

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 immissione in commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Austria	Celebrex	100 mg	Capsule	Uso orale
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Austria	Celebrex	200 mg	Capsule	Uso orale
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Austria	Solexa	100 mg	Capsule	Uso orale
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Austria	Solexa	200 mg	Capsule	Uso orale
Belgio	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgio	Celebrex	100 mg	Capsule	Uso orale
Belgio	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgio	Celebrex	200 mg	Capsule	Uso orale
Belgio	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgio	Solexa	100 mg	Capsule	Uso orale
Belgio	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12	Solexa	200 mg	Capsule	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla immissione in commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	B-2870 Puurs Belgio				
Cipro	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Cipro	Celebrex	100 mg	Capsule	Uso orale
Cipro	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Cipro	Celebrex	200 mg	Capsule	Uso orale
Repubblica Ceca	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Regno Unito	Celebrex	100 mg	Capsule	Uso orale
Repubblica Ceca	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Regno Unito	Celebrex	200 mg	Capsule	Uso orale
Danimarca	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danimarca	Celebra	100 mg	Capsule	Uso orale
Danimarca	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danimarca	Celebra	200 mg	Capsule	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla immissione in commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Danimarca	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danimarca	Solexa	100 mg	Capsule	Uso orale
Danimarca	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danimarca	Solexa	200 mg	Capsule	Uso orale
Estonia	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Estonia	Celebrex	100 mg	Capsule	Uso orale
Estonia	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Estonia	Celebrex	200 mg	Capsule	Uso orale
Finlandia	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlandia	Celebra	100 mg	Capsule	Uso orale
Finlandia	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlandia	Celebra	200 mg	Capsule	Uso orale
Finlandia	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlandia	Solexa	100 mg	Capsule	Uso orale
Finlandia	Pfizer Oy	Solexa	200 mg	Capsule	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla immissione in commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlandia				
Francia	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Francia	Solexa	100 mg	Capsule	Uso orale
Francia	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Francia	Solexa	200 mg	Capsule	Uso orale
Francia	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Francia	Celebrex	100 mg	Capsule	Uso orale
Francia	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Francia	Celebrex	200 mg	Capsule	Uso orale
Germania	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Germania	Celebra	100 mg	Capsule	Uso orale
Germania	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Germania	Celebra	200 mg	Capsule	Uso orale
Germania	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe	Celebrex	100 mg	Capsule	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla immissione in commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	Germania				
Germania	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Germania	Celebrex	200 mg	Capsule	Uso orale
Grecia	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Grecia	Celebrex	100 mg	Capsule	Uso orale
Grecia	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Grecia	Celebrex	200 mg	Capsule	Uso orale
Grecia	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Grecia	Aclarex	100 mg	Capsule	Uso orale
Grecia	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Grecia	Aclarex	200 mg	Capsule	Uso orale
Ungheria	Pfizer Kft. Alkotás utca 53. MOM Park "F" Épület H-1123 Budapest Ungheria	Celebrex	200 mg	Capsule	Uso orale
Islanda	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danimarca	Celebra	100 mg	Capsule	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla immissione in commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Islanda	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danimarca	Celebra	200 mg	Capsule	Uso orale
Irlanda	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irlanda	Celebrex	100 mg	Capsule	Uso orale
Irlanda	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irlanda	Celebrex	200 mg	Capsule	Uso orale
Irlanda	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irlanda	Solexa	100 mg	Capsule	Uso orale
Irlanda	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irlanda	Solexa	200 mg	Capsule	Uso orale
Italia	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italia	Artilog	100 mg	Capsule	Uso orale
Italia	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italia	Artilog	200 mg	Capsule	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla immissione in commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Italia	Sefarma S.r.l. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italia	Artrid	100 mg	Capsule	Uso orale
Italia	Sefarma S.r.l. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italia	Artrid	200 mg	Capsule	Uso orale
Italia	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italia	Celebrex	100 mg	Capsule	Uso orale
Italia	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italia	Celebrex	200 mg	Capsule	Uso orale
Italia	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Italia	Solexa	100 mg	Capsule	Uso orale
Italia	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Italia	Solexa	200 mg	Capsule	Uso orale
Lettonia	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ	Celebrex	100 mg	Capsule	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla immissione in commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	Regno Unito				
Lettonia	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Regno Unito	Celebrex	200 mg	Capsule	Uso orale
Lituania	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Lithuania	Celebrex	100 mg	Capsule	Uso orale
Lituania	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Lituania	Celebrex	200 mg	Capsule	Uso orale
Lussemburgo	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgio	Celebrex	100 mg	Capsule	Uso orale
Lussemburgo	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgio	Celebrex	200 mg	Capsule	Uso orale
Lussemburgo	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgio	Solexa	100 mg	Capsule	Uso orale
Lussemburgo	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12	Solexa	200 mg	Capsule	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla immissione in commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	2870 Puurs Belgio				
Malta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Grecia	Celebrex	100 mg	Capsule	Uso orale
Malta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Grecia	Celebrex	200 mg	Capsule	Uso orale
Norvegia	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norvegia	Celebra	100 mg	Capsule	Uso orale
Norvegia	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norvegia	Celebra	200 mg	Capsule	Uso orale
Polonia	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Regno Unito	Celebrex	100 mg	Capsule	Uso orale
Polonia	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Regno Unito	Celebrex	200 mg	Capsule	Uso orale
Portogallo	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10	Celebrex	100 mg	Capsule	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla immissione in commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	2740-244 Porto Salvo Portogallo				
Portogallo	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portogallo	Celebrex	200 mg	Capsule	Uso orale
Portogallo	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portogallo	Solexa	100 mg	Capsule	Uso orale
Portogallo	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portogallo	Solexa	200 mg	Capsule	Uso orale
Slovacchia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Regno Unito	Celebrex	100 mg	Capsule	Uso orale
Slovacchia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Regno Unito	Celebrex	200 mg	Capsule	Uso orale
Slovenia	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Lussemburgo	Celebrex	100 mg	Capsule	Uso orale
Slovenia	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon,	Celebrex	200 mg	Capsule	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla immissione in commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	L-8011 Strassen, Lussemburgo				
Spagna	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Spagna	Celebrex	100 mg	Capsule	Uso orale
Spagna	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Spagna	Celebrex	200 mg	Capsule	Uso orale
Spagna	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Spagna	Artilog	100 mg	Capsule	Uso orale
Spagna	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Spagna	Celebrex	200 mg	Capsule	Uso orale
Svezia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Svezia	Celebra	100 mg	Capsule	Uso orale
Svezia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby	Celebra	200 mg	Capsule	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla immissione in commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	Svezia				
Svezia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Svezia	Solexa	100 mg	Capsule	Uso orale
Svezia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Svezia	Solexa	200 mg	Capsule	Uso orale
Svezia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Svezia	Celora	100 mg	Capsule	Uso orale
Svezia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Svezia	Celora	200 mg	Capsule	Uso orale
Svezia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Svezia	Aclarix	100 mg	Capsule	Uso orale
Svezia	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Svezia	Aclarix	200 mg	Capsule	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla immissione in commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Paesi Bassi	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Paesi Bassi	Celebrex	100 mg	Capsule	Uso orale
Paesi Bassi	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Paesi Bassi	Celebrex	200 mg	Capsule	Uso orale
Paesi Bassi	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Paesi Bassi	Solexa	100 mg	Capsule	Uso orale
Paesi Bassi	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Paesi Bassi	Solexa	200 mg	Capsule	Uso orale
Regno Unito	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Regno Unito	Celebrex	100 mg	Capsule	Uso orale
Regno Unito	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Regno Unito	Celebrex	200 mg	Capsule	Uso orale
Regno Unito	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ	Solexa	100 mg	Capsule	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla immissione in commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Regno Unito	Regno Unito Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Regno Unito	Solexa	200 mg	Capsule	Uso orale

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO PRESENTATI DALL'EMA

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE PER LA MODIFICA DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nel settembre 2004 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di rofecoxib, un inibitore selettivo della Cox-2, ha informato l'EMA che un recente studio clinico (APPROVe) aveva rivelato un rischio di eventi cardiovascolari trombotici indotti dal rofecoxib. Di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio il 30 settembre 2004 ha ritirato il Vioxx (rofecoxib) dal mercato in tutto il mondo e sono state espresse preoccupazioni circa la sicurezza cardiovascolare degli inibitori della Cox-2.

A seguito di discussioni tenutesi nella riunione plenaria del CHMP dell'ottobre 2004, la Commissione europea ha raccomandato che questo problema di salute pubblica relativo a tutti gli aspetti della sicurezza cardiovascolare, compresi eventi trombotici ed eventi cardiorenali, fosse sottoposto a deferimenti comunitari ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche in merito ai prodotti contenenti celecoxib, etoricoxib e lumiracoxib autorizzati con procedura decentralizzata e soggetti alla nuova procedura di cui all'articolo 18 del regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio e successive modifiche in merito ai prodotti contenenti celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) e valdecoxib (Bextra/Valdyn) autorizzati con procedura centralizzata, deferimenti che sono stati avviati nel novembre 2004.

Nel corso della riunione del CHMP del febbraio 2005 si è discusso della sicurezza cardiovascolare. Il CHMP ha deciso che era necessario adottare una misura di sicurezza restrittiva urgente (USR) sulla sicurezza cardiovascolare al fine di introdurre nuove controindicazioni e potenziare le avvertenze e le informazioni sugli effetti collaterali nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP). Questa USR è stata avviata il 16 febbraio 2005 e si è conclusa il 17 febbraio 2005.

Il 7 aprile 2005 la FDA (Food and Drug Administration) e l'EMA hanno invitato la Pfizer a ritirare volontariamente dal mercato Bextra (valdecoxib) e la Pfizer ha accettato di sospendere la vendita e l'immissione in commercio di Bextra in tutto il mondo in attesa di ulteriori discussioni sul rapporto rischi/benefici sfavorevole a causa di dati su gravi reazioni cutanee.

Il 20 aprile 2005 la Pfizer ha presentato dati su reazioni cutanee gravi per Valdecoxib, nel corso di un'audizione.

Su richiesta della Commissione europea è stato ampliato il campo di applicazione della revisione di classe in corso, con l'aggiunta della valutazione delle reazioni cutanee gravi oltre agli aspetti relativi alla sicurezza cardiovascolare.

Tra novembre 2004 e giugno 2005 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito al CHMP spiegazioni orali sulla sicurezza cardiovascolare e cutanea di celecoxib (il 18 gennaio, il 15 febbraio e il 25 maggio 2005).

Il 23 giugno 2005 il CHMP ha concluso che:

- previa valutazione dei:
 - nuovi dati forniti su rofecoxib dallo studio clinico APPROVe, che hanno rivelato un rischio di eventi cardiovascolari trombotici,
 - dati su celecoxib presentati nello studio APC, che suggerisce un aumentato rischio dose correlato di eventi cardiovascolari seri,
 - dati su valdecoxib e parecoxib presentati negli studi CABG (Coronary Artery Bypass Graft) e CABG II, che mostrano un'incidenza più elevata di eventi cardiovascolari tromboembolici gravi nel braccio di trattamento con parecoxib/valdecoxib in confronto al gruppo di pazienti trattati con placebo,
 - dati su etoricoxib nello studio EDGE e in analisi combinate di altri studi clinici, che suggeriscono una corrispondenza con un rischio trombotico più elevato rispetto a

naprossene,

- dati su lumiracoxib nello studio TARGET, che suggeriscono un lieve aumento degli eventi trombotici (specialmente infarto miocardico) rispetto al naprossene,

tutti i dati a disposizione mostrano un maggiore rischio di reazioni cardiovascolari avverse per la classe di inibitori della Cox-2 ed hanno confermato che vi è una corrispondenza tra la durata e la dose di assunzione e la probabilità di insorgenza di una reazione cardiovascolare avversa.

▪ A seguito della valutazione dei dati relativi a reazioni cutanee gravi, il celecoxib è associato all'insorgenza estremamente rara di reazioni cutanee gravi rivelate in studi clinici e nella vigilanza post-commercializzazione; questa analisi ha evidenziato diversi fattori di rischio per la presenza di tali reazioni cutanee gravi con celecoxib.

Il CHMP ha confermato le modifiche delle informazioni sul prodotto già introdotte con una variazione di tipo II nel maggio 2005 a seguito della USR di febbraio ed ha richiesto ulteriori modifiche.

Le modifiche delle informazioni sul prodotto relative agli eventi cardiovascolari possono essere riassunte come segue:

- aggiunta dell'affermazione che la decisione di prescrivere un inibitore selettivo COX-2 deve basarsi su una valutazione dei rischi complessivi del singolo paziente,
- nella sezione posologia si raccomanda di usare la dose efficace più bassa, per una durata il più breve possibile e di rivalutare frequentemente la necessità di alleviamento del dolore,
- aggiunta delle controindicazioni *Cardiopatía ischemica e/o vasculopatía cerebrale accertate e arteriopatia periferica*,
- aggiunta di una breve informazione sui reperti cardiovascolari nel PreSAP (efficacia e sicurezza di celecoxib (SC-58635) nella prevenzione dei polipi adenomatosi coloretali sporadici) e nell'APC (prevenzione degli adenomi coloretali sporadici con celecoxib); aggiunta di un testo più rigoroso riguardante i gruppi a rischio di eventi cardiovascolari,
- aggiunta di un'avvertenza per i pazienti che presentano fattori di rischio di cardiopatie, quali ipertensione, iperlipidemia (livelli elevati di colesterolo), diabete e fumo,
- aggiunta di un'avvertenza destinata ai medici prescrittori di prendere in considerazione l'interruzione della terapia qualora si dovesse verificare nel corso del trattamento del paziente un deterioramento di una qualsiasi delle funzioni del sistema organico descritte.
- aggiunta di un'avvertenza destinata ai medici prescrittori affinché prestino attenzione nel prescrivere NSAID, incluso celecoxib, in combinazione con inibitori ACE o antagonisti recettoriali dell'angiotensina II.

Le modifiche delle informazioni sul prodotto relative alle SCAR (gravi reazioni cutanee) possono essere riassunte come segue:

Le modifiche delle informazioni sul prodotto relative alle SCAR (gravi reazioni cutanee) possono essere riassunte come segue:

- aggiunta di un'avvertenza per segnalare che l'insorgenza di reazioni cutanee avviene nella maggior parte dei casi nei primi mesi del trattamento;
- aggiunta di un'avvertenza per i pazienti con anamnesi di una qualsiasi allergia ai medicinali;
- rafforzare un'avvertenza destinata ad evidenziare che attualmente celecoxib è all'origine di gravi reazioni cutanee letali;
- aggiunta di una descrizione più dettagliata dei primi sintomi di reazioni cutanee che inducono l'interruzione del trattamento.

MOTIVI DELLA MODIFICA DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Considerato che il CHMP

- è del parere che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti celecoxib, nelle indicazioni approvate, rimanga favorevole e che le autorizzazioni all'immissione in commercio debbano essere mantenute sia pur con le revisioni dei riassunti delle

- caratteristiche del prodotto (allegati al parere del CHMP come allegato III),
- ha concluso che la sicurezza cardiovascolare e le gravi reazioni cutanee devono essere continuamente e accuratamente monitorate e valutate,
 - raccomanda di avviare uno studio a lungo termine destinato ad investigare la sicurezza di celocoxib relativa ai NSAID non selettivi,
 - raccomanda ulteriori misure di follow-up destinate ad investigare la sicurezza di celocoxib.

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

NB: Questo SPC è quello precedentemente annesso alla Decisione della Commissione riguardo questo 'Community Referral' (Articolo 31) per prodotti medicinali contenenti celecoxib. Il testo era quello valido all'epoca.

Una volta ottenuta la Decisione della Commissione, le autorità competenti degli Stati Membri aggiorneranno l'informazione relativa al prodotto come stabilito. Questo SPC potrebbe perciò 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} 200 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 100 mg o 200 mg di celecoxib.
Eccipienti: vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

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

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico dell'osteoartrosi e dell'artrite reumatoide.

La decisione di prescrivere un inibitore selettivo della COX-2 deve essere basata su una valutazione dei rischi globali del singolo paziente (vedere 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Poiché i rischi cardiovascolari di celecoxib possono aumentare con il dosaggio e con la durata dell'esposizione, la durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve essere utilizzato il dosaggio giornaliero minimo efficace. La necessità di trattamento e la risposta alla terapia devono essere rivalutati periodicamente, specialmente nei pazienti con osteoartrosi (vedere 4.3, 4.4, 4.8 e 5.1).

Osteoartrosi:

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

Artrite Reumatoide:

la dose iniziale giornaliera raccomandata è di 200 mg in due dosi refratte. Se necessario, la dose può essere successivamente incrementata fino a 200 mg due volte al giorno. Dopo due settimane di trattamento, in assenza di un maggiore beneficio terapeutico, si devono valutare altre alternative terapeutiche.

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:

(età superiore ai 65 anni): Come negli adulti più giovani, inizialmente si devono utilizzare 200 mg al giorno. Se necessario, la dose può essere successivamente incrementata fino a 200 mg due volte al

giorno. Si richiede particolare attenzione nei pazienti anziani con peso corporeo inferiore ai 50 kg (vedere 4.4 e 5.2)

Alterata funzionalità epatica:

in pazienti con moderata alterazione della funzionalità epatica accertata (albumina sierica compresa tra 25-35 g/l) il trattamento deve essere iniziato con un dosaggio pari alla metà di quello raccomandato. L'esperienza clinica in questo gruppo è limitata ai pazienti con cirrosi epatica (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 <30 ml/min.

Infiammazione cronica dell'intestino.

Insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II-IV).

Cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale accertate.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'uso

Complicazioni a carico del tratto gastrointestinale superiore (perforazioni, ulcere o sanguinamenti), alcune delle quali fatali, sono state riscontrate in pazienti trattati con celecoxib. Si consiglia cautela nel trattamento di pazienti che presentano un rischio maggiore di complicanze gastrointestinali associate all'impiego di FANS: gli anziani, i pazienti che assumono contemporaneamente qualsiasi altro FANS o acido acetilsalicilico o i pazienti con anamnesi positiva per malattie gastrointestinali, quali ulcere e sanguinamento gastrointestinale.

Quando celecoxib viene assunto insieme all'acido acetilsalicilico (anche a basse dosi) si osserva un

ulteriore aumento del rischio di eventi avversi gastrointestinali (ulcerazione gastrointestinale o altre complicazioni gastrointestinali). Negli studi clinici a lungo termine non è stata dimostrata una differenza significativa nella sicurezza gastrointestinale tra gli inibitori selettivi della COX-2 + acido acetilsalicilico e FANS + acido acetilsalicilico (vedere 5.1).

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

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

I pazienti con fattori di rischio significativi per eventi cardiovascolari (p.es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo di sigaretta) devono essere trattati con celecoxib solo dopo attenta valutazione (vedere 5.1).

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

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

Una compromissione della funzionalità renale o epatica e specialmente un'alterata funzionalità cardiaca sono più facilmente riscontrabili nei pazienti anziani e pertanto questi pazienti devono essere tenuti sotto appropriato controllo medico. Studi clinici condotti con celecoxib hanno dimostrato effetti a carico della funzionalità renale simili a quelli osservati con i FANS di confronto.

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

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

Celecoxib può mascherare gli stati febbrili e altri segni di infiammazione

In pazienti in concomitante trattamento con warfarin si sono verificati gravi 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 da 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 diuretici e degli antipertensivi. Come per i FANS, il rischio di insufficienza renale acuta, che generalmente è reversibile, può aumentare in alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (p.es. pazienti disidratati o anziani) quando gli ACE-inibitori o gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II vengono associati insieme ai FANS, incluso celecoxib. Pertanto, la somministrazione di questi farmaci in associazione deve essere effettuata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere idratati in modo adeguato e si deve prendere in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento e successivamente su base periodica.

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

Celecoxib può essere utilizzato in associazione a bassi dosaggi di acido acetilsalicilico ma non è un sostituto dell'acido acetilsalicilico per la profilassi cardiovascolare. Negli studi registrativi, così come con altri FANS, la somministrazione concomitante di bassi dosaggi di acido acetilsalicilico ha evidenziato un aumento del rischio di ulcere gastrointestinali o di altre complicanze gastrointestinali se confrontato all'uso di celecoxib da solo (vedere 5.1).

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di celecoxib su altri farmaci

Celecoxib è un inibitore del citocromo CYP2D6. Durante il trattamento con celecoxib, le concentrazioni plasmatiche del destrometorfano, substrato del citocromo CYP2D6, 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 deve 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 negli animali (ratto e coniglio) hanno evidenziato una tossicità sulla funzione riproduttiva, incluse malformazioni (vedi 4.3 e 5.3). Il rischio potenziale derivante dalla somministrazione durante la gravidanza è sconosciuto, ma non può essere escluso. Analogamente ad altri farmaci inibitori della sintesi delle prostaglandine, celecoxib può causare inerzia uterina e chiusura prematura del dotto arterioso durante il terzo trimestre di gravidanza. Celecoxib è controindicato in caso di gravidanza accertata o possibile (vedi 4.3 e 4.4). In caso di gravidanza nel corso del trattamento, celecoxib deve essere sospeso.

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

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e usare macchinari

I pazienti che avvertono capogiri, vertigini o sonnolenza durante il trattamento con celecoxib devono 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.

Altre reazioni segnalate durante l'esperienza post-marketing in > 70 milioni di pazienti trattati includono cefalea, nausea ed artralgia ed anche le reazioni indicate quali molto rare e riportate in corsivo nella lista sottostante.

[*Molto comuni (>1/10), comuni (³1/100, <1/10), non comuni (³1/1000, <1/100), rari (³1/10.000, <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

Molto rari: pancitopenia

Alterazioni del sistema immunitario:

Molto rari: reazioni allergiche gravi, shock anafilattico

Disordini del metabolismo e della nutrizione

Non comuni: iperkaliemia

Disturbi psichiatrici

Comuni: insonnia

Non comuni: ansia, depressione, spossatezza

Molto rari: confusione, allucinazioni

Disordini del sistema nervoso

Comuni: capogiri

Non comuni: visione offuscata, ipertonia, parestesia

Rari: atassia, alterazione del gusto

Molto rari: epilessia aggravata, meningite asettica, ageusia, anosmia

Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare

Non comuni: tinnito

Molto rari: riduzione dell'udito

Disturbi cardiaci

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

Alterazioni del sistema vascolare

Non comuni: ipertensione, ipertensione aggravata

Rari: ictus ischemico*

Molto rari: vasculite

Disturbi respiratori, del torace e del mediastino

Comuni: faringite, rinite

Non comuni: tosse, dispnea

Molto rari: broncospasmo

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Comuni: dolore addominale, diarrea, dispepsia, flatulenza

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

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

Molto rari: emorragia gastrointestinale, pancreatite acuta, colite/colite aggravata

Alterazioni del sistema epatobiliare

Non comuni: alterata funzionalità epatica

Molto rari: epatite, ittero, insufficienza epatica

Alterazioni della cute e del tessuto cutaneo

Comuni: rash

Non comuni: orticaria

Rari: alopecia, fotosensibilità

Molto rari: angioedema, dermatite esfoliativa, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, epidermolisi necrotica

Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comuni: crampi agli arti inferiori

Molto rari: miosite

Alterazioni renali e delle vie urinarie:

Molto rari: insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale

Disordini del sistema riproduttivo e della mammella:

Molto rari: *disturbi mestruali (non altrimenti specificati)*

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

* In un'analisi di dati aggregati di 20 studi clinici controllati verso placebo della durata da superiore a 2 settimane fino a 1 anno in pazienti con osteoartrosi ed artrite reumatoide, l'eccesso dei casi di infarto del miocardio in pazienti trattati con celecoxib 200 mg o 400 mg al giorno rispetto al placebo è stato di 0.7 eventi per 1000 pazienti (Rari) e non è stata osservata una differenza nei casi di ictus.

Nei dati preliminari di due studi in pazienti con polipi del colon-retto trattati con celecoxib 400 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1) l'eccesso dei casi di infarto del miocardio rispetto al placebo nell'arco di 3 anni è stato di 7 eventi su 1000 pazienti (Non comuni). Negli stessi studi l'eccesso dei casi di ictus ischemico chiaramente identificati per la dose giornaliera di 400 mg (non sono stati inclusi gli eventi di origine emorragica o ad eziologia sconosciuta) è stato di 0.5 eventi per 1000 pazienti nell'arco di 3 anni (Rari). Per tutti i casi di ictus, non è stata osservata una differenza di celecoxib rispetto al placebo.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Codice ATC M01AH01

Celecoxib è un inibitore selettivo della ciclo-ossigenasi-2 (COX-2), efficace per via orale, quando somministrato alla dose di 200-400 mg/die (intervallo di efficacia clinica). A queste dosi non è stato osservato nel volontario sano un effetto inibitorio statisticamente significativo sulla COX-1 (misurato come inibizione *ex-vivo* del trombossano B₂ [TxB₂]).

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

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

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

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

Sono stati effettuati numerosi studi clinici che hanno confermato l'efficacia e la sicurezza di celecoxib nell'osteoartrosi e nell'artrite reumatoide. Celecoxib è stato valutato nel trattamento degli stati infiammatori e dolorosi nell'osteoartrosi del ginocchio e dell'anca in circa 4.200 pazienti arruolati in studi clinici fino a 12 settimane, controllati verso placebo e farmaci attivi. Celecoxib è stato valutato anche per il trattamento degli stati infiammatori e dolorosi nell'artrite reumatoide in circa 2.100 pazienti arruolati in studi clinici fino a 24 settimane controllati verso placebo e farmaci attivi. Con l'impiego di celecoxib in dosi giornaliere di 200-400 mg è stata ottenuta una riduzione del dolore in meno di 24 ore dalla somministrazione. Cinque studi controllati, randomizzati in doppio cieco, hanno previsto il controllo endoscopico del tratto gastrointestinale superiore su circa 4.500 pazienti, trattati a dosaggi di 50 - 400 mg BID di celecoxib e che all'inizio dello studio non presentavano ulcerazioni. Negli studi endoscopici a 12 settimane celecoxib (100-800 mg/die) è stato associato ad un rischio significativamente inferiore di ulcere gastroduodenali rispetto a naprossene (1000 mg/die) ed ibuprofene (2400 mg/die). I dati non sono risultati significativi rispetto al diclofenac (150 mg/die). In due degli studi a 12 settimane la percentuale di pazienti con ulcerazione gastroduodenale endoscopicamente rilevata non è stata significativamente diversa rispetto al placebo e a celecoxib 200 mg BID e 400 mg BID.

In uno studio prospettico a lungo termine condotto per valutare la sicurezza del trattamento (studio CLASS, durata 6-15 mesi), 5.800 pazienti con osteoartrosi e 2.200 pazienti con artrite reumatoide sono stati trattati con celecoxib 400 mg BID (rispettivamente 4 volte e 2 volte i dosaggi raccomandati per l'osteoartrosi e l'artrite reumatoide), ibuprofene 800 mg TID o diclofenac 75 mg BID (entrambi ai dosaggi terapeutici). Il 22 % dei pazienti arruolati assumeva contemporaneamente bassi dosaggi di acido acetilsalicilico (≤ 325 mg/die), principalmente per la profilassi cardiovascolare. Per quanto

concerne l'endpoint primario, ovvero il numero di ulcere complicate (definite come sanguinamento gastrointestinale, perforazione o ostruzione), celecoxib non si è dimostrato significativamente diverso dall'ibuprofene o dal diclofenac valutati singolarmente. Anche quando il confronto è stato effettuato con i FANS nel loro complesso non è stata osservata una differenza statisticamente significativa per le ulcere complicate (rischio relativo 0.77, 95 % IC 0.41-1.46, basato sull'intera durata del trattamento). Per quanto riguarda l'endpoint combinato, ovvero le ulcere complicate e sintomatiche, l'incidenza è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con celecoxib rispetto al gruppo in trattamento con FANS (rischio relativo 0.66, 95 % IC 0.45-0.97), anche se questa differenza non è stata riscontrata tra celecoxib e diclofenac. Nei pazienti in trattamento con celecoxib e bassi dosaggi di acido acetilsalicilico è stata segnalata una frequenza di ulcere complicate 4 volte maggiore rispetto ai pazienti che assumevano solo celecoxib. L'incidenza di riduzioni clinicamente significative dei livelli di emoglobina (>2 g/dl), confermata da test ripetuti, è stata significativamente inferiore nei pazienti in trattamento con celecoxib rispetto al gruppo di pazienti in trattamento con i FANS (rischio relativo 0.29, 95 % IC 0.17-0.48). L'incidenza significativamente inferiore di questo evento è rimasta inalterata sia con o senza l'uso di acido acetilsalicilico.

Studi clinici in corso: Sono disponibili informazioni preliminari di sicurezza relative a tre studi a lungo termine condotti in pazienti con Poliposi Adenomatosa Sporadica o che avevano una predisposizione a sviluppare la Malattia di Alzheimer trattati con celecoxib. In uno dei tre studi, lo studio APC (*Prevention of Sporadic Colorectal Adenomas with Celecoxib*) è stato osservato un incremento dose-correlato degli eventi cardiovascolari (principalmente infarto del miocardio) con dosi da 200 mg BID e 400 mg BID di celecoxib confrontato al placebo. L'aumento del rischio è diventato evidente dopo circa 1 anno di trattamento. Il rischio relativo (RR) per l'endpoint combinato (morte cardiovascolare, infarto del miocardio o ictus) è stato di 3.4 (95% IC 1.4-8.5) per il dosaggio maggiore e di 2.5 (95% IC 1.0-6.4) per il dosaggio più basso di celecoxib rispetto al placebo. Il rischio assoluto per l'endpoint combinato è stato del 3.0% per il dosaggio maggiore di celecoxib, 2.2% per il dosaggio minore di celecoxib e 0.9% per il placebo. I dati preliminari degli altri due studi a lungo termine non hanno evidenziato un aumento significativo del rischio cardiovascolare con celecoxib 200 mg BID e 400 mg QD rispetto al placebo. Queste informazioni verranno aggiornate non appena saranno disponibili i dati definitivi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

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

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

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters in PVC trasparente o opaco oppure blisters 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

ALLEGATO IV

CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Misure di follow-up da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Su richiesta del CHMP, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha accettato di presentare le seguenti misure di follow-up:

Area	Descrizione
Clinica 1	Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio s'impegna ad eseguire uno studio globale per confermare la sicurezza cardiovascolare a lungo termine di Celecoxib. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio s'impegna peraltro a continuare il dialogo con EMEA/CHMP in relazione al disegno dello studio.
Clinica 2	Presentare un'analisi delle segnalazioni spontanee di tutte le reazioni cutanee gravi estratte dalla banca dati RegiSCAR e, successivamente alla presentazione di detta analisi, discutere i risultati con il Rapporteur.
Clinica 3	Presentare le relazioni finali degli studi a lungo termine APC/Pre-SAP/ADAPT, quando disponibili. Qualora non disponga delle relazioni finali degli studi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio s'impegna a sostituirle con pubblicazioni/manoscritti.
Clinica 4	Continuare a segnalare tutti i casi di reazione avversa da farmaco, sulla base del profilo delle reazioni avverse derivante da studi controllati verso placebo, in particolare gli studi a lungo termine e altre esperienze successive all'immissione in commercio, e apportare modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto in conformità alle procedure standard di farmacovigilanza (aggiornamenti periodici sulla sicurezza, variazioni di tipo II nell'ambito della procedura di mutuo riconoscimento).
Clinica 5	Presentare tutti gli studi epidemiologici in corso in conformità agli aggiornamenti sulle attività in corso successive all'immissione in commercio (ad es. nel quadro degli aggiornamenti periodici di sicurezza su Celebra). Continuare a presentare i dati clinici ed epidemiologici emergenti mediante pubblicazioni e, ove possibile, nell'ambito di congressi scientifici. Non appena saranno disponibili, le relazioni finali degli studi saranno condivise con le agenzie.