
Magnesio stearato

Gli involucri delle capsule da 100 mg contengono:

Gelatina
Titanio diossido (E171)
Indigotina (Carmine Indigo) (E132)

Gli involucri delle capsule da 200 mg contengono:

Gelatina
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

100 mg: 2 anni
200 mg: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

CELECOXIB TECNIGEN 100 mg sono confezionate in blister PVC/alluminio in confezioni da 40 capsule.
CELECOXIB TECNIGEN 200 mg sono confezionate in blister PVC/alluminio in confezioni da 20 e 30 capsule.

Non tutte le confezioni potrebbero essere commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TECNIMEDE – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.

Rua da Tapada Grande, 2, Abrunheira

2710-089 Sintra

Portogallo

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

041955016 - Celecoxib TecniGen “100 mg capsule rigide” 40 capsule in blister PVC/Al

041955028 - Celecoxib TecniGen “200 mg capsule rigide” 20 capsule in blister PVC/Al

041955030 - Celecoxib TecniGen “200 mg capsule rigide” 30 capsule in blister PVC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco