

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CELEBREX 100 mg capsule rigide

CELEBREX 200 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 100 mg o 200 mg di celecoxib.

Eccipienti: vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

Capsule opache di colore bianco con bande blu contrassegnate 7767 e 100 (Celebrex 100 mg).

Capsule opache di colore bianco con bande oro contrassegnate 7767 e 200. (Celebrex 200 mg).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico dell'osteoartrosi e dell'artrite reumatoide.

La decisione di prescrivere un inibitore selettivo della COX-2 deve essere basata su una valutazione per ogni singolo paziente del rischio globale (vedere 4.3, 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Poiché i rischi cardiovascolari di celecoxib possono aumentare in relazione al dosaggio e al tempo di esposizione, il trattamento dovrà essere il più breve possibile e si dovrà utilizzare la più bassa dose giornaliera efficace. Periodicamente dovranno essere rivalutati l'esigenza del sollievo sintomatico del paziente e la risposta alla terapia, particolarmente in pazienti con osteoartrosi (vedere 4.3, 4.4, 4.8 e 5.1).

Osteoartrosi:

la dose giornaliera raccomandata è di 200 mg una volta al giorno o in due dosi refratte. In pazienti in cui il sollievo dei sintomi non si è dimostrato sufficiente, una dose da 200 mg due volte al giorno può aumentare l'efficacia. **Dopo due settimane di trattamento, in assenza di un maggiore beneficio terapeutico, si dovranno valutare altre alternative terapeutiche.**

Artrite Reumatoide:

la dose iniziale giornaliera 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 maggiore beneficio terapeutico, si dovranno valutare altre alternative terapeutiche.

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

Celebrex può essere assunto con o senza cibo.

Anziani:

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

Alterata funzionalità epatica:

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

Alterata funzionalità renale:

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

Bambini:

l'uso di celecoxib non è indicato nei bambini.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere 6.1).

Ipersensibilità nota alle sulfonamidi.

Ulcera peptica attiva o sanguinamento gastrointestinale.

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

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

Allattamento (vedere 4.6 e 5.3).

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

Clearance stimata della creatinina renale <30 ml/min.

Infiammazione cronica dell'intestino.

Insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II-IV).

Cardiopatia ischemica e/o malattia cerebrovascolare conclamata.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'uso

Complicazioni a carico del tratto gastrointestinale superiore (perforazioni, ulcere o sanguinamenti), alcuni dei quali fatali, sono stati riscontrati 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 acido acetilsalicilico o i pazienti con anamnesi positiva per malattie gastrointestinali, quali ulcere e sanguinamento gastrointestinale. **Quando celecoxib viene assunto insieme all'acido acetilsalicilico (anche a basse dosi) si osserva un ulteriore aumento del rischio di eventi avversi gastrointestinali (ulcerazione gastrointestinale o altre**

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

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 cardiovascolari gravi, principalmente infarto del miocardio (vedere 5.1).

Poiché i rischi cardiovascolari di celecoxib possono aumentare in relazione al dosaggio e al tempo di esposizione, il trattamento dovrà essere il più breve possibile e si dovrà utilizzare la più bassa dose giornaliera efficace. Periodicamente dovranno essere rivalutati l'esigenza del sollievo sintomatico del paziente e la risposta alla terapia, particolarmente in pazienti con osteoartrosi (vedere 4.2, 4.3, 4.8 e 5.1).

I pazienti con significativi fattori di rischio per eventi cardiovascolari (p.es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo di sigaretta) o arteriopatia periferica devono essere trattati con celecoxib solo dopo un'attenta considerazione (vedere 5.1).

Gli inibitori selettivi della COX-2 non sono un sostituto dell'acido acetilsalicilico per la profilassi delle malattie tromboemboliche di origine cardiovascolare perché non hanno effetti antiplastrinici. Pertanto, le terapie antiplastriniche non devono essere sospese (vedere 5.1).

Analogamente a quanto riscontrato con altri farmaci che inibiscono la sintesi delle prostaglandine, in pazienti trattati con celecoxib sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edemi. Pertanto, celecoxib deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi 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. E' inoltre richiesta cautela nei pazienti che assumono diuretici o che sono a rischio di ipovolemia.

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**. Studi clinici condotti con celecoxib hanno dimostrato effetti a carico della funzionalità renale simili a quelli osservati con i FANS di confronto.

Appropriate misure devono essere intraprese e deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con celecoxib se durante il trattamento si osserva un peggioramento di una delle funzioni dell'organismo sopra descritte.

Celecoxib inibisce il citocromo CYP2D6. Sebbene non sia un forte inibitore di questo enzima, una riduzione della dose, su base individuale, può rendersi necessaria per i farmaci metabolizzati dal citocromo CYP2D6 (vedere 4.5). I pazienti che hanno un'attività metabolica ridotta per il CYP2C9 devono essere trattati con cautela (vedere 5.2).

Gravi reazioni cutanee, tra cui dermatiti esfoliative, sindrome di Stevens-Johnson e epidermolisi necrotica sono state segnalate in associazione all'uso dei FANS, incluso il celecoxib, nella fase di farmacovigilanza post-marketing (vedere 4.8). In pazienti in trattamento con celecoxib sono state segnalate reazioni di ipersensibilità (anafilassi e angioedema) (vedere 4.8). I pazienti con anamnesi di allergia alle sulfonamidi possono presentare un rischio maggiore di reazioni di ipersensibilità (vedere 4.3). Il trattamento con celecoxib deve essere interrotto alla prima comparsa dei segni di ipersensibilità.

Celecoxib potrebbe mascherare gli stati febbrili e altri segni di infiammazione

In pazienti in concomitante trattamento con warfarin si sono verificati seri episodi di sanguinamento. Si raccomanda cautela in caso di somministrazione contemporanea di celecoxib e warfarin ed altri

anticoagulanti orali (vedere 4.5).

Le capsule di Celebrex 100 mg contengono lattosio (149,7 mg). I pazienti che presentano rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, una carenza di lattasi o un malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

L'attività anticoagulante deve essere monitorata particolarmente nei primi giorni successivi all'inizio del trattamento o alla modifica del dosaggio di celecoxib in pazienti che assumono warfarin o altri anticoagulanti perché questi pazienti presentano un rischio maggiore di complicanze da sanguinamento. Pertanto, i pazienti in trattamento con anticoagulanti orali devono essere attentamente monitorati per il tempo di protrombina (INR), in particolare nei primi giorni di terapia quando inizia il trattamento con celecoxib o quando il dosaggio di celecoxib viene modificato (vedere 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.

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e degli antipertensivi. 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 o anziani) quando gli ACE-inibitori o gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II vengono associati insieme ai FANS, incluso celecoxib. 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 dovrà prendere in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento e successivamente su base periodica.

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

Celecoxib può essere utilizzato in associazione a bassi dosaggi di acido acetilsalicilico ma non è un sostituto dell'acido acetilsalicilico per la profilassi cardiovascolare. Negli studi 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 5.1).

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di celecoxib su altri farmaci

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

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

Nel corso di uno studio di interazione, celecoxib non ha evidenziato alcun effetto clinicamente significativo

sulla farmacocinetica dei contraccettivi orali (1 mg noretisterone/ 35 µg etinilestradiolo).

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

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

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

Effetti di altri farmaci su celecoxib

Poichè 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.

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

4.6 Uso durante gravidanza e allattamento

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

Non sono stati effettuati studi sull'escrezione di celecoxib nel latte materno. Celecoxib viene escreto nel latte di ratto in fase di allattamento in concentrazioni simili a quelle riscontrabili nel plasma. Le donne in trattamento con celecoxib devono pertanto evitare di allattare.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e usare macchinari

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

4.8 Effetti indesiderati

Circa 7.400 pazienti sono stati trattati con celecoxib in studi clinici controllati; di questi, circa 2.300 hanno assunto il farmaco per 1 anno o più. Gli eventi di seguito riportati sono stati segnalati nei pazienti che hanno assunto celecoxib nel corso di 12 studi controllati verso placebo e/o farmaco di controllo. Gli effetti indesiderati elencati si sono verificati con un'incidenza uguale o superiore rispetto al placebo, e i pazienti che hanno dovuto interrompere lo studio a causa di effetti indesiderati sono stati il 7,1 % di quelli trattati con celecoxib ed il 6,1 % di quelli trattati con placebo.

[Molto comuni (>1/10), comuni (\geq 1/100, <1/10), non comuni (\geq 1/1000, <1/100), rari (\geq 1/10.000, <1/1.000), molto rari (<1/10.000, inclusi casi isolati)]

Infezioni e infestazioni

Comuni: sinusite, infezioni del tratto respiratorio superiore

Non comuni: infezioni delle vie urinarie

Alterazioni del sangue e sistema linfatico

Non comuni: anemia

Rari: leucopenia, trombocitopenia

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

Non comuni: iperkaliemia

Disturbi psichiatrici

Comuni: insonnia

Non comuni: ansia, depressione, spossatezza

Alterazioni del sistema nervoso

Comuni: capogiri

Non comuni: visione offuscata, ipertonìa, parestesia

Rari: atassia, alterazione del gusto

Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare

Non comuni: tinnito

Alterazioni cardiache

Non comuni: infarto del miocardio*, insufficienza cardiaca, palpitazioni

Alterazioni del sistema vascolare

Non comuni: ipertensione, ipertensione aggravata

Rari: ictus ischemico*

Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino

Comuni: faringite, rinite

Non comuni: tosse, dispnea

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Comuni: dolore addominale, diarrea, dispepsia, flatulenza

Non comuni: stipsi, eruttazione, gastrite, stomatite, vomito, **peggioramento dell'infiammazione gastrointestinale**

Rari: ulcerazione duodenale, gastrica, esofagea, **intestinale e del colon**, disfagia, perforazione intestinale, esofagite, melena

Alterazioni del sistema epatobiliare

Non comuni: alterata funzionalità epatica

Alterazioni della cute e del tessuto cutaneo

Comuni: rash

Non comuni: orticaria

Rari: alopecia, fotosensibilità

Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comuni: crampi agli arti inferiori

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Comuni: edema periferico/ritenzione di liquidi

Indagini diagnostiche

Non comuni: aumento di SGOT e SGPT, aumento della creatinemia, aumento dell'azotemia

Le segnalazioni provenienti dall'esperienza post-marketing includono cefalea, nausea ed artralgia, oltre alla segnalazione dei seguenti eventi molto rari (<1/10.000, inclusi casi isolati):

Alterazioni del sangue e sistema linfatico: pancitopenia

Alterazioni del sistema immunitario: reazioni allergiche gravi, shock anafilattico

Disturbi psichiatrici: confusione, allucinazioni

Alterazioni del sistema nervoso: aggravamento dell'epilessia, meningite asettica, ageusia, anosmia

Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare: diminuzione dell'udito

Alterazioni del sistema vascolare: vasculite

Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino: broncospasma

Disordini del sistema riproduttivo e della mammella: disturbi mestruali

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale: emorragia gastrointestinale, pancreatite acuta, colite/colite aggravata

Alterazioni del sistema epatobiliare: epatite, ittero, alterata funzionalità epatica

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo: angioedema, processi esfoliativi della cute, tra cui sindrome di Stevens-Johnson, epidermolisi necrotica, eritema multiforme

Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo: miosite

Alterazioni renali e delle vie urinarie: insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale

*** I dati sull'infarto del miocardio provengono dalle due fonti seguenti, mentre le informazioni sull'ictus ischemico provengono solo dalla seconda fonte:**

1) Sulla base della meta-analisi degli studi controllati verso placebo condotti con celecoxib nell'osteoartrosi e nell'artrite reumatoide della durata fino ad 1 anno (dati disponibili al dicembre 2004) condotti su 6847 pazienti trattati con 200 mg o 400 mg di celecoxib al giorno e su 5683 pazienti trattati con placebo, la differenza in percentuale di infarto del miocardio rispetto al placebo è stata di: $(9/6847) - (3/5683) = 0.08\%$ (Rara).

2) La differenza in percentuale di infarto del miocardio rispetto al placebo è stata stimata sulla base dei dati preliminari provenienti da due studi a lungo termine in pazienti affetti da polipi del colon-retto trattati con celecoxib 400 mg/die per un periodo fino a 3 anni ed è stata di $1.6 - 0.4 = 1.2\%$ in uno studio e $0.9 - 0.6 = 0.3\%$ nell'altro; dati complessivi: $1.2 - 0.5 = 0.7\%$ (Non comune). Negli stessi studi, la differenza in percentuale di ictus ischemico con la dose da 400 mg/die è stata: $0.43 - 0.38 = 0.05$ (Rara).

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Codice ATC M01AH01

Celecoxib è un inibitore selettivo della ciclo-ossigenasi-2 (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* del trombossano B₂ [TxB₂]).

La ciclo-ossigenasi è responsabile della formazione di prostaglandine. Sono state identificate due isoforme della ciclo-ossigenasi, la COX-1 e la COX-2. E' 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). Potrebbe avere un ruolo anche nella cicatrizzazione delle ulcere: è stata infatti isolata nei tessuti circostanti ulcere gastriche nell'uomo, ma la sua importanza nel processo di cicatrizzazione delle ulcere non è stata stabilita.

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

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

Un effetto dose-dipendente sul TxB_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 il dosaggio massimo raccomandato), celecoxib non ha evidenziato alcun effetto sull'aggregazione piastrinica e sul tempo di sanguinamento rispetto al placebo.

Sono stati effettuati numerosi studi clinici che hanno confermato l'efficacia e la sicurezza di celecoxib nell'osteoartrosi e nell'artrite reumatoide. Celecoxib è stato valutato nel trattamento degli stati infiammatori e dolorosi nell'osteoartrosi del ginocchio e dell'anca in circa 4.200 pazienti arruolati in studi clinici fino a 12 settimane, controllati verso placebo e farmaci attivi. Celecoxib è stato valutato anche per il trattamento degli stati infiammatori e dolorosi nell'artrite reumatoide in circa 2.100 pazienti arruolati in studi clinici fino a 24 settimane controllati verso placebo e farmaci attivi.

Con l'impiego di celecoxib in dosi giornaliere di 200-400 mg è stata ottenuta una riduzione del dolore in meno di 24 ore dalla somministrazione. 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 osteoartrosi e 2.200 pazienti con artrite reumatoide sono stati trattati con celecoxib 400 mg BID (rispettivamente 4 volte e 2 volte i dosaggi raccomandati per l'osteoartrosi e l'artrite reumatoide), ibuprofene 800 mg TID o diclofenac 75 mg BID (entrambi ai dosaggi terapeutici). Il 22 % dei pazienti arruolati assumeva contemporaneamente bassi dosaggi di acido acetilsalicilico (≤ 325 mg/die), principalmente per la profilassi cardiovascolare. Per quanto concerne l'endpoint primario, ovvero il numero di ulcere complicate (definite come sanguinamento gastrointestinale, perforazione o ostruzione), celecoxib non 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.

Studi clinici in corso: Sono disponibili informazioni preliminari relative a tre studi a lungo termine sulla Poliposi Adenomatosa Sporadica e la Malattia di Alzheimer condotti con celecoxib. In uno dei tre studi, è stato osservato un incremento dose-correlato degli eventi cardiovascolari (principalmente infarto del miocardio) con dosi da 200 mg BID e 400 mg BID di celecoxib confrontato al placebo. L'aumento di rischio si è mantenuto per tutta la durata dello studio (33 mesi). Il rischio relativo per l'endpoint combinato (morte cardiovascolare, infarto del miocardio o ictus) è stato rispettivamente di 3.2 (95% IC 1.3-8.9) per il dosaggio maggiore e di 2.5 (95% IC 1.0-6.3) per il dosaggio più basso di celecoxib rispetto al placebo. I dati preliminari degli altri due studi a lungo termine non hanno evidenziato un aumento significativo del rischio cardiovascolare con celecoxib 200 mg BID e 400 mg QD rispetto al placebo. Queste informazioni verranno aggiornate non appena saranno disponibili i dati definitivi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Celecoxib viene principalmente eliminato dopo metabolizzazione; meno dell'1% della dose è escreta in forma immodificata nelle urine. La variabilità soggettiva nell'esposizione al celecoxib è di circa 10 volte. Celecoxib presenta un profilo farmacocinetico dose e tempo-indipendente nell'ambito dell'intervallo posologico terapeutico. Alle concentrazioni plasmatiche che corrispondono alle dosi terapeutiche il legame con le proteine plasmatiche è pari a circa il 97 %. Celecoxib non si lega in modo preferenziale agli eritrociti. L'emivita di eliminazione è pari a 8-12 ore. Le concentrazioni plasmatiche allo *steady state* sono raggiunte entro 5 giorni dall'inizio del trattamento. L'attività farmacologica viene esercitata dal principio attivo immodificato. I principali metaboliti trovati in circolo non hanno un'attività rilevabile sulla COX-1 o sulla COX-2.

Celecoxib viene metabolizzato a livello epatico mediante idrossilazione, ossidazione e in parte mediante glucuronazione. La prima fase del metabolismo è principalmente catalizzata dal citocromo CYP2C9. Vi è un polimorfismo genetico di questo enzima. Meno dell'1 % della popolazione ha un'attività metabolica ridotta e presenta un enzima con ridotta attività. Le concentrazioni plasmatiche di celecoxib in questa tipologia di pazienti risultano con ogni probabilità considerevolmente incrementate. I pazienti con accertata riduzione dell'attività metabolica per il CYP2C9 devono essere trattati con cautela.

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

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

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

L'esperienza sull'uso di celecoxib in pazienti con compromissione della funzionalità renale è limitata. La

farmacocinetica del farmaco non è stata studiata in pazienti con alterazione della funzionalità renale ma è improbabile che questa possa subire variazioni significative in questa popolazione. 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.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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