

ALLEGATO I

**ELENCO DELLE DENOMINAZIONI, DELLE FORME FARMACEUTICHE E DEI
DOSAGGI DEI MEDICINALI, DELLE VIE DI SOMMINISTRAZIONE
E DEI TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
NEGLI STATI MEMBRI NONCHÉ IN NORVEGIA E IN ISLANDA**

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria	Pharmacia Austria Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien AUSTRIA	Celebrex 100 mg Hartkapseln	100 mg	Capsula, rigida	Uso orale
Austria	Pharmacia Austria Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien AUSTRIA	Celebrex 200 mg Hartkapseln	200 mg	Capsula, rigida	Uso orale
Austria	Pharmacia Austria Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien AUSTRIA	Solexa 100 mg Hartkapseln	100 mg	Capsula, rigida	Uso orale
Austria	Pharmacia Austria Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien AUSTRIA	Solexa 200 mg Hartkapseln	200 mg	Capsula, rigida	Uso orale
Belgio	Pharmacia Twin Squares Culliganllaan, 1 c B-1831 DIEGEM Belgio	Celebrex	100 mg	Capsula, rigida	Uso orale
Belgio	Pharmacia Twin Squares Culliganllaan, 1 c B-1831 DIEGEM Belgio	Celebrex	200 mg	Capsula, rigida	Uso orale
Belgio	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgio	Solexa	100 mg	Capsula, rigida	Uso orale
Belgio	Pharmacia S.A.	Solexa	200 mg	Capsula, rigida	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgio				
Danimarca	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Danimarca	Celebra	100 mg	Capsula, rigida	Uso orale
Danimarca	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Danimarca	Celebra	200 mg	Capsula, rigida	Uso orale
Danimarca	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Danimarca	Solexa	100 mg	Capsula, rigida	Uso orale
Danimarca	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Danimarca	Solexa	200 mg	Capsula, rigida	Uso orale
Finlandia	Pharmacia Oy P.O Box 45 02601 ESPOO Finlandia	Celebra	100 mg	Capsula Rigida	Uso orale
Finlandia	Pharmacia Oy P.O Box 45 02601 ESPOO Finlandia	Celebra	200 mg	Capsula Rigida	Uso orale
Finlandia	Pharmacia Oy P.O Box 45	Solexa	100 mg	Capsula Rigida	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	02601 ESPOO Finlandia				
Finlandia	Pharmacia Oy P.O Box 45 02601 ESPOO Finlandia	Solexa	200 mg	Capsula Rigida	Uso orale
Francia	PHARMACIA SAS 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT Francia	Celebrex	100 mg	Capsula	Uso orale
Francia	PHARMACIA SAS 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT Francia	Celebrex	200 mg	Capsula	Uso orale
Francia	CARDEL 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT Francia	Solexa	100 mg	Capsula	Uso orale
Francia	CARDEL 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT Francia	Solexa	200 mg	Capsula	Uso orale
Germania	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen Germania	Celebra 100 mg Hartkapseln	100	Capsula Rigida	Uso orale
Germania	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen Germania	Celebra 200 mg Hartkapseln	200	Capsula Rigida	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Germania	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen Germania	Celebrex 100 mg Hartkapseln	100	Capsula Rigida	Uso orale
Germania	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen Germania	Celebrex 200 mg Hartkapseln	200	Capsula Rigida	Uso orale
Grecia	Pfizer Hellas AE 5 Alketou St 116 33 Athens Grecia	Aclarex	100 mg	Capsula rigida	Uso orale
Grecia	Pfizer Hellas AE 5 Alketou St 116 33 Athens Grecia	Aclarex	200 mg	Capsula rigida	Uso orale
Grecia	Pharmacia hellas 2 Kalavriton 145 62 Nea kifisia Athens Grecia	Celebrex	100 mg	Capsula rigida	Uso orale
Grecia	Pharmacia hellas 2 Kalavriton 145 62 Nea kifisia Athens Grecia	Celebrex	200 mg	Capsula rigida	Uso orale
Irlanda	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road	Celebrex	100 mg	Capsula rigida	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL Regno Unito				
Irlanda	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL Regno Unito	Celebrex	200 mg	Capsula rigida	Uso orale
Irlanda	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road, High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL Regno Unito	Solexa	100 mg	Capsula rigida	Uso orale
Irlanda	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL Regno Unito	Solexa	200 mg	Capsula rigida	Uso orale
Italia	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italia	Artilog	100 mg	Capsula, rigida	Uso orale
Italia	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2	Artilog	200 mg	Capsula, rigida	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	I-20152 Milano Italia				
Italia	Sefarma S.r.l. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italia	Artrid	200 mg	Capsula, rigida	Uso orale
Italia	Sefarma S.r.l. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italia	Artrid	100 mg	Capsula, rigida	Uso orale
Italia	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italia	Celebrex	100 mg	Capsula, rigida	Uso orale
Italia	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italia	Celebrex	200 mg	Capsula, rigida	Uso orale
Italia	Pfizer Italiana S.p.A. Via Valbondione, 113 I-00188 Roma Italia	Solexa	100 mg	Capsula, rigida	Uso orale
Italia	Pfizer Italiana S.p.A. Via Valbondione, 113 I-00188 Roma Italia	Solexa	200 mg	Capsula, rigida	Uso orale
Lussemburgo	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs	Celebrex	100 mg	Capsula	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	Belgio				
Lussemburgo	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgio	Celebrex	200 mg	Capsula	Uso orale
Lussemburgo	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgio	Solexa	100 mg	Capsula	Uso orale
Lussemburgo	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgio	Solexa	200 mg	Capsula	Uso orale
Paesi Bassi	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Paesi Bassi	Celebrex 100 mg	100 mg	Capsula	Uso orale
Paesi Bassi	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Paesi Bassi	Celebrex 200 mg	200 mg	Capsula	Uso orale
Paesi Bassi	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Paesi Bassi	Solexa	100 mg	Capsula	Uso orale
Paesi Bassi	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Paesi Bassi	Solexa	200 mg	Capsula	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Norvegia	Pharmacia Norge AS Lilleakerveien. 2 B N-0283 Oslo Norvegia	Celebra	100 mg	Capsula, rigida	Uso orale
Norvegia	Pharmacia Norge AS Lilleakerveien. 2 B N-0283 Oslo Norvegia	Celebra	200 mg	Capsula, rigida	Uso orale
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Estrada Nacional 10, Km 16, Porto Zemouto 2830-411 Coina Portugal	Celebrex 100 mg	100 mg	Capsula, rigida	Uso orale
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Estrada Nacional 10, Km 16, Porto Zemouto 2830-411 Coina Portugal	Celebrex 200 mg	200 mg	Capsula, rigida	Uso orale
Portugal	Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1 1º - Venda Nova 2700-547 Amadora PORTUGAL	Solexa 100 mg	100 mg	Capsula, rigida	Uso orale
Portugal	Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1 1º - Venda Nova 2700-547 Amadora PORTUGAL	Solexa 200 mg	200 mg	Capsula, rigida	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Spagna	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid Spagna	Artilog 100 mg	100 mg	Capsula	Uso orale
Spagna	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid Spagna	Artilog 200 mg	200 mg	Capsula	Uso orale
Spagna	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid Spagna	Celebrex 100 mg	100 mg	Capsula	Uso orale
Spagna	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid Spagna	Celebrex 200 mg	200 mg	Capsula	Uso orale
Svezia	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Svezia	Aclarix	100 mg	Capsula	Uso orale
Svezia	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Svezia	Aclarix	200 mg	Capsula	Uso orale
Svezia	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Svezia	Celebra	100 mg	Capsula	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Svezia	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Svezia	Celebra	200 mg	Capsula	Uso orale
Svezia	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Svezia	Celora	100 mg	Capsula	Uso orale
Svezia	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Svezia	Celora	200 mg	Capsula	Uso orale
Svezia	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Svezia	Solexa	100 mg	Capsula	Uso orale
Svezia	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Svezia	Solexa	200 mg	Capsula	Uso orale
Regno Unito	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH Regno Unito	Celebrex	100 mg	Capsula	Uso orale
Regno Unito	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH Regno Unito	Celebrex	200 mg	Capsula	Uso orale
Regno Unito	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes	Solexa	100 mg	Capsula	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Regno Unito	Buckinghamshire MK5 8PH Regno Unito Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH Regno Unito	Solexa	200 mg	Capsula	Uso orale

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO/DEI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO PRESENTATI DALL'EMEA

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DEI MEDICINALI CONTENENTI CELECOXIB, ETORICOXIB, PARECOXIB, ROFECOXIB E VALDECOXIB

- INTRODUZIONE

I Cox-2 inibitori celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, parecoxib e valdecoxib comprendono un gruppo relativamente nuovo di principi la cui azione farmacologica comune è l'inibizione selettiva della ciclossigenasi 2. I Cox-2 inibitori sono stati introdotti nella pratica medica per il trattamento dei pazienti con patologie degenerative e infiammatorie croniche quali l'artrite reumatoide e l'osteoartrosi. Rofecoxib e celecoxib sono stati i primi inibitori autorizzati nell'Unione europea per queste indicazioni; in seguito anche rofecoxib ha ottenuto l'autorizzazione per il trattamento del dolore acuto e del dolore da dismenorrea primaria. Successivamente etoricoxib ha ottenuto l'autorizzazione per il trattamento delle malattie reumatiche, ivi compresa l'artrite gottosa, in taluni Stati membri dell'Unione europea. Valdecoxib è autorizzato per le indicazioni reumatiche e la dismenorrea primaria; l'autorizzazione è stata concessa dopo l'avvio della procedura di deferimento. Parecoxib, un profarmaco di valdecoxib, è autorizzato per la terapia a breve termine del dolore postoperatorio, se usato per via endovenosa o intramuscolare. L'autorizzazione per celecoxib è stata approvata nell'ottobre 2003 per un'indicazione da medicinale orfano (poliposi adenomatosa familiare).

Gli inibitori della Cox-2 sono stati oggetto di indagine in molti studi clinici, cosicché attualmente è disponibile un ampio corpus di dati (tossicologici, farmacologici, clinici ed epidemiologici). All'epoca della prima autorizzazione i dati che illustravano il beneficio della terapia di lungo termine dell'artrite reumatoide e dell'osteoartrosi rispetto ai consueti FANS erano ancora esigui. Inoltre, le conoscenze sulla tollerabilità in condizioni di impiego normali degli inibitori della Cox-2, vale a dire al di fuori degli studi clinici, erano limitate tanto quanto quelle riferite a quasi tutte le nuove sostanze chimiche introdotte nella pratica medica generale. A tale riguardo sono stati condotti importanti studi clinici (VIGOR: rofecoxib rispetto a naprossene; CLASS: celecoxib rispetto a diclofenac o ibuprofene) utilizzando dosi elevate; i risultati di tali studi, volti soprattutto a esplorare la tollerabilità gastrointestinale (GI), sono stati pubblicati.

Nel luglio 2002 la Francia ha chiesto al CPMP di pronunciarsi, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, sull'eventualità di confermare, modificare, sospendere o ritirare le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti inibitori della Cox-2 (celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib e parecoxib) rivalutando il rapporto rischi/benefici dell'intera classe di prodotti.

Nel corso dell'incontro tenutosi dal 23 al 25 luglio 2002 il CPMP ha deciso di avviare una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche per i medicinali contenenti celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib e valdecoxib. Gli aspetti esaminati riguardavano la sicurezza gastrointestinale e cardiovascolare. Nell'ottobre 2002 il CPMP ha posto ulteriori domande in merito alle gravi reazioni di ipersensibilità (anafilassi e angioedema) nonché alle gravi reazioni cutanee, ivi compresi casi di sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme e dermatite esfoliativa in pazienti trattati con inibitori della Cox-2.

- ASPETTI RELATIVI ALL'EFFICACIA

L'efficacia di celecoxib è stata dimostrata nella terapia dell'artrite reumatoide e dell'osteoartrosi. L'efficacia era superiore rispetto al placebo e simile rispetto a FANS non selettivi (diclofenac, naprossene, ibuprofene) se paragonata in ambiti clinici analoghi, dosi equipotenti e analoga durata del trattamento.

- ASPETTI RELATIVI ALLA SICUREZZA

Tossicità gastrointestinale

Stando ai dati disponibili non è dimostrato un significativo e costante beneficio gastrointestinale degli inibitori della Cox-2 rispetto ai FANS tradizionali. I dati clinici presentati per celecoxib depongono per un beneficio GI rispetto al naprossene. Il profilo relativo alla sicurezza GI in termini di ulcere complicate era simile a quello di ibuprofene e diclofenac.

Il CPMP ha deciso di aggiungere, nelle sezioni 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego” e 5.1 “Proprietà farmacodinamiche” dell’RCP, un riferimento generico per tutti i Cox-2 inibitori relativo a pazienti a rischio di complicanze gastrointestinali da FANS.

Non è noto se la tossicità GI degli inibitori della Cox-2 in associazione con l’acido acetilsalicilico sia minore rispetto alla tossicità GI dei FANS somministrati in concomitanza con l’acido acetilsalicilico; al tempo stesso, tuttavia, non vi sono prove che lascino supporre che essa sia maggiore. Sulla base dei dati relativi a celecoxib attualmente disponibili sarebbe opportuno aggiornare le informazioni sul prodotto, includendovi il rischio di aumento della tossicità gastrointestinale rispetto ai Cox-2 inibitori o all’acido acetilsalicilico somministrati da soli.

Al termine delle discussioni e alla luce della valutazione dei dati presentati per gli altri inibitori della Cox-2 il CPMP ha deciso di aggiornare la sezione 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego” del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) relativa all’uso concomitante di tutti gli inibitori della Cox-2 con una formulazione generica sull’assunzione degli inibitori della Cox-2 contemporaneamente all’acido acetilsalicilico.

Tossicità cardiovascolare

Dai dati preclinici disponibili emergono elementi di preoccupazione in merito alla sicurezza cardiovascolare, soprattutto per il rischio di infarto miocardico, sebbene spesso i risultati ottenuti siano tra loro contrastanti. La diversa attività antiaggregante piastrinica rilevata tra taluni FANS inibitori della Cox-1 e gli inibitori selettivi della Cox-2 può avere rilevanza clinica nei pazienti a rischio di reazioni tromboemboliche.

Si può ritenere che non vi sia una tendenza a un aumento del rischio di infarto miocardico in associazione all’impiego di celecoxib rispetto a naprossene e diclofenac. Gli inibitori della Cox-2, ivi compreso celecoxib, non hanno effetti antiaggreganti piastrinici alle dosi terapeutiche a differenza dei FANS inibitori della Cox-1. Per quanto concerne la sicurezza cardiovascolare si può individuare a carico degli inibitori della Cox-2 un esiguo limite rispetto ai FANS tradizionali. Pertanto l’RCP dovrebbe essere aggiornato per tutti i Cox-2 inibitori, ivi compreso celecoxib, nella sezione relativa alle avvertenze speciali e alle precauzioni di impiego, aggiungendo un’avvertenza per i pazienti con malattie cardiovascolari in anamnesi o per i soggetti in terapia con acido acetilsalicilico a dosaggi minimi per la profilassi delle malattie tromboemboliche e cardiovascolari.

Ipersensibilità e gravi reazioni cutanee

L’incidenza di reazioni cutanee, soprattutto di rash, concomitante all’uso di celecoxib paragonato ai FANS e, in particolare, a diclofenac era significativamente superiore negli studi MAA, CLASS e SUCCESS. I risultati delle sperimentazioni cliniche fanno concludere che i soggetti trattati con celecoxib siano a maggiore rischio di sviluppare rash cutaneo rispetto ai pazienti trattati con diclofenac e, probabilmente, anche a un rischio aumentato di sviluppare orticaria rispetto ai pazienti trattati con altri FANS.

Le segnalazioni spontanee di reazioni di ipersensibilità (anafilassi/angioedema) non sono state molto frequenti per celecoxib. In assenza di altre informazioni di rilievo non è possibile fare ulteriori considerazioni sui possibili fattori di rischio di insorgenza di angioedema o anafilassi nei pazienti trattati con celecoxib.

Inoltre, sono stati riferiti per celecoxib singoli casi di gravi reazioni cutanee avverse quali la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica. I numeri e le previsioni di frequenza in assoluto suggeriscono che tali reazioni avverse si manifestano assai raramente e la frequenza non sembra differire rispetto ai FANS tradizionali.

Per garantire che nella pratica clinica si presti attenzione a tali reazioni avverse potenzialmente pericolose il CPMP ha deciso di modificare o introdurre nella sezione 4.4 relativa alle avvertenze speciali e alle precauzioni d'uso degli RCP di tutti gli inibitori della Cox-2 un'affermazione generica sull'ipersensibilità e le gravi reazioni allergiche.

FORMULAZIONE UNIFORMATA PER TUTTI I RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO RELATIVI AGLI INIBITORI DELLA COX-2

Dopo aver esaminato i dati forniti relativi a celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib e parecoxib, il CPMP ha approvato una formulazione uniforme, che dovrebbe essere inserita nell'RCP di tutti gli inibitori della Cox-2 implicati nel presente deferimento o comunque interessati dalla valutazione scientifica. La formulazione adottata per celecoxib è la seguente:

Sezione 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego”

Poiché le reazioni avverse possono aumentare all'aumentare dei dosaggi di celecoxib, di altri COX-2 e FANS, i pazienti in trattamento con celecoxib devono essere tenuti sotto controllo a seguito di un aumento del dosaggio e, in assenza di una maggiore efficacia del farmaco, devono essere prese in considerazione altre alternative terapeutiche (vedere 4.2).

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, altri inibitori della COX-2 e i FANS vengono assunti insieme all'acido acetilsalicilico (anche a basse dosi) il rischio di eventi avversi gastrointestinali aumenta.

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. Poiché il celecoxib non inibisce l'aggregazione piastrinica, i trattamenti antiplastrinici (p.es. acido acetilsalicilico) non devono essere interrotti e se indicato devono essere presi in considerazione in pazienti a rischio o con anamnesi positiva per eventi cardiovascolari o altri eventi trombotici (precedenti di infarto miocardico, angina, cardiopatia ischemica, cardiopatia aterosclerotica, accidenti cerebrovascolari, ischemia cerebrale, intervento di bypass coronarico o chirurgia vascolare periferica) (vedi 4.5 e 5.1).

E' necessario prestare attenzione in pazienti con storia di cardiopatia ischemica a causa del profilo farmacodinamico degli inibitori selettivi della COX-2 come sopra illustrato. Se in questi pazienti si osservano evidenze di un peggioramento di determinati sintomi clinici si dovranno adottare le misure adeguate e dovrà essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento.

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 cutanee (vedere 4.3). Il trattamento con celecoxib deve essere interrotto alla prima comparsa dei segni di ipersensibilità.

Sezione 5.1 “Proprietà farmacodinamiche”

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).

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 anche 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 trombossano piastrinico. L'importanza clinica di tali osservazioni non è stata stabilita.

MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Considerato che,

- il Comitato ha tenuto conto del deferimento presentato ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE modificata per i medicinali contenenti celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib e valdecoxib;
- il Comitato non ha ritenuto di dover inserire nuove controindicazioni nei Riassunti delle caratteristiche del prodotto considerati;
- il Comitato ha concluso che si debba aggiungere un'avvertenza relativa alla sicurezza gastrointestinale dei medicinali contenenti celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib e valdecoxib, soprattutto menzionando il rischio in caso di assunzione concomitante con l'acido acetilsalicilico;
- il Comitato ha concluso che si debba aggiungere un'avvertenza relativa alla sicurezza cardiovascolare dei medicinali contenenti celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib e valdecoxib, soprattutto menzionando il rischio di infarto miocardico;
- il Comitato ha concluso che si debba aggiungere o modificare l'avvertenza relativa ai gravi effetti cutanei e alle reazioni di ipersensibilità, entrambi osservati o potenziali, dovuti ai medicinali contenenti celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib e valdecoxib;
- il Comitato ha pertanto concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib and valdecoxib debba rimanere favorevole,

il CPMP ha raccomandato il mantenimento delle domande/autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti celecoxib di cui all'allegato I nel trattamento sintomatico dell'osteoartrite e dell'artrite reumatoide, modificato in conformità con l'RCP rivisto riportato nell'allegato III.

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

NB:

QUESTO SPC È QUELLO PRECEDENTEMENTE ANNESSO ALLA DECISIONE DELLA COMMISSIONE RIGUARDO QUESTO DEFERIMENTO PER ARBITRATO. IL TESTO ERA QUELLO VALIDO ALL'EPOCA.

UNA VOLTA OTTENUTA LA DECISIONE DELLA COMMISSIONE, LE AUTORITA' COMPETENTI DEGLI STATI MEMBRI AGGIORNERANNO L'INFORMAZIONE RLATIVA AL PRODOTTO COME STABILITO. QUESTO SPC POTREBBE PERCIO' NON RAPPRESENTARE IL TESTO ATTUALE.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{NOME DI FANTASIA, vedere Annex I} 100 mg capsule rigide
{NOME DI FANTASIA, vedere Annex I} 100 mg capsule
{NOME DI FANTASIA, vedere Annex I} 200 mg capsule rigide
{NOME DI FANTASIA, vedere Annex I} 200 mg capsule

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 100 mg o 200 mg di celecoxib.

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide o capsule.

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

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico dell'osteoartrosi e dell'artrite reumatoide.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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.

Artrite Reumatoide: la dose giornaliera raccomandata è di 200-400 mg in due dosi refratte.

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

{Nome di fantasia} può essere assunto con o senza cibo.

Anziani: negli anziani (età superiore ai 65 anni), in particolare in quelli con peso corporeo inferiore ai 50 kg, si deve somministrare inizialmente la dose più bassa (200 mg al giorno). Se necessario, la dose può essere successivamente incrementata fino a 400 mg al giorno (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 (vedere 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 (vedere 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 <30ml/min

Infiammazione cronica dell'intestino (IBD).

Grave insufficienza cardiaca congestizia (NYHA III-IV).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Poiché le reazioni avverse possono aumentare all'aumentare dei dosaggi di celecoxib, di altri COX-2 e FANS, i pazienti in trattamento con celecoxib devono essere tenuti sotto controllo a seguito di un aumento del dosaggio e, in assenza di una maggiore efficacia del farmaco, devono essere prese in considerazione altre alternative terapeutiche (vedere 4.2).

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, altri inibitori della COX-2 e i FANS vengono assunti insieme all'acido acetilsalicilico (anche a basse dosi) il rischio di eventi avversi gastrointestinali aumenta.

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. Poiché il celecoxib non inibisce l'aggregazione piastrinica, i trattamenti antiplastrinici (p.es. acido acetilsalicilico) non devono essere interrotti e se indicato devono essere presi in considerazione in pazienti a rischio o con anamnesi positiva per eventi cardiovascolari o altri eventi trombotici (precedenti di infarto miocardico, angina, cardiopatia ischemica, cardiopatia aterosclerotica, accidenti cerebrovascolari, ischemia cerebrale, intervento di bypass coronarico o chirurgia vascolare periferica) (vedi 4.5 e 5.1).

E' necessario prestare attenzione in pazienti con storia di cardiopatia ischemica a causa del profilo farmacodinamico degli inibitori selettivi della COX-2 come sopra illustrato. Se in questi pazienti si osservano evidenze di un peggioramento di determinati sintomi clinici si dovranno adottare le misure adeguate e dovrà essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento.

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, per i quali deve essere impiegata la minima dose efficace del farmaco, 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.

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 cutanee (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 <Nome di fantasia> 100 mg e 200 mg contengono lattosio (rispettivamente 149,7 mg e 49,8 mg). I pazienti che presentano rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, una carenza di Lapp 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 farmaci diuretici ed antiipertensivi. Come per i FANS, il rischio di insufficienza renale acuta può risultare aumentato dalla contemporanea somministrazione di celecoxib ed ACE inibitori.

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

(vedere 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 (vedere 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.

Vengono inoltre riportate ulteriori segnalazioni relative ad eventi molto rari ed isolati che derivano dall'esperienza post-marketing in più di 5,3 milioni di pazienti trattati con il farmaco.

[*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 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, ipertonia, parestesia

Rari: atassia, alterazione del gusto

Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare

Non comuni: tinnito

Alterazioni cardiache

Non comuni: palpitazioni

Alterazioni del sistema vascolare

Non comuni: ipertensione

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

Rari: ulcerazione duodenale, gastrica ed esofagea, 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 creatininemia, 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

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

Alterazioni cardiache: insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza cardiaca, infarto del miocardio

Alterazioni del sistema vascolare: vasculite

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

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale: emorragia gastrointestinale, pancreatite acuta

Alterazioni del sistema epatobiliare: epatite, ittero

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo: angioedema, segnalazioni isolate di 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

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. 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 anche 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 trombossano piastrinico. L'importanza clinica di tali osservazioni non è stata stabilita.

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.

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.

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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Le capsule da 100 mg contengono lattosio monoidrato, sodio laurilsolfato, povidone K30, croscarmellosa sodica e magnesio stearato. Gli involucri delle capsule contengono: gelatina, titanio diossido E171; l'inchiostro contiene indigotina E132.

Le capsule da 200 mg contengono lattosio monoidrato, sodio laurilsolfato, povidone K30, croscarmellosa sodica e magnesio stearato. Gli involucri delle capsule contengono: gelatina, titanio diossido E171; l'inchiostro contiene ossido di ferro giallo E172.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters in PVC/Aclar trasparente o opaco oppure blister di alluminio termosaldati.
Astucci da 2 cps, 6 cps, 10 cps, 20 cps, 30 cps, 40 cps, 50 cps, 60 cps, 100 cps, 10 x 10 cps, 10 x 30 cps, 10 x 50 cps, 1 x 50 cps in unità separabili, 1 x 100 cps in unità separabili.

6.6 Istruzioni per l'uso

Non sono previste specifiche istruzioni per l'uso.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<Completare con i dati nazionali>

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<Completare con i dati nazionali>

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO