

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bextra 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di valdecoxib.

Per gli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse di colore bianco, a forma di capsula, marcate '10' su un lato e '7815' sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico dell'osteoartrosi o dell'artrite reumatoide.

Trattamento della dismenorrea primaria.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Bextra viene somministrato per via orale.

Bextra può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

Poiché i rischi cardiovascolari di valdecoxib 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 paragrafi 4.3, 4.4).

Osteoartrosi e artrite reumatoide: la dose raccomandata è di 10 mg una volta al giorno. Alcuni pazienti possono ottenere un ulteriore beneficio con l'impiego di 20 mg una volta al giorno. La dose massima raccomandata è di 20 mg una volta al giorno. **Dopo due settimane di trattamento, in assenza di un maggiore beneficio terapeutico, si dovranno valutare altre alternative terapeutiche.**

Trattamento della dismenorrea primaria: la dose raccomandata per il trattamento sintomatico è di 40 mg una volta al giorno, al bisogno. Durante il primo giorno di trattamento, se necessario, può essere assunta un'ulteriore dose da 40 mg. In seguito, il dosaggio massimo consigliato è di 40 mg una volta al giorno.

Anziani: nei pazienti anziani (≥ 65 anni), in particolar modo in quelli con un peso corporeo inferiore ai 50 kg, il trattamento deve essere iniziato al dosaggio più basso raccomandato per l'osteoartrosi e l'artrite reumatoide (10 mg una volta al giorno) (vedere paragrafo 5.2).

Alterata funzionalità epatica: generalmente non è necessario alcun aggiustamento posologico nei pazienti con lieve alterazione della funzionalità epatica (Punteggio Child-Pugh 5-6). Il trattamento deve essere iniziato con cautela nei pazienti con moderata alterazione della funzionalità epatica (Punteggio Child-Pugh 7-9). Per l'osteoartrite e l'artrite reumatoide deve essere utilizzata la più bassa dose raccomandata (10 mg una volta al giorno) e per il trattamento della dismenorrea primaria il dosaggio non deve essere superiore a 20 mg. Non sono disponibili dati clinici relativi a pazienti con alterazione grave della funzionalità epatica (Punteggio Child-Pugh ≥ 10) e pertanto l'impiego in questa tipologia di pazienti è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Alterata funzionalità renale: sulla base dei dati di farmacocinetica, non è necessario alcun aggiustamento posologico nei pazienti con alterazione della funzionalità renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 30-80 ml/min.) o grave (clearance della creatinina < 30 ml/min.). Tuttavia, è bene osservare cautela in pazienti con alterazione della funzionalità renale o in pazienti che possono essere predisposti alla ritenzione di liquidi (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Bambini e adolescenti: Bextra non è stato sperimentato in pazienti di età inferiore ai 18 anni. Pertanto il suo uso non è raccomandato in questi pazienti.

4.3 Controindicazioni

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

Ipersensibilità nota alle sulfonamidi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Ulcera peptica attiva o sanguinamento gastrointestinale.

Soggetti nei quali si sono verificati accessi asmatici, rinite acuta, polipi nasali, edema angioneurotico, orticaria o altre reazioni di tipo allergico successivamente all'assunzione di acido acetilsalicilico o di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inclusi gli inibitori della COX-2 (ciclossigenasi-2).

Terzo trimestre di gravidanza e allattamento (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

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

Inflammatione cronica dell'intestino.

Insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II-IV).

Trattamento del dolore post-operatorio conseguente ad intervento di bypass aorto-coronarico (vedere paragrafo 4.8 e 5.1).

Cardiopatia ischemica e/o malattia cerebrovascolare conclamata.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Poiché i rischi cardiovascolari di valdecoxib 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 osteoartrite (vedere paragrafi 4.2, 4.3).

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 valdecoxib solo dopo un'attenta considerazione (vedere paragrafo 5.1).

Appropriate misure devono essere intraprese e deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con valdecoxib se durante il trattamento si osserva un peggioramento di una delle funzioni dell'organismo sopra descritte (vedere paragrafo 5.1).

Valdecoxib non è stato studiato in procedure di rivascolarizzazione cardiovascolare diverse dall'intervento di bypass aorto-coronarico. Gli studi su interventi chirurgici diversi dall'intervento di bypass aorto-coronarico hanno incluso solo pazienti in classe ASA (American Society of Anaesthesiology) I-III.

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 effetto sulla funzionalità piastrinica. Pertanto, le terapie antiplastriniche non devono essere sospese (vedere paragrafo 5.1).

Complicazioni a carico del tratto gastrointestinale superiore (perforazioni, ulcere o sanguinamenti), alcuni dei quali fatali, sono stati riscontrati in pazienti trattati con valdecoxib. 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 valdecoxib 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 paragrafo 5.1).**

Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, tra cui eritema multiforme, dermatiti esfoliative, sindrome di Stevens-Johnson e epidermolisi necrotica sono state segnalate nella fase di farmacovigilanza post-marketing in pazienti in trattamento con valdecoxib (vedere paragrafo 4.8). Sembra che i pazienti siano maggiormente a rischio per questi eventi all'inizio della terapia in quanto l'insorgenza di questi si verifica nella maggior parte dei casi nelle prime 2 settimane di trattamento.

Il trattamento con valdecoxib deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni delle mucose o qualsiasi altro segno di ipersensibilità. La frequenza di gravi reazioni cutanee sembra essere maggiore per valdecoxib rispetto ad altri inibitori selettivi della COX-2. I pazienti con anamnesi di allergia alle sulfonamidi possono presentare un rischio maggiore di reazioni cutanee (vedere paragrafo 4.3). I pazienti che non hanno una storia anamnestica di allergie alle sulfonamidi possono essere anche a rischio di gravi reazioni cutanee.

Reazioni di ipersensibilità (anafilassi e angioedema) sono state segnalate dall'esperienza post-marketing con valdecoxib (vedere paragrafo 4.8). Alcune di queste reazioni si sono verificate in pazienti con anamnesi di reazioni di tipo allergico alle sulfonamidi (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione con valdecoxib deve essere sospesa ai primi segni di ipersensibilità.

Si deve osservare cautela nei pazienti con anamnesi di ipertensione o scompenso cardiaco o altre condizioni predisponenti la ritenzione di liquidi. Poiché l'inibizione della sintesi delle prostaglandine può provocare deterioramento della funzionalità renale e ritenzione di liquidi, si deve osservare cautela nel somministrare valdecoxib a pazienti con funzionalità renale alterata (vedere paragrafo 4.2). Analogamente agli altri FANS, in alcuni pazienti trattati per un lungo periodo con valdecoxib 10-20 mg/die è stata osservata ritenzione di liquidi, edema e ipertensione (vedere paragrafo 5.1). Questi effetti possono essere dose correlati e si sono osservati più frequentemente a dosaggi più elevati di quelli raccomandati in caso di somministrazione prolungata. Nei pazienti con anamnesi di ipertensione o scompenso cardiaco o altre condizioni predisponenti la ritenzione di liquidi il trattamento con valdecoxib deve essere iniziato alla dose minima raccomandata.

Si deve osservare cautela quando si inizia il trattamento con valdecoxib in pazienti disidratati. In questo caso, è consigliabile reidratare i pazienti prima di iniziare il trattamento con valdecoxib.

Valdecoxib deve essere impiegato con cautela in pazienti con moderata insufficienza epatica (Punteggio Child-Pugh 7-9) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Se durante il trattamento, le condizioni dei pazienti peggiorano in relazione ad uno degli eventi sopra descritti dovranno essere adottate le misure adeguate e si dovrà prendere in considerazione la sospensione del trattamento con valdecoxib.

Valdecoxib potrebbe mascherare gli stati febbrili e altri segni di infiammazione (vedere paragrafo 5.1). In casi isolati, è stato descritto un aggravamento di infezioni dei tessuti molli in associazione all'impiego di FANS ed in studi preclinici con valdecoxib (vedere paragrafo 5.3). Nei pazienti operati trattati con valdecoxib si deve osservare cautela nel monitorare l'incisione chirurgica per eventuali segni di infezione.

Si deve osservare cautela nel somministrare valdecoxib insieme a warfarin ed altri anticoagulanti orali (vedere paragrafo 4.5).

Analogamente agli altri inibitori della ciclossigenasi/sintesi delle prostaglandine, l'impiego di valdecoxib non è raccomandato nelle donne che hanno pianificato una gravidanza (vedere paragrafi 4.6 e 5.1).

Le compresse rivestite con film di Bextra da 10 mg, 20 mg e 40 mg contengono lattosio (rispettivamente 103 mg, 206 mg e 186 mg). I pazienti che presentano rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, una carenza da Lapp lattasi o un malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

La terapia anticoagulante deve essere monitorata, in particolare nei primi giorni di trattamento, quando pazienti già in trattamento con warfarin o con altri anticoagulanti orali iniziano o modificano la terapia con valdecoxib, dal momento che questa tipologia di pazienti presenta un aumentato rischio di complicanze emorragiche. 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 valdecoxib o quando il dosaggio di valdecoxib viene modificato (vedere paragrafo 4.4).

Quando somministrato per via parenterale sotto forma di profarmaco (parecoxib sodico) insieme all'acido acetilsalicilico, valdecoxib non ha avuto alcun effetto sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica o sul tempo di sanguinamento mediati dall'acido acetilsalicilico. 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 valdecoxib da solo (vedere paragrafo 5.1).

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e degli antiipertensivi. Analogamente ai FANS il rischio di insufficienza renale acuta può essere più elevato quando valdecoxib è somministrato in associazione agli ACE inibitori o i diuretici.

L'associazione di FANS e ciclosporina o tacrolimus può aumentare l'effetto nefrotossico di ciclosporina e tacrolimus. Si deve monitorare la funzionalità renale quando valdecoxib e uno di questi farmaci vengono somministrati in concomitanza.

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di valdecoxib

Nell'uomo il metabolismo di valdecoxib è mediato principalmente dagli isoenzimi 3A4 e 2C9 del citocromo CYP. Pertanto, la somministrazione contemporanea di valdecoxib e altri farmaci che inibiscono gli isoenzimi 3A4 e 2C9 del citocromo CYP deve essere effettuata con cautela.

L'esposizione plasmatica (AUC) a valdecoxib è aumentata del 62 % quando quest'ultimo è stato somministrato in associazione a fluconazolo (prevalentemente inibitore del CYP2C9) e del 38 % quando

somministrato in concomitanza a ketoconazolo (inibitore del CYP3A4). Valdecoxib deve essere somministrato alla dose minima raccomandata nei pazienti trattati con fluconazolo o ketoconazolo.

Dopo 12 giorni di somministrazione contemporanea di valdecoxib (40 mg 2 volte al giorno) con fenitoina (300 mg 1 volta al giorno), un induttore del CYP3A4, è stata osservata una diminuzione del 27 % nell'esposizione plasmatica (AUC) al valdecoxib. La riduzione dell'esposizione plasmatica al valdecoxib era attesa a causa delle note proprietà enzimatiche della fenitoina e non è stata considerata clinicamente rilevante, perciò non è necessario un aumento della dose di valdecoxib quando somministrato insieme alla fenitoina. Tuttavia i medici devono tenere conto di questi risultati quando somministrano valdecoxib con gli induttori del CYP3A4, come la carbamazepina e il desametasone. Potrebbe verificarsi una riduzione clinicamente significativa dell'AUC di valdecoxib quando somministrato in concomitanza a induttori enzimatici più potenti, quali la rifampicina.

La somministrazione di valdecoxib con antiacidi (idrossido di magnesio alluminio) non ha avuto alcun effetto significativo sulla velocità o sul grado di assorbimento di valdecoxib.

Effetti di valdecoxib sulla farmacocinetica di altri medicinali

Il trattamento con valdecoxib (40 mg due volte al giorno per 7 giorni) ha aumentato di 3 volte le concentrazioni plasmatiche del destrometorfano (substrato del CYP2D6). Perciò si deve osservare cautela nel somministrare valdecoxib in concomitanza ad altri prodotti prevalentemente metabolizzati dal CYP2D6 e con margine terapeutico ristretto (es. flecainide, propafenone, metoprololo).

L'esposizione plasmatica all'omeprazolo (substrato del citocromo CYP2C19) somministrato ad un dosaggio di 40 mg una volta al giorno è aumentata del 46 % in seguito a somministrazione di valdecoxib 40 mg due volte al giorno per 7 giorni, mentre l'esposizione plasmatica al valdecoxib è rimasta inalterata. Questi risultati dimostrano che, nonostante valdecoxib non sia metabolizzato dal citocromo CYP2C19, valdecoxib può comunque essere un inibitore di questo isoenzima. Pertanto si raccomanda cautela nel somministrare valdecoxib in associazione a medicinali noti per essere substrati del citocromo CYP2C19 (ad esempio omeprazolo, fenitoina, diazepam o imipramina).

Nel corso di studi di interazione in pazienti con artrite reumatoide trattati settimanalmente con metotrexato per via intramuscolare, valdecoxib somministrato per via orale (40 mg due volte al giorno) non ha indotto effetti clinicamente significativi sulle concentrazioni plasmatiche del metotrexato. Tuttavia un monitoraggio adeguato della tossicità da metotrexato deve essere tenuto in considerazione qualora questi due medicinali vengano somministrati in associazione.

La somministrazione concomitante di valdecoxib (40 mg due volte al giorno per 7 giorni) e litio ha causato riduzioni significative della clearance sierica (25 %) e renale (30 %) del litio con un aumento del 34 % dell'esposizione sierica del litio rispetto alla somministrazione del litio da solo. La concentrazione sierica del litio deve essere strettamente monitorata quando viene iniziata o modificata la terapia con valdecoxib nei pazienti trattati con litio. Il litio carbonato (450 mg due volte al giorno per 7 giorni) non ha alterato la farmacocinetica di valdecoxib.

Il valdecoxib (40 mg due volte al giorno) ha inibito il metabolismo dell'associazione anticoncezionale orale etinilestradiolo/noretindrone (associazione 35 mcg/1 mg). L'esposizione plasmatica di etinilestradiolo e noretindrone è aumentata rispettivamente del 34 % e del 20 %. Tale aumento nella concentrazione dell'etinilestradiolo deve essere tenuto in considerazione nella scelta di un contraccettivo orale adatto alla somministrazione con valdecoxib. Un incremento nell'esposizione di etinilestradiolo può aumentare l'incidenza di reazioni avverse associate ai contraccettivi orali (ad es. eventi tromboembolici venosi nelle donne a rischio).

La somministrazione concomitante di valdecoxib e glibenclamide (substrato del citocromo CYP3A4) non ha avuto effetti né sulla farmacocinetica (esposizione) né sulla farmacodinamica (livelli di glucosio e di insulina nel sangue) della glibenclamide.

Anestetici iniettabili: la somministrazione di valdecoxib successivamente alla somministrazione endovenosa del suo profarmaco, il parecoxib sodico, non ha alterato né la farmacocinetica (metabolismo ed esposizione) né la farmacodinamica (effetti sull'elettroencefalogramma, test psicomotori e tempo di risveglio dalla sedazione) di propofol (substrato del CYP2C9) o di midazolam (substrato del CYP3A4) somministrati per via endovenosa. Inoltre, la somministrazione concomitante di valdecoxib e midazolam per via orale non ha dimostrato alcun effetto clinicamente significativo sul metabolismo epatico o intestinale di midazolam mediato dal citocromo CYP3A4. Valdecoxib non ha avuto effetti significativi sulla farmacocinetica di fentanile o alfentanile (substrati del CYP3A4) somministrati per via endovenosa in seguito a somministrazione concomitante con parecoxib sodico per via endovenosa.

Anestetici inalabili: non sono stati condotti studi specifici di interazione. In studi nel corso dei quali valdecoxib è stato somministrato in fase preoperatoria, non è stata osservata alcuna interazione farmacodinamica in pazienti trattati con valdecoxib e ossido nitroso o isoflurano (vedere paragrafo 5.1).

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza:

Analogamente ad altri medicinali che inibiscono la COX-2, l'impiego di valdecoxib non è raccomandato in donne che hanno pianificato una gravidanza (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.3).

L'impiego di valdecoxib è controindicato nell'ultimo trimestre di gravidanza in quanto, analogamente ad altri prodotti medicinali che inibiscono la sintesi delle prostaglandine, questo farmaco può causare la chiusura prematura del dotto arterioso o inerzia uterina (vedere paragrafi 4.3, 5.1 e 5.3). Valdecoxib non deve essere impiegato nel corso dei primi due trimestri di gravidanza o durante il travaglio a meno che il potenziale beneficio per la paziente non sia superiore al potenziale rischio per il feto.

Non sono disponibili dati clinici adeguati relativi all'uso di valdecoxib in donne in stato di gravidanza o durante il travaglio. Studi condotti sull'animale hanno dimostrato effetti sulla capacità riproduttiva (vedere paragrafi 5.1 e 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

Allattamento:

Valdecoxib e un metabolita attivo del valdecoxib sono escreti nel latte di ratto. Non è noto se valdecoxib sia escreti nel latte umano. Valdecoxib non deve essere somministrato durante l'allattamento (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

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

Non sono stati condotti studi sull'effetto di valdecoxib sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, i pazienti che avvertano capogiri, vertigini o sonnolenza in seguito a somministrazione di valdecoxib devono evitare di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza clinica di valdecoxib è stata valutata su più di 10.000 pazienti, di cui più di 2.500 pazienti artrosici sono stati trattati per oltre 6 mesi e più di 600 pazienti artrosici sono stati in trattamento per almeno 1 anno.

I seguenti eventi avversi hanno avuto un'incidenza superiore al placebo e sono stati segnalati nell'ambito dei 4.824 pazienti trattati con valdecoxib a dosi da 10 mg fino a 40 mg in dose singola o ripetuta (fino a 80 mg/die) nel corso di 24 studi controllati verso placebo sul dolore acuto (chirurgia dentale, ginecologica, plastica per ernia, ortopedica o by-pass aortocoronarico, oltre a dismenorrea primaria) o artritico (osteoartrosi e artrite reumatoide). Le percentuali relative all'incidenza di abbandoni degli studi di dolore acuto e artrite per eventi avversi sono state rispettivamente pari a 2,3 % e 6,8 % per i pazienti trattati con valdecoxib e pari a 1,6 % e 6,0 % per i pazienti trattati con placebo.

[Molto comuni (>1/10), comuni (≥1/100, <1/10), non comuni (≥1/1000, <1/100), rari (≥1/10.000,

<1/1.000), molto rari (<1/10.000, inclusi casi isolati)]

Infezioni e infestazioni

Comuni: sinusite, infezioni del tratto urinario

Non comuni: drenaggio anomalo del siero dalla ferita sternale, infezione della ferita, moniliasi, infezione virale

Alterazioni del sangue e sistema linfatico

Comuni: anemia

Rari: trombocitopenia, leucopenia

Alterazioni del sistema immunitario

Non comuni: allergia aggravata

Disturbi psichiatrici

Comuni: insonnia, sonnolenza

Non comuni: ansia, confusione, nervosismo

Rari: depressione

Alterazioni del sistema nervoso

Non comuni: sincope, ipertonia, ipoestesia, parestesia, alterazione del gusto

Rari: disfonia, disturbi cerebrovascolari

Disturbi oculari

Non comuni: rigonfiamenti periorbitali, visione offuscata, congiuntivite

Alterazioni cardiache

Non comuni: insufficienza cardiaca, palpitazioni

Alterazioni del sistema vascolare

Comuni: ipertensione

Non comuni: ipertensione aggravata, ematoma

Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino

Comuni: tosse, faringite

Non comuni: broncospasmo, polmonite

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Comuni: sensazione di pienezza gastrica, dolore addominale, osteite alveolare, diarrea, dispepsia, eruttazione, nausea, secchezza delle fauci

Non comuni: duodenite, gastroenterite, ulcerazione gastroduodenale, reflusso gastroesofageo, stomatite

Rari: ematochezia, ematemesi, ostruzione intestinale

Alterazioni della cute e del tessuto cutaneo

Comuni: prurito, rash

Non comuni: ecchimosi, orticaria

Rari: angioedema, fotosensibilità

Alterazioni renali e delle vie urinarie

Non comuni: albuminuria, ematuria, oliguria

Rari: nefrite

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Comuni: edema periferico

Non comuni: edema generalizzato

Indagini diagnostiche

Non comuni; aumento di AST e ALT, aumento della fosfatasi alcalina, aumento dell'azotemia, aumento della creatininemia, aumento della creatinfosfochinasi, aumento di peso

I pazienti in trattamento con valdecoxib dopo un intervento di by-pass aortocoronarico possono essere esposti ad un più elevato rischio di eventi avversi quali eventi cardiovascolari/tromboembolici, infezioni chirurgiche profonde o complicazioni dei processi riparativi della ferita sternale. Gli eventi tromboembolici/cardiovascolari includono infarto del miocardio, ictus/TIA, embolia polmonare e trombosi venosa profonda (vedere paragrafo 4.3 e 5.1).

Durante la fase di commercializzazione sono state segnalate le seguenti reazioni: reazioni anafilattiche, angioedema, infarto del miocardio, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e epidermolisi necrotica (vedere paragrafo 4.4). Sono state segnalate le seguenti reazioni avverse gravi rare: insufficienza renale acuta, epatite, insufficienza epatica, pancreatite.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati evidenziati casi di sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio i pazienti devono essere sottoposti ad un trattamento sintomatico e di supporto. Valdecoxib non viene eliminato tramite emodialisi. La diuresi o l'alcalinizzazione dell'urina possono non essere metodi efficaci dato l'elevato legame di valdecoxib alle proteine plasmatiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Coxib, codice ATC: M01AH03

Valdecoxib è un inibitore selettivo della ciclo-ossigenasi-2 (COX-2), efficace per via orale, quando somministrato nell'intervallo di efficacia clinica.

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 prostanoidi 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 selettivi della COX-2 riducono la formazione della prostaciclina sistemica (e quindi forse anche di quella endoteliale) senza agire sul trombossano piastrinico. L'importanza clinica di tali osservazioni non è stata stabilita.

Osteoartriosi: valdecoxib è stato valutato in sei studi in doppio cieco, randomizzati e controllati, nei quali sono stati trattati circa 2.670 pazienti affetti da osteoartriosi per un periodo compreso tra 6 e 52 settimane. Valdecoxib 10 mg e 20 mg una volta al giorno ha dimostrato un miglioramento significativo rispetto al placebo ed è risultato pari a naprossene 500 mg due volte al giorno in una valutazione complessiva del dolore, della rigidità e delle funzioni fisiche in due studi di 12 settimane in pazienti con osteoartriosi dell'anca o del ginocchio, e una remissione del dolore artrosico è stata riportata entro 24 ore dalla prima dose. In uno studio a 26 settimane in pazienti con osteoartriosi del ginocchio o dell'anca (alcuni dei quali erano anche

affetti da osteoartrosi della mano e/o della colonna vertebrale), valdecoxib 10 mg e 20 mg una volta al giorno è risultato clinicamente sovrapponibile a diclofenac 75 mg due volte al giorno.

Artrite reumatoide: valdecoxib è stato valutato in cinque studi in doppio cieco, randomizzati e controllati, nei quali 2.684 pazienti sono stati trattati con valdecoxib per un periodo compreso fra 6 e 26 settimane. Valdecoxib 10 mg e 20 mg è risultato superiore al placebo e pari a naprossene 500 mg due volte al giorno in due studi a 12 settimane in una valutazione complessiva clinica, laboratoristica e funzionale dell'artrite reumatoide, nonché nella riduzione del dolore articolare e della tumefazione. In uno studio a 26 settimane, valdecoxib 20 mg e 40 mg una volta al giorno ha evidenziato un'efficacia sovrapponibile a quella di diclofenac 75 mg due volte al giorno. Tuttavia valdecoxib 40 mg non ha comportato un ulteriore beneficio rispetto a valdecoxib 20 mg. Valdecoxib è stato usato in modo efficace in associazione a corticosteroidi e/o farmaci di fondo come metotrexato, sali d'oro ed idrossiclorochina.

Dismenorrea primaria: nella dismenorrea primaria la maggior parte delle pazienti ha richiesto unicamente una singola dose di valdecoxib da 40 mg per ridurre il dolore mestruale.

Studi clinici sull'apparato gastrointestinale: in due studi della durata di 12 settimane condotti su 1.866 pazienti con osteoartrosi, l'incidenza di ulcere gastroduodenali osservate per via endoscopica nei pazienti trattati con valdecoxib 10 mg e 20 mg una volta al giorno (3-7 %) è stata inferiore in modo statisticamente significativo rispetto ai pazienti trattati con naprossene somministrato ad un dosaggio di 500 mg due volte al giorno (13 %), ibuprofene 800 mg tre volte al giorno (16 %) o diclofenac 75 mg due volte al giorno (17 %). L'incidenza per il placebo è stata del 6-7 %.

In uno studio della durata di 26 settimane nel quale alla 14 settimana è stata eseguita un'endoscopia sui 1.217 pazienti con osteoartrosi o artrite reumatoide trattati con valdecoxib 20 mg e 40 mg due volte al giorno o con naprossene 500 mg due volte al giorno, l'incidenza di ulcere gastroduodenali è stata significativamente più bassa nei pazienti trattati con valdecoxib ad entrambi i dosaggi (4 e 8 %, rispettivamente) rispetto ai pazienti trattati con naprossene (18 %). In un secondo studio di 26 settimane nel quale l'endoscopia è stata eseguita solo alla fine dello studio, nei 722 pazienti con artrite reumatoide trattati con valdecoxib 20 mg e 40 mg una volta al giorno o diclofenac 75 mg due volte al giorno, l'incidenza di ulcere gastroduodenali è stata significativamente più bassa tra i pazienti trattati con valdecoxib ad entrambi i dosaggi (4-6 %, rispettivamente) rispetto ai pazienti trattati con diclofenac (16 %).

In un'analisi prospettica su 7.434 pazienti con osteoartrosi e artrite reumatoide arruolati in 8 studi controllati della durata di 12-26 settimane, l'incidenza su base annua delle complicanze dell'ulcera (sanguinamento, perforazione o ostruzione) con valdecoxib 5-80 mg/die è risultata significativamente più bassa (0,67 %) rispetto all'incidenza su base annua osservata con i FANS di confronto (1,97 %) quali naprossene 500 mg due volte al giorno, ibuprofene 800 mg tre volte al giorno e diclofenac 75 mg due volte al giorno. La stessa incidenza con valdecoxib 5-80 mg/die, benché più elevata non è risultata dal punto di vista statistico significativamente differente dal placebo (0.0%). Il range della dose terapeutica nell'osteoartrosi e nell'artrite reumatoide è di 10-20 mg una volta al giorno.

Studi sulla sicurezza postoperatoria a seguito di bypass aorto-coronarico: Nell'ambito di due studi di sicurezza controllati verso placebo in cui i pazienti hanno ricevuto parecoxib sodico per almeno 3 giorni, per poi passare al trattamento con valdecoxib orale per una durata totale di 10-14 giorni, in aggiunta alla segnalazione degli eventi avversi di routine, sono state esaminate categorie di eventi precedentemente specificati e individuati da un comitato di esperti indipendente. Durante il trattamento tutti i pazienti hanno ricevuto una cura antidolorifica standard.

I pazienti sono stati trattati con bassi dosaggi di acido acetilsalicilico prima della randomizzazione e durante i due studi di bypass aorto-coronarico.

Nel primo studio di intervento di bypass aorto-coronarico, studio in doppio cieco, controllato verso placebo della durata di 14 giorni, sono stati valutati i pazienti trattati con parecoxib sodico per via endovenosa 40 mg due volte al giorno per un minimo di 3 giorni, seguito da un trattamento con valdecoxib 40 mg due volte al giorno (parecoxib sodico/valdecoxib) (n=311) o placebo/placebo (n=151). Sono state valutate 9 categorie di

eventi precedentemente specificati (eventi cardiovascolari tromboembolici, pericardite, nuova insorgenza o esacerbazione di scompenso cardiaco, disfunzione/insufficienza renale, complicazioni del tratto gastrointestinale superiore, emorragie maggiori senza interessamento del tratto gastrointestinale, infezioni, complicanze polmonari di origine non infettiva e decesso). È stata osservata un'incidenza significativamente superiore ($p < 0.05$) di eventi cardiovascolari/tromboembolici (infarto del miocardio, ischemia, accidenti cerebrovascolari, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare) nel gruppo di trattamento parecoxib/valdecoxib rispetto al gruppo di trattamento placebo/placebo nel periodo di somministrazione endovenosa (rispettivamente 2.2% e 0.0%) e per l'intera durata dello studio (rispettivamente 4.8% e 1.3%). Le complicazioni di ferite chirurgiche (la maggior parte con interessamento della ferita sternale) sono state osservate con una frequenza maggiore nel gruppo di trattamento parecoxib/valdecoxib.

Nel secondo studio di intervento di bypass aorto-coronarico, sono state valutate quattro categorie di eventi precedentemente specificati (cardiovascolari/tromboembolici; disfunzione renale/insufficienza renale; ulcere/sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore; complicazioni delle ferite sternali). I pazienti sono stati randomizzati entro le 24 ore successive all'intervento di bypass aorto-coronarico come segue: dose iniziale di parecoxib 40 mg per via endovenosa seguiti da 20 mg per via endovenosa ogni 12 ore per un minimo di 3 giorni, seguiti da valdecoxib per via orale 20 mg ogni 12 ore ($n=544$) per un trattamento complessivo di 10 giorni; placebo per via endovenosa seguito da valdecoxib orale ($n=544$); oppure placebo per via endovenosa seguito da placebo per via orale ($n=548$). Un'incidenza significativamente superiore ($p=0.033$) di eventi nella categoria cardiovascolari/tromboembolici è stata rilevata nel gruppo di trattamento parecoxib/valdecoxib (2.0%) rispetto al gruppo di trattamento placebo/placebo (0.5%). Anche il trattamento con placebo/valdecoxib è stato associato ad una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari tromboembolici rispetto al trattamento con placebo, ma questa differenza non ha raggiunto una significatività statistica. Tre dei sei eventi cardiovascolari tromboembolici nel gruppo di trattamento placebo/valdecoxib si sono verificati durante il periodo di trattamento con placebo; questi pazienti non hanno ricevuto valdecoxib. Gli eventi precedentemente specificati che si sono verificati con la massima incidenza in tutti e tre i gruppi di trattamento hanno riguardato la categoria delle complicazioni della ferita chirurgica, incluse le infezioni chirurgiche profonde e i processi riparativi della ferita sternale.

Non sono state osservate differenze significative tra i trattamenti attivi ed il placebo per nessuna delle altre categorie di eventi precedentemente specificati (disfunzione/insufficienza renale, complicazioni del tratto gastrointestinale superiore o complicazioni della ferita sternale).

Studi di sicurezza in chirurgia generale: In un ampio studio ($n=1050$) di chirurgia ortopedica/generale maggiore, i pazienti sono stati trattati con una dose iniziale di parecoxib 40 mg per via endovenosa seguiti da 20 mg per via endovenosa ogni 12 ore per un minimo di 3 giorni, seguiti da valdecoxib per via orale (20 mg ogni 12 ore) ($n=525$) per un trattamento complessivo di 10 giorni, oppure placebo per via endovenosa seguito da placebo orale ($n=525$). In questi pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, per parecoxib sodico/valdecoxib rispetto al trattamento con placebo non è stata riscontrata una differenza significativa nel profilo di sicurezza generale, incluse le quattro categorie di eventi precedentemente specificati e sopra descritte per il secondo studio di intervento di bypass aorto-coronarico.

Effetti renali: gli effetti renali del valdecoxib rispetto al placebo e ai FANS tradizionali sono stati valutati attraverso una metanalisi prospettica degli eventi renali predefiniti derivanti da 5 studi clinici controllati verso placebo e farmaco attivo della durata di 12 settimane che includevano 1.806 pazienti con osteoartrosi o artrite reumatoide trattati con valdecoxib 10 mg o 20 mg una volta al giorno. In questa metanalisi l'incidenza di eventi renali osservata nei pazienti trattati con valdecoxib 10 mg o 20 mg (3-4 %), ibuprofene 800 mg tre volte al giorno (7 %), naprossene 500 mg due volte al giorno (2 %) e diclofenac 75 mg due volte al giorno (4 %) è stata significativamente più elevata rispetto ai pazienti trattati con placebo (1 %). In tutti i gruppi trattati, la maggioranza degli eventi renali era dovuta sia all'insorgere di edema che al peggioramento della pressione sanguigna.

Studi clinici sulle piastrine: in una serie di piccoli studi a dose ripetuta su soggetti sani giovani e anziani (di età ≥ 65 anni), la somministrazione di dosi singole e ripetute di valdecoxib 10 mg fino a 40 mg due volte al giorno fino a 7 giorni, non ha evidenziato alcun effetto sull'aggregazione piastrinica o sul tempo di sanguinamento in confronto al placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Valdecoxib viene rapidamente assorbito, raggiungendo le massime concentrazioni plasmatiche in circa 3 ore. La biodisponibilità assoluta di valdecoxib dopo somministrazione orale è circa l'83 %. Il cibo non modifica significativamente il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) o il grado di assorbimento (AUC) quando valdecoxib viene associato ad un pasto ricco di grassi; tuttavia il tempo necessario per raggiungere la massima concentrazione plasmatica (T_{max}) è risultato ritardato di 1-2 ore. La somministrazione di valdecoxib con un antiacido (idrossido di magnesio alluminio) non ha determinato significative variazioni della velocità o del grado di assorbimento di valdecoxib.

La biodisponibilità di valdecoxib somministrato per via orale non è risultata significativamente diversa dal punto di vista clinico rispetto a valdecoxib somministrato per via endovenosa sotto forma del profarmaco parecoxib sodico.

La proporzionalità approssimativa dell'esposizione plasmatica a valdecoxib (AUC) rispetto alla dose è stata dimostrata dopo dosi singole di valdecoxib. Con dosi ripetute (fino a 100 mg/die per 14 giorni), la AUC di valdecoxib aumenta con andamento non lineare a dosi superiori a 10 mg due volte al giorno. In relazione all'AUC osservata con singole dosi, questi aumenti non lineari del 25-45 % non sono stati considerati clinicamente significativi e non richiedono riduzioni posologiche. Le concentrazioni plasmatiche di valdecoxib allo stato stazionario vengono raggiunte prima del 4° giorno.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente del valdecoxib è circa 55 litri. Il legame con le proteine plasmatiche (principalmente con l'albumina) è pari a circa il 98 % e non è correlato alla concentrazione (21-2384 ng/ml). Valdecoxib ed il suo metabolita attivo sono suddivisi in modo preferenziale all'interno degli eritrociti con un rapporto sangue-plasma pari all'incirca a 2.

È stato dimostrato che valdecoxib attraversa la barriera placentare nei ratti e nei conigli. Valdecoxib è anche presente nel liquido cerebrospinale dei ratti.

Metabolismo

Valdecoxib viene sottoposto ad un intenso metabolismo epatico attraverso molteplici vie metaboliche, compresi gli isoenzimi del citocromo P-450 (CYP) (CYP3A4 e CYP2C9) ed anche la glucuronazione diretta della porzione sulfonamidica. Con la somministrazione di dosi ripetute, non si verifica un'auto-induzione clinicamente significativa del metabolismo di valdecoxib.

Nel plasma umano è stato identificato un metabolita attivo di valdecoxib che rappresenta circa il 10 % della concentrazione di valdecoxib. Questo metabolita, che è un inibitore selettivo della COX-2 meno potente del farmaco immodificato, viene sottoposto a sua volta ad un intenso metabolismo e rappresenta meno del 2 % della dose di valdecoxib escreta nelle urine e nelle feci. Questo metabolita mostra una cinetica quasi lineare a dosi ripetute ed ha un'emivita di eliminazione simile a quella di valdecoxib. A causa della bassa concentrazione di questo metabolita nella circolazione sistemica, non si ritiene che questo possa avere un effetto significativo sul profilo di sicurezza o di efficacia di valdecoxib.

Eliminazione

Valdecoxib viene eliminato principalmente mediante metabolismo epatico e meno del 5 % del farmaco si ritrova immodificato nelle urine e nelle feci. Circa il 70 % della dose viene escreta nelle urine sotto forma di metaboliti inattivi, circa il 20 % come N-glucuronide di valdecoxib. L'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) è circa di 8-11 ore e la clearance plasmatica è di circa 6 L/h.

Pazienti anziani

Valdecoxib è stato somministrato nel corso di studi farmacocinetici e clinici a 2.500 soggetti anziani (di età compresa tra 65 e 92 anni). In soggetti anziani sani, la clearance orale apparente di valdecoxib è ridotta, con un'esposizione plasmatica (AUC) al valdecoxib di circa il 40 % più elevata rispetto a soggetti giovani sani.

Quando la dose era aggiustata per il peso, l'esposizione plasmatica al valdecoxib allo stato stazionario era del 16 % più elevata nelle donne anziane che negli uomini anziani (vedere paragrafo 4.2).

Alterata funzionalità renale

Poiché l'eliminazione di valdecoxib non avviene principalmente a livello renale, nessun cambiamento nella clearance di valdecoxib è stato riscontrato in pazienti con grave alterazione della funzionalità renale o in soggetti emodializzati. Inoltre, la somministrazione di valdecoxib non ha dato luogo ad una modificazione significativa dei valori medi della clearance della creatinina in pazienti con alterazione moderata-grave della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

Alterata funzionalità epatica

Si deve impiegare la più bassa dose raccomandata per l'osteartrosi e l'artrite reumatoide (10 mg una volta al giorno) e il dosaggio non deve superare i 20 mg al giorno per la dismenorrea primaria, perché in pazienti con moderata alterazione della funzionalità epatica le concentrazioni plasmatiche di valdecoxib sono aumentate in modo significativo (130 %) rispetto a pazienti con funzionalità epatica normale. I pazienti con grave alterazione della funzionalità epatica non sono stati studiati e pertanto l'uso di valdecoxib in questa tipologia di pazienti è controindicato (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici rivelano assenza di rischi particolari per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità o potenziale cancerogeno.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute, come con altri COX inibitori sono stati osservati eventi avversi a carico del tratto gastrointestinale e dei reni; tali eventi si sono verificati con dosi 2-5 volte superiori all'esposizione terapeutica prolungata nell'uomo alla dose di 20 mg/die. In questi studi l'esposizione sistemica al valdecoxib è aumentata con la durata del trattamento ed è stata associata ad un aumento degli eventi avversi osservati. Il trattamento con valdecoxib è stato associato al peggioramento e al ritardo di guarigione delle infezioni cutanee, un effetto probabilmente associato all'inibizione della COX-2.

Nei test di tossicità riproduttiva è stata osservata nei ratti una riduzione nell'ovulazione, nell'impianto e nel numero di feti vivi (incremento delle perdite pre- e post-impianto e tendenza all'aumento del riassorbimento precoce) in assenza di tossicità materna, a livelli di esposizione del valdecoxib simili a quelli raggiunti nell'uomo con un'esposizione terapeutica prolungata alla dose di 20 mg/die. Gli effetti sull'ovulazione si sono dimostrati reversibili. L'esposizione al valdecoxib non ha compromesso la fertilità dei ratti maschi inclusa la conta, la motilità o la morfologia degli spermatozoi.

Il valdecoxib non è considerato teratogeno nei ratti e nei conigli. Comunque, nei conigli a dosi che non causano tossicità materna ha aumentato l'incidenza di riassorbimento, ha ridotto le dimensioni della prole, ha leggermente ridotto il peso dei feti e ha aumentato l'incidenza di malformazioni scheletriche probabilmente legate al trattamento.

La somministrazione di una singola dose di valdecoxib a ratte che allattavano, ha determinato nel latte una concentrazione di valdecoxib e di un suo metabolita attivo simile a quella riscontrata nel plasma materno.

In uno studio peri e post-natale condotto nel ratto trattato a dosi circa 5-7 volte superiori all'esposizione terapeutica nell'uomo alla dose di 20 mg/die, è stato riscontrato un aumento dell'incidenza della mortalità postnatale dei cuccioli. Un aumento della durata della gestazione è stato osservato in tutti i gruppi trattati con valdecoxib.