

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Celecoxib Viatris 100 mg capsule rigide
Celecoxib Viatris 200 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 100 mg o 200 mg di celecoxib.

Eccipiente con effetti noti:

Lattosio (ogni capsula contiene rispettivamente 149,7 mg o 49,8 mg di lattosio monoidrato; vedere paragrafo 4.4).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide (capsule).

Capsule opache di colore bianco con due bande blu contrassegnate 7767 e 100.

Capsule opache di colore bianco con due bande oro contrassegnate 7767 e 200.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Celecoxib Viatris è indicato negli adulti per il trattamento sintomatico dell'osteoartrite, dell'artrite reumatoide e della spondilite anchilosante.

La decisione di prescrivere un inibitore selettivo della ciclo-ossigenasi-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 paziente di un trattamento per il sollievo sintomatico e la risposta alla terapia devono essere rivalutati periodicamente, specialmente nei pazienti con osteoartrite (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.8 e 5.1).

Osteoartrite

La dose giornaliera raccomandata è di 200 mg una volta al giorno o in due dosi refratte. In alcuni 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 aumento del beneficio terapeutico, si devono valutare altre alternative terapeutiche.

Artrite reumatoide

La dose giornaliera iniziale raccomandata è di 200 mg in due dosi refratte. 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 aumento del 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 refratte. In alcuni

pazienti, in cui il sollievo dai sintomi non si è dimostrato sufficiente, una dose da 400 mg una volta al giorno o in due dosi refratte può aumentare l'efficacia. Dopo due settimane di trattamento, in assenza di un aumento del 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 giovani, si devono inizialmente utilizzare 200 mg al giorno. Se necessario, la dose può essere successivamente incrementata fino a 400 mg due volte al giorno. Si richiede particolare attenzione nei pazienti anziani con peso corporeo inferiore ai 50 kg (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

L'uso di celecoxib non è indicato nei bambini.

Scarsi metabolizzatori del CYP2C9

Ai pazienti che presentano una riduzione, accertata o sospetta, dell'attività metabolica del CYP2C9, sulla base del genotipo o di storia/esperienza precedente con altri substrati del CYP2C9, celecoxib deve essere somministrato 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).

Compromissione epatica

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

Danno renale

L'esperienza clinica in pazienti con danno renale lieve o moderato trattati con celecoxib è limitata; pertanto si consiglia di trattare con cautela questa categoria di pazienti (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione

Uso orale

Celecoxib può essere assunto con o senza cibo. Per i pazienti che hanno difficoltà a deglutire le capsule, il contenuto di una capsula di celecoxib può essere aggiunto a mousse di mela, crema di riso, yogurt o banana schiacciata. In questo caso, svuotare attentamente l'intero contenuto della capsula in un cucchiaino raso di mousse di mela, crema di riso, yogurt o banana schiacciata freddi o a temperatura ambiente e ingerire immediatamente con 240 ml di acqua. Il contenuto della capsula versato su mousse di mela, crema di riso o yogurt è stabile per un massimo di 6 ore in frigorifero (2-8 °C). Il contenuto della capsula versato sulla banana schiacciata non deve essere conservato in frigorifero e deve essere ingerito immediatamente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità nota alle sulfonamidi.

Ulcera peptica attiva o sanguinamento gastrointestinale.

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

Gravidanza e donne in età fertile che non fanno uso di adeguate misure contraccettive (vedere paragrafo 4.6). Sono state osservate malformazioni nelle due specie animali studiate con celecoxib (vedere paragrafi 4.6 e 5.3). Il potenziale rischio per la donna in 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 renale stimata della creatinina < 30 ml/min.

Infiammazione cronica dell'intestino.

Insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II-IV).

Cardiopatía ischemica stabilita, arteriopatia periferica e/o malattia cerebrovascolare accertate.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Effetti gastrointestinali (GI)

Complicazioni a carico del tratto gastrointestinale superiore e inferiore (perforazioni, ulcere o sanguinamenti), alcune delle quali fatali, sono state riscontrate in pazienti trattati con celecoxib. Si consiglia cautela nel trattamento di pazienti che presentano un rischio maggiore di complicanze gastrointestinali associate all'impiego di FANS; gli anziani, i pazienti che assumono contemporaneamente qualsiasi altro FANS o farmaci antiplastrinici (ad esempio acido acetilsalicilico) o glucocorticoidi, i pazienti che assumono alcolici 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 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 due volte al giorno (BID) e 400 mg BID è stato osservato un aumento rispetto al placebo del numero degli eventi cardiovascolari (CV) gravi, in particolare modo di infarto del miocardio (vedere paragrafo 5.1).

Poiché i rischi cardiovascolari di celecoxib possono aumentare con la dose e con la durata dell'esposizione, la durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve essere utilizzato il dosaggio giornaliero minimo efficace. 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 del paziente di un trattamento per il sollievo sintomatico e la risposta alla terapia devono essere rivalutati periodicamente, specialmente nei pazienti con osteoartrosi (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.8 e 5.1).

I pazienti con fattori di rischio significativi per eventi cardiovascolari (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 sostituiti dell'acido acetilsalicilico per la profilassi delle malattie tromboemboliche di origine cardiovascolare perché non hanno effetti antiplastrinici. Pertanto, la terapia antiplastrinica non deve essere interrotta (vedere paragrafo 5.1).

Ritenzione di liquidi ed edema

Analogamente a quanto riscontrato con altri medicinali che inibiscono la sintesi delle prostaglandine, sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edemi in pazienti trattati con celecoxib. 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, un'alterata funzionalità cardiaca sono più facilmente riscontrabili nei pazienti anziani, pertanto questi pazienti devono essere tenuti sotto appropriato controllo medico.

I FANS, incluso celecoxib, possono causare tossicità renale. Studi clinici condotti con celecoxib hanno dimostrato effetti a carico della funzionalità renale simili a quelli osservati con i FANS di confronto. I pazienti con rischio più elevato di tossicità renale sono quelli con funzionalità renale alterata, scompenso cardiaco, compromissione della funzionalità epatica, pazienti in cura con diuretici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), 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 è sviluppata entro un mese dall'inizio della terapia con celecoxib (vedere paragrafo 4.8).

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

Inibizione del CYP2D6

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

Scarsi metabolizzatori del CYP2C9

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

Reazioni di ipersensibilità cutanea e sistemica

Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, tra cui dermatiti esfoliative, sindrome di Stevens-

Johnson e necrolisi epidermica tossica sono state segnalate molto raramente in associazione all'uso di celecoxib (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sembrano essere maggiormente a rischio per queste reazioni avverse nelle fasi iniziali del trattamento: nella maggior parte dei casi l'insorgenza dei sintomi si verifica entro il primo mese di trattamento. In pazienti in trattamento con celecoxib, sono state segnalate gravi reazioni di ipersensibilità (inclusi anafilassi, angioedema e rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), sindrome da ipersensibilità) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con anamnesi positiva di allergia alle sulfonamidi o altre allergie da farmaci possono presentare un rischio maggiore di reazioni cutanee gravi o reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con celecoxib deve essere interrotto alla comparsa dei primi segni di eruzione cutanea, lesioni a livello delle mucose o di qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Generale

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

Uso con anticoagulanti orali

In pazienti in trattamento concomitante con warfarin, sono stati segnalati gravi episodi di sanguinamento, alcuni dei quali fatali. Con la terapia concomitante è stato segnalato un incremento del tempo di protrombina (INR), che deve essere pertanto attentamente monitorato nei pazienti trattati con warfarin/anticoagulanti orali di tipo cumarinico, in particolare quando inizia il trattamento con celecoxib o quando la dose di celecoxib viene modificata (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di anticoagulanti e FANS potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento. Si raccomanda cautela in caso di somministrazione contemporanea di celecoxib con warfarin o altri anticoagulanti orali, inclusi gli anticoagulanti innovativi (es. apixaban, dabigatran e rivaroxaban).

Eccipienti

Le capsule di Celecoxib Viatris da 100 mg e 200 mg contengono lattosio (rispettivamente 149,7 mg e 49,8 mg). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Celecoxib Viatris 100 mg e 200 mg contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazione 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 della dose di celecoxib in pazienti che assumono warfarin o altri anticoagulanti, poiché 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 la dose di celecoxib viene modificata (vedere paragrafo 4.4.). Sono stati segnalati episodi di sanguinamento, alcuni dei quali fatali, associati ad incrementi del tempo di protrombina, soprattutto in pazienti anziani trattati con celecoxib in concomitanza con warfarin.

Antipertensivi

I FANS possono ridurre l'effetto degli antipertensivi, inclusi gli ACE inibitori, gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, i diuretici e i beta-bloccanti. Come per i FANS, il rischio di insufficienza renale acuta, che generalmente è reversibile, può aumentare in alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (es. pazienti disidratati, pazienti in cura con diuretici o anziani) quando gli ACE inibitori, gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II e/o i diuretici vengono associati ai FANS, incluso celecoxib (vedere paragrafo 4.4). Pertanto, la somministrazione di questi medicinali 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 BID di celecoxib non ha portato, rispetto al placebo, ad aumenti clinicamente significativi dei valori medi giornalieri della pressione arteriosa sistolica o diastolica, come risulta dal controllo pressorio ambulatoriale nelle 24 ore. Tra i pazienti trattati con celecoxib 200 mg BID, il 48% è stato considerato non rispondente al lisinopril alla visita clinica finale (pazienti che presentavano 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 potrebbe aumentare l'effetto nefrotossico rispettivamente di ciclosporina o tacrolimus. La funzionalità renale deve essere monitorata quando il celecoxib viene somministrato insieme a uno di questi medicinali.

Acido acetilsalicilico

Celecoxib può essere utilizzato in associazione a bassi dosaggi di acido acetilsalicilico, ma non è un sostituto dell'acido acetilsalicilico per la profilassi CV. 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 confrontata all'uso di celecoxib da solo (vedere paragrafo 5.1).

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di celecoxib su altri medicinali

Inibizione del CYP2D6

Celecoxib è un inibitore del citocromo CYP2D6. Le concentrazioni plasmatiche dei medicinali che sono substrati di questo enzima possono aumentare in caso di somministrazione contemporanea di celecoxib. Gli antidepressivi (triciclici e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)), i neurolettici, gli antiaritmici, ecc. costituiscono esempi di medicinali metabolizzati dal CYP2D6. La dose determinata individualmente di tali medicinali, substrati del citocromo CYP2D6, può richiedere una riduzione quando il trattamento con celecoxib è iniziato, o un aumento quando viene interrotto.

La somministrazione concomitante di celecoxib 200 mg due volte al giorno ha determinato aumenti rispettivamente di 2,6 volte e di 1,5 volte nelle concentrazioni plasmatiche di destrometorfano e di metoprololo (substrati del CYP2D6). Questi aumenti sono dovuti all'inibizione indotta dal celecoxib del metabolismo dei substrati del CYP2D6.

Inibizione del CYP2C19

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

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 dell'area sotto la curva (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 rilevante sulla farmacocinetica dei contraccettivi orali (1 mg noretisterone/35 mcg etinilestradiolo).

Glibenclamide/tolbutamide

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

Effetti di altri medicinali su celecoxib

Scarsi metabolizzatori 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 il fluconazolo, può aumentare ulteriormente l'esposizione al celecoxib. Nei pazienti con accertata riduzione dell'attività metabolica per il CYP2C9 bisogna evitare queste associazioni (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Inibitori e induttori del CYP2C9

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

Ketoconazolo e antiacidi

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

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi negli animali (ratti e conigli) hanno evidenziato tossicità riproduttiva, incluse malformazioni (vedere paragrafi 4.3 e 5.3). L'inibizione della sintesi delle prostaglandine potrebbe avere effetti avversi sulla gravidanza. I dati derivanti dagli studi epidemiologici evidenziano un rischio maggiore di aborto spontaneo a seguito dell'utilizzo di farmaci inibitori della sintesi delle prostaglandine nei primi mesi di gravidanza. Il rischio potenziale per la donna in 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 l'ultimo 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 con l'interruzione.

Celecoxib è controindicato in gravidanza e in donne che possono andare incontro a gravidanza (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 Viatris non devono allattare.

Fertilità

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

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari

Celecoxib Viatris può avere una lieve influenza sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti che avvertono capogiri, vertigini o sonnolenza durante il trattamento con Celecoxib Viatris 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 oltre di quelle riportate per il placebo, nel corso di 12 studi clinici verso 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, *Prevenzione dell'adenoma con celecoxib*) e *Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps* (PreSAP, *Prevenzione dei polipi colorettali adenomatosi sporadici*); vedere paragrafo 5.1, 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 dosi, durata e indicazioni diverse) oltre 70 milioni di pazienti. Anche se le seguenti reazioni sono state identificate come reazioni risultanti da segnalazioni post-marketing, sono stati consultati i dati degli studi clinici per stimarne la frequenza. Le frequenze sono basate su una meta-analisi cumulativa dell'insieme degli studi, che rappresentano l'esposizione in 38.102 pazienti.

Tabella 1. Reazioni avverse negli studi clinici con celecoxib e nella farmacovigilanza post-marketing (terminologia MedDRA)^{1,2}

Classificazione e per sistemi e organi	Frequenza delle reazioni avverse					
	Molto Comune (≥1/10)	Comune (≥1/100 e <1/10)	Non comune (≥1/1,000 e <1/100)	Raro (≥1/10,000 e <1/1,000)	Molto raro (<1/10,000)	Frequenza non nota (non può)

						essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		Sinusite, infezioni delle alte vie respiratorie, faringite, infezioni delle vie urinarie				
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia	Leucopenia, trombocitopenia	Pancitopenia ⁴	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità			shock anafilattico ⁴ , reazione anafilattica ⁴	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Iperkaliemia			
Disturbi psichiatrici		Insonnia	Ansia, depressione, affaticamento	Stato confusionale, Allucinazioni ⁴		
Patologie del sistema nervoso		Capogiri, ipertonia, Cefalea ⁴ ,	infarto cerebrale ¹ , Parestesia, sonnolenza,	Atassia, disgeusia	Emorragia intracranica (inclusa emorragia intracranica fatale) ⁴ , meningite asettica ⁴ , epilessia (inclusa epilessia aggravata) ⁴ , ageusia ⁴ , anosmia ⁴ ,	
Patologie dell'occhio			Visione offuscata, Congiuntivite ⁴	Emorragia oculare ⁴	occlusione delle arterie o delle vene della retina ⁴	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito, ipoacusia ¹			
Patologie cardiache		Infarto del miocardio ¹	Insufficienza cardiaca, palpitazioni, tachicardia	Aritmia ⁴		
Patologie Vascolari	Ipertensione ¹ (inclusa ipertensione			Embolia polmonare ⁴ , vampate ⁴ ,	Vasculite ⁴ ,	

	aggravata)					
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Rinite, tosse, dispnea ¹	Broncospasmo ⁴	Polmonite ⁴		
Patologie gastrointestinali		Nausea ⁴ , Dolore addominale, diarrea, dispepsia, flatulenza, vomito ¹ , disfagia ¹	Stipsi, gastrite, stomatite, infiammazioni gastrointestinali (incluso peggioramento delle infiammazioni gastrointestinali), eruttazione,	emorragia gastrointestinale ⁴ , ulcerazioni duodenali, ulcerazioni gastriche, ulcerazioni esofagee, ulcerazioni intestinali, ulcerazioni dell'intestino crasso; perforazione intestinale; esofagite, melena; pancreatite, colite ⁴		
Patologie epatobiliari			Alterata funzionalità epatica, aumento degli enzimi epatici, (incluso aumento di SGOT e SGPT)	Epatite ⁴	Insufficienza epatica ⁴ (talvolta fatale o che ha richiesto trapianto del fegato), epatite fulminante ⁴ (talvolta con esito fatale), necrosi epatica ⁴ , colsestasi ⁴ , epatite colestatica ⁴ , ittero ⁴	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, prurito (incluso prurito generalizzato)	Orticaria, Ecchimosi ⁴	Angioedema ⁴ , alopecia, fotosensibilità	Dermatite esfoliativa ⁴ , eritema multiforme ⁴ , sindrome di Stevens-Johnson ⁴ , necrolisi epidermica tossica ⁴ , reazione a farmaco con eosinofilia e	

					sintomi sistemici (DRESS) ⁴ pustolosi acuta generalizzata e esantematica (AGEP) ⁴ , dermatite bollosa ⁴	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia ⁴	Spasmi muscolari, crampi agli arti inferiori		miosite ⁴	
Patologie renali e urinarie			Creatinina ematica aumentata, urea ematica aumentata	Insufficienza renale acuta ⁴ , iponatriemia ⁴	Nefrite tubulointerstiziale ⁴ , Sindrome nefrosica ⁴ , glomerulonefrite a lesioni minime ⁴	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Disturbi mestruali ⁴		Infertilità femminile (fertilità femminile ridotta) ³
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Malattia simil-influenza, edema periferico/ritenzione di liquidi	Edema del volto, dolore toracico ⁴			
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni di procedura		Lesione (lesione accidentale)				

SGOT - transaminasi glutamico ossalacetica sierica

SGPT - transaminasi glutamico piruvica sierica

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 dosi giornaliere di 400 mg di celecoxib in 2 studi clinici della durata massima di 3 anni (studi APC e PreSAP):

Comuni: angina pectoris, sindrome del colon irritabile, nefrolitiasi, aumento della creatinemia, ipertrofia prostatica benigna, incremento ponderale.

Non comuni: infezione da helicobacter, herpes zoster, erisipela, 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 intraprendere una gravidanza sono escluse da tutte le sperimentazioni, perciò non avrebbe senso consultare il database delle sperimentazioni per tale evento.

⁴ Le frequenze sono basate su una meta-analisi cumulativa dell'insieme degli 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 di infarto miocardico rispetto al placebo era pari a 7,6 eventi per 1.000 pazienti (non comune), e non è stata riscontrata incidenza maggiore di ictus rispetto al placebo (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.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 a 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 medicinale 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 COX-2, efficace per via orale, quando somministrato alla dose di 200-400 mg/die (intervallo di efficacia clinica). A queste dosi non è stato osservato nel volontario sano un effetto inibitorio statisticamente significativo sulla COX-1 (misurato come inibizione *ex-vivo* della formazione 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, 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 funzionalità cognitiva). Può avere un ruolo anche nella cicatrizzazione delle ulcere. La COX-2 è stata isolata, infatti, nei tessuti circostanti ulcere gastriche nell'uomo, ma la sua importanza nel processo di cicatrizzazione delle ulcere non è stata stabilita.

La differenza nell'attività antiplastrinica tra alcuni FANS inibitori della COX-1 e gli inibitori selettivi della COX-2 può essere clinicamente significativa in pazienti a rischio di reazioni tromboemboliche.

Gli inibitori selettivi della COX-2 riducono la formazione della prostaciclina sistemica (e quindi forse anche di quella endoteliale) senza agire sul trombossano piastrinico.

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

Un effetto dose-dipendente sulla formazione del TxB_2 è stato osservato in seguito alla somministrazione di alte dosi di celecoxib. Tuttavia, in studi di dimensioni ridotte, condotti su volontari sani con dosi multiple da 600 mg BID (3 volte la dose massima raccomandata), 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 anche valutato per il trattamento degli stati infiammatori e dolorosi nell'artrite reumatoide in circa 2.100 pazienti arruolati in studi clinici fino a 24 settimane controllati verso placebo e farmaci attivi. Con l'impiego di celecoxib in dosi giornaliere di 200-400 mg è stata ottenuta una riduzione del dolore in meno di 24 ore dalla somministrazione. Celecoxib è stato valutato inoltre per il trattamento sintomatico della spondilite anchilosante in 896 pazienti arruolati in studi clinici fino a 12 settimane controllati verso placebo e farmaci attivi. In questi studi, somministrato in dosi di 100 mg BID, 200 mg QD, 200 mg BID e 400 mg QD, celecoxib ha dimostrato un significativo miglioramento del dolore, dell'attività globale 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, trattati a dosaggi di 50-400 mg BID di celecoxib e che all'inizio dello studio non presentavano ulcerazioni. Negli studi endoscopici a 12 settimane, celecoxib (100-800 mg/die) è stato associato a un rischio significativamente inferiore di ulcere gastroduodenali rispetto a naprossene (1000 mg/die) e ibuprofene (2400 mg/die). I dati non sono risultati significativi rispetto al diclofenac (150 mg/die). In due degli studi a 12 settimane la percentuale di pazienti con ulcerazione gastroduodenale endoscopicamente rilevata non è stata significativamente diversa rispetto al placebo e a celecoxib 200 mg BID e 400 mg BID.

In uno studio prospettico a lungo termine condotto per valutare la sicurezza del trattamento (studio CLASS, durata 6-15 mesi), 5.800 pazienti con osteoartrosi e 2.200 pazienti con artrite reumatoide sono stati trattati con celecoxib 400 mg BID (rispettivamente 4 volte e 2 volte i dosaggi raccomandati per l'osteoartrosi e l'artrite reumatoide), ibuprofene 800 mg tre volte al giorno (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 CV. Per quanto concerne l'endpoint primario, ovvero il numero di ulcere complicate (definite come sanguinamento gastrointestinale, perforazione o ostruzione), celecoxib non si è dimostrato significativamente diverso dall'ibuprofene o dal diclofenac valutati singolarmente. Anche quando il confronto è stato effettuato con i FANS nel loro complesso, non è stata osservata una differenza statisticamente significativa per le ulcere complicate (rischio relativo 0,77, 95% IC 0,41-1,46, basato sull'intera durata del trattamento). Per quanto riguarda l'endpoint combinato, ovvero le ulcere complicate e sintomatiche, l'incidenza è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con celecoxib rispetto al gruppo in trattamento con FANS (rischio relativo 0,66, 95% IC 0,45-0,97), anche se questa differenza non è stata riscontrata tra celecoxib e diclofenac. Nei pazienti in trattamento con celecoxib e bassi dosaggi di acido acetilsalicilico è stata segnalata una frequenza di ulcere complicate 4 volte maggiore rispetto ai pazienti che assumevano solo celecoxib. L'incidenza di riduzioni clinicamente significative dei livelli di emoglobina (> 2 g/dl), confermata da test ripetuti, è stata significativamente inferiore nei pazienti in trattamento con celecoxib rispetto al gruppo di

pazienti in trattamento con i FANS (rischio relativo 0,29, 95% IC 0,17-0,48). L'incidenza significativamente inferiore di questo evento con celecoxib 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 (ASA)], 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 e lo studio PreSAP. Nello studio APC, con celecoxib è stato riportato un aumento dose-correlato dell'endpoint combinato (aggiudicato) di morte CV, 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 CV, 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 200 mg due volte al giorno di celecoxib. I tassi cumulativi nell'arco di 3 anni per questo endpoint combinato sono risultati 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 una dose singola giornaliera di 400 mg di celecoxib, rispetto al placebo. I tassi cumulativi nei 3 anni per questo endpoint combinato sono stati 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 CV con celecoxib 200 mg BID rispetto al placebo. Il rischio relativo rispetto al placebo per un endpoint combinato simile (morte CV, infarto miocardico, ictus) è stato pari a 1,14 (95% IC 0,61 – 2,15) con 200 mg due volte al giorno di celecoxib. L'incidenza di infarto miocardico è risultata pari a 1,1% (8/717 pazienti) con celecoxib 200 mg due volte al giorno e a 1,2% (13/1070) con placebo.

Valutazione prospettica randomizzata della sicurezza integrata di celecoxib verso ibuprofene o naprossene (Prospective Randomised Evaluation of Celecoxib Integrated Safety - PRECISION)

Lo studio PRECISION è uno studio in doppio cieco sulla sicurezza cardiovascolare in pazienti con osteoartrosi (OA) o artrite reumatoide (AR) con o ad alto rischio di malattia cardiovascolare che ha messo a confronto celecoxib (200-400 mg/die) con naprossene (750-1000 mg/die) e ibuprofene (1800-2400 mg/die). L'endpoint primario, Antiplatelet Trialists Collaboration (APTC), è stata una combinazione determinata in modo indipendente di morte cardiovascolare (compresa la morte per emorragia), infarto del miocardio non fatale o ictus non fatale. Lo studio è stato progettato con una potenza dell'80% per valutare la non inferiorità. A tutti i pazienti è stato prescritto esomeprazolo in aperto (20-40 mg) per la protezione gastrica. Ai pazienti che assumevano aspirina a basso dosaggio è stato permesso di continuare la terapia; al basale circa la metà dei soggetti era trattata con aspirina. Gli endpoint secondari e terziari includevano esiti cardiovascolari, gastrointestinali e renali. La dose

media somministrata è stata di 209±37 mg/die per celecoxib, 2045±246 per ibuprofene e 852±103 per naprossene.

Per quanto riguarda l'endpoint primario, celecoxib, rispetto a naprossene o ibuprofene, ha soddisfatto tutti e quattro i requisiti di non inferiorità predefiniti; vedere la Tabella 2.

Altri endpoint secondari e terziari determinati in modo indipendente includevano esiti cardiovascolari, gastrointestinali e renali. Inoltre, è stato condotto uno studio secondario di 4 mesi sugli effetti dei tre farmaci sulla pressione arteriosa, misurata con misuratore portatile di pressione ABPM.

Tabella 2. Analisi primaria dell'endpoint composito determinato APTC

Analisi Intent-To-Treat (ITT, fino al mese 30)			
	Celecoxib 100-200 mg bid	Ibuprofene 600-800 mg tid	Naprossene 375-500 mg bid
N	8.072	8.040	7.969
Soggetti con eventi	188 (2,3%)	218 (2,7%)	201 (2,5%)
Confronto a due a due	Celecoxib vs. Naprossene	Celecoxib vs. Ibuprofene	Ibuprofene vs. Naprossene
HR (IC al 95%)	0,93 (0,76, 1,13)	0,86 (0,70, 1,04)	1,08 (0,89, 1,31)
Analisi Modified Intent-To-Treat (mITT, in trattamento fino al mese 43)			
	Celecoxib 100-200 mg bid	Ibuprofene 600-800 mg tid	Naprossene 375-500 mg bid
N	8.030	7.990	7.933
Soggetti con eventi	134 (1,7%)	155 (1,9%)	144 (1,8%)
Confronto a due a due	Celecoxib vs. Naprossene	Celecoxib vs. Ibuprofene	Ibuprofene vs. Naprossene
HR (IC al 95%)	0,90 (0,72, 1,14)	0,81 (0,64, 1,02)	1,12 (0,889, 1,40)

HR - hazard Ratio

BID - due volte al giorno

TID - tre volte al giorno

Complessivamente, i risultati sono stati numericamente simili nei gruppi di celecoxib e dei comparatori per gli endpoint secondari e terziari e nel complesso non ci sono stati esiti di sicurezza inattesi.

In complesso, lo studio PRECISION indica che celecoxib alla dose minima approvata di 100 mg due volte al giorno è non inferiore a ibuprofene somministrato nell'intervallo di 600 mg-800 mg tre volte al giorno o a naprossene somministrato nell'intervallo di 375 mg-500 mg due volte al giorno, in relazione agli effetti avversi cardiovascolari. I rischi cardiovascolari della classe dei FANS, inclusi i coxib, sono dose-dipendenti, pertanto i risultati per celecoxib 200 mg al giorno sull'endpoint cardiovascolare combinato non possono essere estrapolati a regimi di dosaggio che utilizzano dosi più elevate di celecoxib.

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 aumenta la biodisponibilità di circa il 20%.

Nel volontario sano adulto, l'esposizione globale sistemica (AUC) di celecoxib è risultata equivalente quando celecoxib è stato somministrato come capsula intatta o come contenuto della

capsula versato sulla mousse di mela. Non si sono verificate alterazioni significative della C_{max} , del T_{max} o del $T_{1/2}$ dopo la somministrazione del contenuto della capsula con la mousse di mela.

Distribuzione

Alle concentrazioni plasmatiche corrispondenti alle dosi terapeutiche, il legame con le proteine plasmatiche è pari a circa il 97% e il medicinale 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 glucuronide coniugato.

L'attività del citocromo P450 2C9 è ridotta nei soggetti con polimorfismi genetici che portano a una riduzione dell'attività enzimatica, come quelli omozigoti per il polimorfismo del CYP2C9*3.

In uno studio farmacocinetico con monosomministrazione giornaliera di 200 mg di celecoxib a volontari sani, con diversi genotipi come CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 o CYP2C9*3/*3, la C_{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 del CYP2C9, sulla base della storia/esperienza precedente con altri substrati del CYP2C9, celecoxib deve essere somministrato con cautela (vedere paragrafo 4.2).

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

La concentrazione plasmatica di celecoxib è aumentata di circa il 100% nelle donne anziane (> 65 anni di età).

Rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale, i pazienti con lieve alterazione della funzionalità epatica hanno evidenziato un incremento medio della C_{max} e dell' AUC di celecoxib rispettivamente del 53% e del 26%. I corrispondenti valori in pazienti con alterazione moderata della funzionalità epatica sono stati pari a 41% e 146% rispettivamente. La capacità metabolica in pazienti con alterazione da lieve a moderata è stata direttamente correlata ai valori dell'albumina. Nei pazienti con moderata alterazione della funzionalità epatica (albumina sierica compresa tra 25-35 g/l), il trattamento deve essere iniziato con una dose pari alla metà di quella raccomandata. 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 celecoxib 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 con il metabolismo. Meno dell'1% della dose è escreta in forma immodificata nelle urine. La variabilità inter-individuale nell'esposizione al celecoxib è di circa 10 volte. Celecoxib presenta un profilo farmacocinetico indipendente dalla dose e dal tempo nell'ambito dell'intervallo posologico terapeutico. L'emivita di eliminazione è pari a 8-12 ore. Le concentrazioni plasmatiche allo *steady state* sono raggiunte entro 5 giorni dall'inizio del trattamento.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati di sicurezza non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, mutagenicità o cancerogenicità al di là di quelli affrontati nel paragrafo 4.4, 4.6, e 5.1 del RCP.

Celecoxib a dosi orali ≥ 150 mg / kg / giorno (circa 2 volte l'esposizione nell'uomo a 200 mg due volte al giorno, come misurato da AUC₀₋₂₄), ha causato un aumento dell'incidenza di difetti del setto ventricolare, un evento raro, e alterazioni del feto, come ad esempio costole fuse, sternebre fuse e sternebre deformi quando i conigli sono stati trattati durante tutta l'organogenesi. Un aumento di ernia diaframmatica dose-dipendente è stata osservata quando i ratti sono stati trattati con celecoxib a dosi orali ≥ 30 mg / kg / die (circa 6 volte l'esposizione nell'uomo in base alla AUC₀₋₂₄ a 200 mg due volte al giorno) durante tutta l'organogenesi. Questi effetti sono attesi a seguito dell'inibizione della sintesi delle prostaglandine. Nei ratti, l'esposizione a celecoxib durante le prime fasi dello sviluppo embrionale ha provocato perdite pre- impianto e post- impianto, e ha ridotto la sopravvivenza embrio / fetale.

Celecoxib viene escreto nel latte di ratto. In studi peri-post natali effettuati sul ratto è stata osservata tossicità fetale. In uno studio di tossicità a 2 anni in ratti maschi a dosi elevate è stato osservato un aumento di trombosi in tessuti diversi dalla ghiandola surrenale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto delle capsule

Lattosio monoidrato

Sodio laurilsolfato

Povidone

Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato

Involucro delle capsule

Gelatina

Titanio diossido E171

Sodio laurilsolfato

Sorbitano monolaurato

Inchiostro di stampa

Indigotina E132 (solo per le capsule da 100 mg)

Ossido di ferro E172 (solo per le capsule da 200 mg)

Gomma lacca

Glicole propilenico

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/PVC trasparente o opaco. Confezioni da 2, 5, 6, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 10x10, 10x30, 10x50, 1x50 in unità separabili, 1x100 in unità separabili, 5x(10x10) capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viatrix Pharma S.r.l.
Via Vittor Pisani 20
20124 Milano

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

AIC n. 040788010 - "100 mg capsule rigide" 2 capsule in blister PVC/AL
AIC n. 040788022 - "100 mg capsule rigide" 5 capsule in blister PVC/AL
AIC n. 040788034 - "100 mg capsule rigide" 6 capsule in blister PVC/AL
AIC n. 040788046 - "100 mg capsule rigide" 10 capsule in blister PVC/AL
AIC n. 040788059 - "100 mg capsule rigide" 20 capsule in blister PVC/AL
AIC n. 040788061 - "100 mg capsule rigide" 30 capsule in blister PVC/AL
AIC n. 040788073 - "100 mg capsule rigide" 40 capsule in blister PVC/AL
AIC n. 040788085 - "100 mg capsule rigide" 50 capsule in blister PVC/AL
AIC n. 040788097 - "100 mg capsule rigide" 60 capsule in blister PVC/AL
AIC n. 040788109 - "100 mg capsule rigide" 100 capsule in blister PVC/AL
AIC n. 040788111 - "100 mg capsule rigide" 300 capsule in blister PVC/AL
AIC n. 040788123 - "100 mg capsule rigide" 500 capsule in blister PVC/AL
AIC n. 040788135 - "100 mg capsule rigide" 1x50 capsule in blister PVC/AL
AIC n. 040788147 - "100 mg capsule rigide" 1x100 capsule in blister PVC/AL
AIC n. 040788150 - "200 mg capsule rigide" 2 capsule in blister PVC/AL
AIC n. 040788162 - "200 mg capsule rigide" 5 capsule in blister PVC/AL
AIC n. 040788174 - "200 mg capsule rigide" 6 capsule in blister PVC/AL
AIC n. 040788186 - "200 mg capsule rigide" 10 capsule in blister PVC/AL
AIC n. 040788198 - "200 mg capsule rigide" 20 capsule in blister PVC/AL
AIC n. 040788200 - "200 mg capsule rigide" 30 capsule in blister PVC/AL
AIC n. 040788212 - "200 mg capsule rigide" 40 capsule in blister PVC/AL
AIC n. 040788224 - "200 mg capsule rigide" 50 capsule in blister PVC/AL
AIC n. 040788236 - "200 mg capsule rigide" 60 capsule in blister PVC/AL
AIC n. 040788248 - "200 mg capsule rigide" 100 capsule in blister PVC/AL
AIC n. 040788251 - "200 mg capsule rigide" 300 capsule in blister PVC/AL
AIC n. 040788263 - "200 mg capsule rigide" 500 capsule in blister PVC/AL
AIC n. 040788275 - "200 mg capsule rigide" 1x50 capsule in blister PVC/AL
AIC n. 040788287 - "200 mg capsule rigide" 1x100 capsule in blister PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 26/08/2014
Rinnovo dell'autorizzazione: 26 gennaio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco