

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. Denominazione del medicinale**

Celecoxib Zentiva 200 mg capsule rigide

### **2. Composizione qualitativa e quantitativa**

Ogni capsula contiene 200 mg di celecoxib

Eccipiente con effetti noti:

Ogni capsula da 200 mg contiene 49,75mg di lattosio monoidrato.

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

### **3. Forma farmaceutica**

Capsula rigida

Capsula rigida di gelatina di misura "1" opaca con corpo bianco e testa gialla, con stampato sul corpo 200 in nero, riempita con una polvere granulare bianca o biancastra.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

- Celecoxib Zentiva è indicato negli adulti per il sollievo sintomatico nel trattamento dell'osteoartrite, artrite reumatoide e spondilite anchilosante.
- La decisione di prescrivere un inibitore selettivo della ciclossigenasi-2 (COX-2) deve basarsi sulla valutazione dei rischi globali del singolo paziente (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

Poichè i rischi cardiovascolari (CV) di celecoxib possono aumentare con la dose e la durata dell'esposizione, deve essere usata la dose giornaliera più bassa efficace per il più breve periodo di tempo.

Il paziente che ha bisogno di sollievo sintomatico e che risponde alla terapia deve essere rivalutato periodicamente, soprattutto nei pazienti con

osteoartrite (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.8 e 5.1). Quando la dose raccomandata è 100 mg deve essere utilizzato un medicinale alternativo a base di celecoxib.

#### *Osteoartrite*

La dose usuale giornaliera raccomandata è di 200 mg presa una volta al giorno o divisa in due dosi. In alcuni pazienti con un insufficiente sollievo dai sintomi, un aumento della dose di 200 mg due volte al giorno può aumentare l'efficacia. In assenza di un aumento del beneficio terapeutico dopo 2 settimane, devono essere considerate altre alternative terapeutiche.

#### *Artrite reumatoide*

La dose iniziale giornaliera raccomandata è di 200 mg divisi in due dosi. La dose può, se richiesto, in seguito essere aumentata a 200 mg due volte al giorno. In mancanza di un aumento del beneficio terapeutico dopo due settimane devono essere prese in considerazione altre opzioni terapeutiche.

#### *Spondilite anchilosante*

La dose giornaliera raccomandata è di 200 mg da assumere una volta al giorno o suddivisa in due dosi. In pochi pazienti con insufficiente sollievo dai sintomi, un aumento della dose di 400 mg una volta al giorno o suddiviso in due dosi può aumentare l'efficacia. In assenza di un aumento del beneficio terapeutico dopo due settimane, devono essere considerate altre opzioni terapeutiche.

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

#### *Popolazioni speciali*

##### *Anziani*

Come per i giovani adulti deve essere usata una dose iniziale di 200 mg al giorno. La dose può, se richiesto, in seguito essere aumentata a 200 mg due volte al giorno. Particolare attenzione deve essere fatta negli anziani con un peso corporeo inferiore a 50 kg (vedere paragrafo 4.4 e 5.2).

##### *Popolazione pediatrica*

Celecoxib non è indicato per l'uso nei bambini.

##### *Metabolizzatori lenti del CYP2C9*

In pazienti che sono noti o si sospetta essere metabolizzatori lenti del CYP2C9 sulla base del genotipo o precedente storia/esperienza con altri substrati del CYP2C9, celecoxib deve essere somministrato con attenzione poiché il rischio di effetti avversi dose dipendente è aumentato.

Considerare di ridurre della metà la dose raccomandata più bassa (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Il trattamento deve essere iniziato con metà della dose raccomandata nei pazienti con compromissione epatica moderata accertata, con albumina nel sangue di 25-35 g/l. L'esperienza in questi pazienti è limitata ai pazienti cirrotici (vedere paragrafo 4.3, 4.4 e 5.2).

#### *Danno renale*

L'esperienza con il celecoxib in pazienti con danno renale lieve o moderato è limitata; quindi questi pazienti devono essere trattati con attenzione (vedere paragrafo 4.3, 4.4 e 5.2).

#### Modo di somministrazione

##### Uso orale

Celecoxib Zentiva deve essere deglutito intero con un sorso d'acqua. Le capsule possono essere prese con o senza cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità nota alle sulfonamidi.
- Ulcera peptica in fase attiva o sanguinamento gastrointestinale (GI).
- Pazienti che hanno avuto esperienza di asma, rinite acuta, polipi nasali, edema angioneurotico, orticaria o altri tipi di reazioni allergiche dopo aver assunto acido acetilsalicilico o altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inclusi inibitori della COX -2.
- Donne in gravidanza o in età fertile a meno che non stiano usando un metodo contraccettivo efficace (vedere paragrafo 4.6). Celecoxib ha dimostrato di causare malformazioni in due specie animali studiate (vedere paragrafi 4.6 e 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo non è noto ma non può essere escluso.
- Allattamento (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).
- Disfunzione epatica grave (albumina serica < 25 g/l o scala di Child - Pugh  $\geq$  10).
- Pazienti con clearance della creatinina stabilita in < 30 ml/min.
- Patologie infiammatorie dell'intestino.
- Insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II-IV).
- Patologia cardiaca ischemica accertata, patologia delle arterie periferiche e/o malattia cerebrovascolare.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### *Effetti gastrointestinali (GI)*

Complicazioni a carico del tratto gastrointestinale superiore e inferiore [perforazioni, ulcere o sanguinamenti (PUB)], 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 qualsiasi altro FANS o antiaggreganti piastrinici (come l'acido acetilsalicilico) o glucocorticoidi contemporaneamente, pazienti che fanno uso di alcool o i pazienti con anamnesi positiva per malattie gastrointestinali, quali ulcere e sanguinamento gastrointestinale.

C'è un ulteriore aumento del rischio di effetti avversi gastrointestinali con celecoxib (ulcere gastrointestinali o altre complicazioni gastrointestinali), quando celecoxib è assunto in concomitanza con acido acetilsalicilico (anche a basse dosi). Negli studi clinici a lungo termine non è stata dimostrata una differenza significativa nella sicurezza GI tra gli inibitori selettivi della COX-2 + acido acetilsalicilico e FANS + acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 5.1).

#### *Uso concomitante di FANS*

Deve essere evitato l'uso concomitante di celecoxib e FANS diversi dall'acido acetilsalicilico

#### *Effetti cardiovascolari*

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

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

L'assunzione di FANS a lungo termine, inclusi gli inibitori della COX 2, è stata associata al rischio aumentato di eventi avversi CV e trombotici. Non sono state stabilite né l'esatta entità del rischio associato ad una singola dose, né la durata esatta della terapia associata ad un aumento del rischio. La necessità di sollievo sintomatico e la risposta alla terapia devono essere rivalutati periodicamente, specialmente nei pazienti con osteoartrite (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.8 e 5.1).

I pazienti con fattori di rischio significativi per eventi CV (p.es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo di sigaretta) devono essere trattati con celecoxib solo dopo attenta valutazione (vedere paragrafo 5.1). Gli inibitori selettivi della COX-2 non sono un sostituto dell'acido acetilsalicilico per la profilassi delle malattie tromboemboliche di

origine CV perché non hanno effetti antiplastrinici. Pertanto, la terapia antiplastrinica non deve essere interrotta (vedere paragrafo 5.1).

#### *Ritenzione di fluidi ed edema*

Analogamente a quanto riscontrato con altri medicinali che inibiscono la sintesi delle prostaglandine, in pazienti trattati con celecoxib sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edemi. Pertanto, celecoxib deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi positiva per insufficienza cardiaca, disfunzione ventricolare sinistra o ipertensione e nei pazienti con edema preesistente di altra natura, poiché l'inibizione delle prostaglandine può causare un peggioramento della funzionalità renale e ritenzione di liquidi. È inoltre richiesta cautela nei pazienti che assumono diuretici o che sono a rischio di ipovolemia.

#### *Ipertensione*

Analogamente agli altri FANS, celecoxib può portare alla comparsa di ipertensione o al peggioramento dell'ipertensione pre-esistente, che possono entrambe contribuire all'aumento dell'incidenza degli eventi CV. La pressione arteriosa deve quindi essere monitorata attentamente all'inizio della terapia con celecoxib e durante tutto il corso del trattamento.

#### *Effetti renali ed epatici*

Una compromissione della funzionalità renale o epatica e specialmente un'alterata funzionalità cardiaca sono più facilmente riscontrabili nei pazienti anziani e pertanto questi pazienti devono essere tenuti sotto appropriato controllo medico.

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

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

Se nel corso del trattamento si verifica un deterioramento delle condizioni cliniche del paziente di uno qualsiasi dei sistemi d'organo descritti sopra,

devono essere adottate misure appropriate e deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con celecoxib.

#### *Inibizione del CYP2D6*

Celecoxib inibisce il 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 4.5).

#### *Metabolizzatori lenti del CYP2C9*

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

#### *Reazioni di ipersensibilità cutanea e sistemica*

Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, tra cui dermatiti esfoliative, sindrome di Stevens-Johnson e 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 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, rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), o sindrome da ipersensibilità) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con anamnesi di allergia alle sulfonamidi o altre allergie da farmaci possono presentare un rischio maggiore di reazioni cutanee gravi o reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con celecoxib deve essere interrotto alla comparsa dei primi segni di eruzione cutanea, lesioni a livello delle mucose o di qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

#### *Generale*

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

#### *Uso con anticoagulanti orali*

In pazienti in concomitante terapia con warfarin sono stati segnalati gravi episodi di sanguinamento, alcuni dei quali fatali. E' stato segnalato aumento del tempo di protrombina (INR) con terapia concomitante. Quindi, questo deve essere attentamente monitorato nei pazienti che assumono anticoagulanti orali tipo warfarin/cumarin, in particolare quando si inizia la terapia con celecoxib o quando la dose di celecoxib viene modificata (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di celecoxib e FANS può aumentare il rischio di sanguinamento. Si raccomanda cautela in caso di somministrazione contemporanea di celecoxib e warfarin o altri anticoagulanti orali, inclusi anche nuovi anticoagulanti (per esempio apixaban, dabigatran, e rivaroxaban).

#### *Eccipienti*

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato. 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 Zentiva contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per capsula, cioè essenzialmente “senza sodio”.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

##### *Interazioni farmacodinamiche*

###### **Anticoagulanti**

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

###### **Antiipertensivi**

I FANS possono ridurre l'effetto degli antiipertensivi inclusi gli ACE-inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, diuretici e i betabloccanti. Come per i FANS, il rischio di insufficienza renale acuta, che generalmente è reversibile, può aumentare in alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (p.es. pazienti disidratati, pazienti in cura con diuretici o anziani) quando gli ACE-inibitori, gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II e/o i diuretici vengono associati insieme ai FANS, incluso celecoxib (vedere paragrafo 4.4). Pertanto, la somministrazione di questi farmaci in associazione deve essere effettuata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere idratati in modo adeguato e si deve prendere in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento e successivamente periodicamente.

In uno studio clinico di 28 giorni effettuato su pazienti con ipertensione di stadio I e II controllata con lisinopril, la somministrazione di 200 mg BID di celecoxib non ha portato, rispetto al placebo, ad aumenti clinicamente significativi dei valori medi giornalieri della pressione arteriosa sistolica o diastolica, come risulta dal controllo pressorio ambulatoriale delle 24 ore. Tra i pazienti trattati con celecoxib 200 mg BID, 48% sono stati considerati non rispondenti al lisinopril alla visita clinica finale (pazienti che presentavano una pressione arteriosa diastolica > 90 mmHg oppure un

aumento della pressione arteriosa diastolica >10% rispetto al basale), in confronto al 27% dei pazienti trattati con placebo; questa differenza è risultata statisticamente significativa.

#### Ciclosporina e tacrolimus

La co-somministrazione di FANS e ciclosporina o tacrolimus può aumentare l'effetto nefrotossico di ciclosporina o tacrolimus, rispettivamente. La funzionalità renale deve essere monitorata quando il celecoxib viene somministrato insieme ad uno di questi 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 confrontato all'uso di celecoxib da solo (vedere paragrafo 5.1).

#### *Interazioni farmacocinetiche*

##### *Effetti di celecoxib su altri medicinali*

##### Inibizione del CYP2D6

Celecoxib è un inibitore del citocromo CYP2D6. Le concentrazioni plasmatiche dei medicinali che interagiscono con questo enzima possono aumentare in caso di somministrazione contemporanea di celecoxib. Gli antidepressivi (triciclici e SSRI), neurolettici, antiaritmici, ecc. costituiscono un esempio di questa categoria di medicinali. La dose determinata individualmente di tali farmaci, substrati del citocromo CYP2D6, può richiedere una riduzione quando è iniziato il trattamento con celecoxib, o un aumento quando viene interrotto.

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

#### Metotrexato

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

#### Litio

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 strettamente monitorati quando viene iniziato o sospeso il trattamento con celecoxib.

#### Contraccettivi orali

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

#### Glibenclamide/tolbutamide

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

#### *Effetti di altri medicinali su celecoxib*

##### Metabolizzatori lenti del CYP2C9

Negli individui che sono metabolizzatori lenti del CYP2C9 e 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 con accertata riduzione dell'attività metabolica per il CYP2C9 bisogna evitare queste associazioni (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

##### Inibitori ed induttori del CYP2C9

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

##### Ketoconazolo e antiacidi

Non sono stati osservati effetti farmacocinetici di ketoconazolo o antiacidi sul celecoxib.

### *Popolazione pediatrica*

Sono stati condotti studi di interazione solo negli adulti.

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

### Gravidanza

Studi negli animali (ratto e coniglio) hanno evidenziato una tossicità sulla funzione riproduttiva, incluse malformazioni (vedere paragrafi 4.3 e 5.3). L'inibizione della sintesi di prostaglandine potrebbe avere effetti avversi sulla gravidanza. I dati di studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di aborti spontanei dopo l'uso di inibitori della sintesi delle prostaglandine nei primi mesi della gravidanza. Il rischio potenziale derivante dalla somministrazione durante la gravidanza è sconosciuto, ma non può essere escluso. Analogamente ad altri medicinali inibitori della sintesi delle prostaglandine, celecoxib può causare inerzia uterina e chiusura prematura del dotto arterioso durante il terzo trimestre di gravidanza.

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

Celecoxib è controindicato in gravidanza e in donne che potrebbero diventarlo (vedere paragrafo 4.3 e 4.4). Se una donna rimane incinta durante il trattamento, celecoxib deve essere interrotto.

### 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 Zentiva non devono allattare.

### Fertilità

Sulla base del meccanismo d'azione, l'uso di FANS, incluso celecoxib, può ritardare o impedire la rottura dei follicoli ovarici, che in alcune donne è stato associato a infertilità reversibile.

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

Celecoxib Zentiva altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti che avvertono capogiri, vertigini o sonnolenza

durante il trattamento con Celecoxib Zentiva devono evitare di guidare o usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

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

- Reazioni avverse segnalate in pazienti affetti da osteoartrite e artrite reumatoide, con incidenze maggiori di 0,01% e maggiori di quelle riportate per il placebo, nel corso di 12 studi clinici vs placebo e/o altro controllo attivo della durata massima di 12 settimane, con dosaggi giornalieri di celecoxib che variavano da 100 mg a 800 mg. In altri studi condotti con FANS non selettivi come farmaci di confronto, circa 7.400 pazienti affetti da artrite sono stati trattati con dosi giornaliere di celecoxib fino a un massimo di 800 mg, compresi i circa 2.300 pazienti in trattamento per un anno o più. Le reazioni avverse riscontrate con celecoxib in questi ulteriori studi sono risultate in linea con quelle segnalate nei pazienti affetti da osteoartrite o artrite reumatoide elencate nella **Tabella 1**.
- Reazioni avverse segnalate con incidenze maggiori rispetto al placebo per soggetti trattati con dosi giornaliere di 400 mg di celecoxib negli studi a lungo termine della durata di 3 anni sulla prevenzione della poliposi (gli studi prevenzione dell'adenoma con Celecoxib (APC) e prevenzione dei polipi coloretali adenomatosi sporadici (PreSAP); vedere paragrafo 5.1: sicurezza CV - studi a lungo termine su pazienti con polipi adenomatosi sporadici).
- Reazioni avverse risultanti dalla farmacovigilanza post-marketing segnalate spontaneamente in un arco di tempo in cui si stima siano stati trattati con celecoxib (con diverse dosi, durata di trattamento e indicazioni) oltre 70 milioni di pazienti. Anche se queste sono state identificate come reazioni da segnalazioni post-marketing, i dati clinici sono stati consultati per stimare la frequenza. Le frequenze sono basate su dati cumulativi di meta - analisi di un gruppo di studio rappresentativo sull'esposizione in 38.102 pazienti.

La tabella seguente riassume le reazioni avverse da farmaco di celecoxib all'interno di gruppi in accordo alla terminologia MedDRA con la loro frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

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

<b>MedDRA classificazione sistemica organica</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
Infezioni ed infestazioni	Comune	Sinusiti, infezioni del tratto respiratorio superiore, faringiti, infezioni del tratto urinario
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Anemia
	Raro	Leucopenia, trombocitopenia
	Molto raro	Pancitopenia <sup>4</sup>
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Ipersensibilità
	Molto raro <sup>3</sup>	Shock anafilattico, reazione anafilattica <sup>4</sup>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Iperkaliemia
Disturbi psichiatrici	Comune	Insonnia
	Non comune	Ansia, depressione, fatica
	Raro	Stato confusionale, allucinazioni <sup>4</sup>
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri, ipertonia, cefalea <sup>4</sup>
	Non comune	Infarto cerebrale <sup>1</sup> , parestesia, sonnolenza
	Raro	Atassia, disgeusia
	Molto raro	Emorragia intracranica (inclusa emorragia intracranica fatale <sup>4</sup> ), meningiti asettiche <sup>4</sup> , epilessia (incluso l'aggravamento dell'epilessia <sup>4</sup> ), ageusia <sup>4</sup> , anosmia <sup>4</sup>
Patologie dell'occhio	Non comune	Visione offuscata, congiuntivite <sup>4</sup>
	Raro	Emorragie oculari <sup>4</sup>
	Molto raro	Occlusione dell'arteria della retina <sup>4</sup> , occlusione della vena della retina <sup>4</sup>
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito, ipoacusia <sup>1</sup>
Patologie cardiache	Comune	Infarto del miocardio <sup>1</sup>
	Non comune	Insufficienza cardiaca, palpitazioni, tachicardia
	Raro	Aritmia <sup>4</sup>
Patologie vascolari	Molto comune	Ipertensione <sup>1</sup> (incluso aggravamento dell'ipertensione)

<b>MedDRA classificazione sistemica organica</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
	Raro	Embolia polmonare <sup>4</sup> , rossore <sup>4</sup>
	Molto raro	Vasculiti <sup>4</sup>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Riniti, tosse, dispnea <sup>1</sup>
	Non comune	Broncospasmo <sup>4</sup>
	Raro	Polmoniti <sup>4</sup>
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea <sup>4</sup> , dolore addominale, diarrea, dispepsia, flatulenza, vomito <sup>1</sup> , disfagia <sup>1</sup>
	Non comune	Stipsi, gastriti, stomatiti, infiammazione gastrointestinale (incluso l'aggravamento dell'infiammazione gastrointestinale), eruttazione
	Raro	Emorragie gastrointestinali <sup>4</sup> , ulcera duodenale, ulcera gastrica, ulcera esofagea, ulcera intestinale, ulceraa dell'intestino crasso, perforazione intestinale, esofagiti, melena, pancreatiti, coliti <sup>4</sup>
Patologie epatobiliari	Non comune	Funzionalità epatica anormale, aumento degli enzimi epatici (incluso aumento di SGOT e SGPT)
	Raro	Epatiti <sup>4</sup>
	Molto raro	Insufficienza epatica <sup>4</sup> (qualche volta fatale o che richiede trapianto di fegato), epatiti fulminanti <sup>4</sup> (alcuni con esito fatale), necrosi epatica <sup>4</sup> , colestasi <sup>4</sup> , epatiti colestatiche <sup>4</sup> , ittero <sup>4</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea, prurito (incluso prurito generalizzato)
	Non comune	Orticaria, ecchimosi <sup>4</sup>
	Raro	Angioedema <sup>4</sup> , alopecia, fotosensibilità
	Molto raro	Dermatite esfoliativa <sup>4</sup> ,

<b>MedDRA classificazione sistemica organica</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
		eritema multiforme <sup>4</sup> , sindrome di Stevens-Johnson <sup>4</sup> , necrolisi epidermica tossica <sup>4</sup> , reazione afarmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata (AEGEP) <sup>4</sup> , dermatite bollosa
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Artralgia <sup>4</sup>
	Non comune	Spasmi muscolari (crampi alle gambe)
	Molto raro	Miosite <sup>4</sup>
Patologie renali e urinarie	Non comune	Creatinina ematica aumentata, urea ematica aumentata
	Raro	Insufficienza renale acuta <sup>4</sup> , iponatriemia <sup>4</sup>
	Molto raro	Nefrite tubulointerstiziale <sup>4</sup> , sindrome nefrotica <sup>4</sup> , lesioni minime da glomerulonefrite
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Raro	disturbo mestruale <sup>4</sup>
	Non nota (esperienza post marketing)	Infertilità femminile (Diminuzione della fertilità femminile <sup>3</sup> )
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Malattia simile all'influenza, edema periferico/ritenzione di fluidi
	Non comune	Edema facciale, dolore toracico <sup>4</sup>
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Lesione (lesione accidentale)

SGOT - transaminasi glutamico ossalacetica sierica

SGPT - transaminasi glutamico piruvica sierica

<sup>1</sup>Reazioni avverse che si sono verificate negli studi sulla prevenzione della poliposi, con soggetti trattati con dosi giornaliere di 400 mg di celecoxib in 2 studi clinici della durata massima di 3 anni (studi APC e PreSAP). Le reazioni avverse sopra elencate per gli studi sulla prevenzione della poliposi sono soltanto quelle che erano state precedentemente identificate

nella farmacovigilanza post-marketing, o che si sono verificate con maggior frequenza rispetto agli studi sull'artrite.

<sup>2</sup>Inoltre, le seguenti reazioni avverse *precedentemente non note* si sono verificate negli studi sulla prevenzione della poliposi, con soggetti trattati con 400 mg al giorno 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, broncopolmonite, labirintite, infezione gengivale, lipoma, corpi mobili vitreali, 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.

<sup>3</sup>Donne che intendono iniziare una gravidanza sono escluse da tutti gli studi clinici, quindi la consultazione dei database clinici per questa frequenza di eventi non è ragionevole.

<sup>4</sup>Le frequenze sono basate su dati di meta analisi cumulative con un gruppo di studi rappresentativi dell'esposizione in 38102 pazienti.

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati evidenziati casi clinici di sovradosaggio. Dosi singole fino a 1200 mg e dosi multiple fino a 1200 mg due volte al giorno sono state somministrate in volontari sani per 9 giorni senza che si siano verificati eventi avversi clinicamente significativi. In caso di sospetto sovradosaggio occorre fornire assistenza medica appropriata, ad esempio lavanda

gastrica, supervisione medica e, se necessario, l'istituzione di un trattamento sintomatico. Non si ritiene che la dialisi possa essere un metodo efficace per l'eliminazione del medicinale dato il suo elevato legame con le proteine plasmatiche.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antiinfiammatori e antireumatici, non steroidei, Coxib.  
Codice ATC: M01AH01.

#### Meccanismo d'azione

Celecoxib è un inibitore selettivo della cicloossigenasi -2 (COX-2) orale nell'intervallo di dose clinicamente efficace (200-400 mg al giorno). A queste dosi non è stato osservato nel volontario sano un effetto inibitorio statisticamente significativo sulla COX-1 (misurato come inibizione *ex-vivo* del trombossano B2 [TxB2]).

#### Effetti farmacodinamici

La ciclo-ossigenasi è responsabile della formazione di prostaglandine. Sono state identificate due isoforme della ciclo-ossigenasi, la COX-1 e la COX-2. È stato dimostrato che la COX-2 è l'isoforma dell'enzima indotta in risposta a stimoli pro-infiammatori e si ritiene che sia primariamente responsabile della sintesi dei prostanoidei che causano dolore, infiammazione e febbre. La COX-2 è anche coinvolta nei processi di ovulazione, impianto dell'ovulo e chiusura del dotto arterioso, nella regolazione della funzionalità renale e nell'attività del sistema nervoso centrale (induzione della febbre, percezione del dolore e funzionalità cognitiva). Può avere un ruolo anche nella cicatrizzazione delle ulcere: COX-2 è stata infatti isolata nei tessuti circostanti ulcere gastriche nell'uomo, ma la sua importanza nel processo di cicatrizzazione delle ulcere non è stata stabilita.

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

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

Un effetto dose-dipendente sul TxB2 è stato osservato in seguito alla somministrazione di alte dosi di celecoxib. Tuttavia, in studi di dimensioni ridotte, condotti su volontari sani con dosi multiple da 600 mg BID (3 volte il dosaggio massimo raccomandato), celecoxib non ha evidenziato alcun effetto sull'aggregazione piastrinica e sul tempo di sanguinamento rispetto al placebo.

#### Sicurezza ed efficacia clinica

Sono stati effettuati numerosi studi clinici che hanno confermato l'efficacia e la sicurezza di celecoxib nell'osteoartrite, nell'artrite reumatoide e nella 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 fino a 12 settimane, controllati verso placebo e farmaci attivi. Celecoxib è stato valutato anche per il trattamento degli stati infiammatori e dolorosi nell'artrite reumatoide in circa 2.100 pazienti arruolati in studi clinici fino a 24 settimane controllati verso placebo e farmaci attivi. Con l'impiego di celecoxib in dosi giornaliere di 200-400 mg è stata ottenuta una riduzione del dolore in meno di 24 ore dalla somministrazione. Celecoxib è stato valutato inoltre per il trattamento sintomatico della spondilite anchilosante in 896 pazienti arruolati in studi clinici fino a 12 settimane controllati verso placebo e farmaci attivi. In questi studi, somministrato in dosi di 100 mg BID, 200 mg QD, 200 mg BID e 400 mg QD, Celecoxib ha dimostrato un significativo miglioramento del dolore, dell'attività globale 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 ad un rischio significativamente inferiore di ulcere gastroduodenali rispetto a naprossene (1000 mg/die) ed ibuprofene (2400 mg/die). I dati non sono risultati significativi rispetto al diclofenac (150 mg/die). In due degli studi a 12 settimane la percentuale di pazienti con ulcerazione gastroduodenale endoscopicamente rilevata non è stata significativamente diversa rispetto al placebo e a celecoxib 200 mg BID e 400 mg BID.

In uno studio prospettico a lungo termine condotto per valutare la sicurezza del trattamento (studio CLASS, durata 6-15 mesi), 5.800 pazienti con osteoartrite 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 osteoartrite e artrite reumatoide), ibuprofene 800 mg TID o diclofenac 75 mg BID (entrambi ai dosaggi terapeutici). Il 22% dei pazienti arruolati assumeva contemporaneamente bassi dosaggi di acido acetilsalicilico ( $\leq 325$  mg/die), principalmente per la profilassi 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 è rimasta inalterata sia con o senza l'uso di acido acetilsalicilico.

In uno studio di sicurezza prospettico randomizzato di 24 settimane in pazienti di età  $\geq 60$  anni o che presentavano un'anamnesi di ulcere gastroduodenali (esclusi quelli che facevano uso di acido acetilsalicilico), le percentuali di pazienti con diminuzione dell'emoglobina ( $\geq 2$  g/dl) e/o dell'ematocrito ( $\geq 10\%$ ) di origine gastrointestinale accertata o presunta erano più basse nei pazienti trattati con celecoxib 200 mg BID (N=2238) rispetto ai pazienti trattati con diclofenac a rilascio prolungato 75 mg BID più omeprazolo 20 mg una volta al giorno (N=2246) (0,2% vs. 1,1% in caso di origine gastrointestinale accertata,  $p=0,004$ ; 0,4% vs. 2,4% in caso di origine gastrointestinale presunta,  $p=0,0001$ ). Le percentuali di complicanze gastrointestinali clinicamente manifeste quali perforazione, ostruzione o emorragia erano molto basse, senza differenze tra i gruppi di trattamento (4-5 per gruppo).

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

Con celecoxib sono stati condotti due studi su pazienti con polipi adenomatosi sporadici: lo studio APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) e lo studio PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). Nello studio APC, con celecoxib è stato riportato un aumento dose-correlato dell'endpoint combinato (aggiudicato) di morte 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 BID di celecoxib e di 2,8 (95% IC 1,1-7,2) con dose di 200 mg BID di celecoxib. Le percentuali cumulate nell'arco di 3 anni per questo endpoint combinato sono risultate pari a 3,0% (20/671 pazienti) e a 2,5% (17/685 pazienti) rispettivamente, rispetto allo 0,9% (6/679 pazienti) per il placebo. Gli aumenti per entrambi i gruppi in trattamento con celecoxib rispetto al placebo sono stati dovuti principalmente a una maggiore incidenza dell'infarto miocardico.

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

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

Valutazione prospettica randomizzata della sicurezza integrata di Celecoxib verso Ibuprofene o Naprossene (PRECISION)

Lo studio PRECISION era uno studio in doppio cieco sulla sicurezza cardiovascolare in pazienti con osteoartrite (OA) o artrite reumatoide (RA) con o ad alto rischio di malattia cardiovascolare che confronta celecoxib (200-400 mg al giorno) con naprossene (750-1000 mg al giorno) e ibuprofene (1800-2400 mg al giorno). L'endpoint primario, Antiplatelet Trialists Collaboration (APTCL), è stata una combinazione determinata in modo indipendente di morte cardiovascolare (inclusa morte emorragica), infarto miocardico 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 acido acetilsalicilico a basso dosaggio è stato permesso di continuare la terapia, al basale quasi la metà dei soggetti era in trattamento con acido acetilsalicilico. La dose media erogata è stata di  $209 \pm 37$  mg / giorno per celecoxib,  $2045 \pm 246$  per ibuprofene e  $852 \pm 103$  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 giudicati in modo indipendente includevano esiti cardiovascolari, gastrointestinali e renali. Inoltre, c'è stato un sottoprogramma di 4 mesi sugli effetti dei tre farmaci sulla pressione arteriosa, misurati con il monitoraggio ambulatoriale (ABPM).

**Tabella 2. Analisi primaria dell'endpoint composito APTC giudicato**

Analisi Intent-To-Treat (ITT, fino al mese 30)			
	<b>Celecoxib 100-200 mg bid</b>	<b>Ibuprofene 600-800 mg tid</b>	<b>Naprossene 375-500 mg</b>
N	8,0	8,04	7,96
Soggetti con eventi	188 (2.3%)	218 (2.7%)	201 (2.5%)
Confronto a coppie	<b>Celecoxib vs.</b>	<b>Celecoxib vs. Ibuprofene</b>	<b>Ibuprofene vs. Naprossene</b>
HR (95% CI)	0.93 (0.76,	0.86 (0.70, 1.04)	1.08 (0.89, 1.31)
Analisi Intent-To-Treat modificata (MITT, in trattamento fino al mese 43)			
	<b>Celecoxib 100-200 mg bid</b>	<b>Ibuprofen 600-800 mg</b>	<b>Naproxen 375-500 mg</b>
N	8,0	7,99	7,93
Soggetti con eventi	134 (1.7%)	155 (1.9%)	144 (1.8%)
Confronto a coppie	<b>Celecoxib vs.</b>	<b>Celecoxib vs.</b>	<b>Ibuprofene vs. Naprossene</b>
HR (95% CI)	0.90 (0.72,	0.81 (0.64, 1.02)	1.12 (0.889,

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

Nel complesso, lo studio PRECISION indica che celecoxib alla dose minima approvata di 100 mg due volte al giorno non è inferiore a ibuprofene somministrato nell'intervallo di 600 mg - 800 mg tre volte al giorno o naprossene somministrato nell'intervallo di 375 mg - 500 mg due volte ogni giorno rispetto 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 composito non possono essere estrapolati a regimi di dosaggio utilizzando le 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 portando ad un  $T_{max}$  di circa 4 ore e aumenti della biodisponibilità di circa il 20%.

#### Distribuzione

Alle concentrazioni plasmatiche che corrispondono alle dosi terapeutiche il legame con le proteine plasmatiche è pari a circa il 97% e il 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 per il CYP2C9 sulla base della storia/esperienze precedenti con altri substrati del CYP2C9 bisogna somministrare celecoxib con cautela (vedere paragrafo 4.2).

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

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

Rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale, i pazienti con lieve alterazione della funzionalità epatica hanno evidenziato un incremento medio della  $C_{max}$  e della AUC di celecoxib rispettivamente del 53% e del 26%. I corrispondenti valori in pazienti con alterazione moderata della funzionalità epatica sono stati pari a 41% e 146% rispettivamente. La

capacità metabolica in pazienti con alterazione da lieve a moderata è stata direttamente correlata ai valori dell'albumina. Nei pazienti con moderata alterazione della funzionalità epatica (albumina sierica compresa tra 25-35 g/l) il trattamento deve essere iniziato con un dosaggio pari alla metà di quello raccomandato. I pazienti con grave alterazione della funzionalità epatica (albumina sierica < 25 g/l) non sono stati studiati e pertanto celecoxib è controindicato in questa popolazione.

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

#### Eliminazione

Celecoxib viene principalmente eliminato dopo metabolizzazione; 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 dose e tempo-indipendente nell'ambito dell'intervallo posologico terapeutico.

L'emivita di eliminazione è pari a 8-12 ore. Le concentrazioni plasmatiche allo steady state sono raggiunte entro 5 giorni dall'inizio del trattamento.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati di sicurezza non clinici non hanno evidenziato particolari pericoli per l'uomo basati su studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, mutagenicità o carcinogenesi al di là di quelli descritti nei paragrafi 4.4, 4.6 e 5.1 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Celecoxib a dosi orali  $\geq 150$  mg/kg/die (approssimativamente 2 volte l'esposizione umana a 200 mg due volte al giorno come misurata con l' $AUC_{0-24}$ ), ha causato un'aumentata incidenza di difetti del setto ventricolare, evento raro, e alterazioni fetali, quali costole fuse, segmenti sternali fusi e segmenti sternali deformi quando i conigli sono stati trattati durante l'organogenesi. Un aumento dose dipendente di ernie al diaframma è stato osservato quando sono stati trattati ratti a dosi orali  $\geq 30$  mg/kg/die (approssimativamente 6 volte l'esposizione umana a 200 mg due volte al giorno come misurata con l' $AUC_{0-24}$ ) durante l'organogenesi. Questi effetti sono previsti a seguito dell'inibizione della sintesi delle prostaglandine. Nei ratti, l'esposizione a celecoxib durante le prime fasi di sviluppo embrionale ha portato a perdite durante il pre-impianto e il post-impianto, e ridotta 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 due anni in ratti maschi a dosi elevate è stato osservato un aumento di trombosi in tessuti diversi dalla ghiandola surrenale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Eccipienti:

Lattosio monoidrato

Povidone 40

Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato

Sodio laurilsolfato

Corpo della capsula

Titanio diossido (E171)

Gelatina

Testa della capsula:

Titanio diossido (E171)

Gelatina

Ferro ossido rosso (E172)

Ferro ossido giallo (E172)

Inchiostro di stampa - gomma lacca, glicole propilenico, soluzione di ammoniaca forte (E527), potassio idrossido, ferro ossido nero (E172).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

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

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

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

Blister trasparente di PVC/PVDC/Al termosaldato.

Dimensione delle confezioni:

10, 20, 30, 40, 50, 60 e 100 capsule

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

Zentiva Italia S.r.l. - Via P. Paleocapa 7, 20121 Milano

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

- 10 capsule in blister PVC/PVDC/AL - A.I.C.042258083
- 20 capsule in blister PVC/PVDC/AL - A.I.C.042258095
- 30 capsule in blister PVC/PVDC/AL - A.I.C.042258107
- 40 capsule in blister PVC/PVDC/AL - A.I.C.042258119
- 50 capsule in blister PVC/PVDC/AL - A.I.C.042258121
- 60 capsule in blister PVC/PVDC/AL - A.I.C.042258133
- 100 capsule in blister PVC/PVDC/AL - A.I.C.042258145

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

Data di prima autorizzazione: 17/07/2014

Data dell'ultimo rinnovo: 15/12/2017

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**