

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Celecaxiro 100 mg Hartkapseln

Celecaxiro 200 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Celecaxiro 100 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Celecoxib.

Celecaxiro 200 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 200 mg Celecoxib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Celecaxiro 100 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 16,90 mg Lactose-Monohydrat, entsprechend 16,05 mg Lactose.

Celecaxiro 200 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 33,80 mg Lactose-Monohydrat, entsprechend 32,11 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel)

Celecaxiro 100 mg Hartkapseln

Kapseln der Größe ,4‘ (ca. 14,4 mm $\pm$ 0,4 mm), mit opak-weißem Kapseloberteil und Kapselunterteil, gefüllt mit weißem bis cremefarbenem Pulver

Celecaxiro 200 mg Hartkapseln

Kapseln der Größe ,2‘ (ca. 17,8 mm $\pm$ 0,4 mm) mit opak-grauem Kapseloberteil und Kapselunterteil, gefüllt mit weißem bis cremefarbenem Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Celecaxiro wird angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung der Beschwerden bei Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis und Spondylitis ankylosans.

Bei der Entscheidung, einen selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmer (COX-2-Hemmer) zu verordnen, muss das individuelle Gesamtrisiko des Patienten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Da das kardiovaskuläre (KV-)Risiko von Celecoxib mit Dosis und Dauer der Exposition ansteigen kann, sollten die kürzest mögliche Behandlungsdauer und die niedrigste wirksame Tagesdosis angewendet werden. Die Therapienotwendigkeit sowie das Ansprechen auf die Therapie sollten regelmäßig überprüft werden, insbesondere bei Patienten mit Osteoarthritis (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.8 und 5.1).

Osteoarthritis

Die übliche empfohlene Tagesdosis beträgt 200 mg einmal täglich oder aufgeteilt auf zwei Einzeldosen. Bei einigen Patienten mit unzureichender Linderung der Symptome kann eine erhöhte Dosis von 200 mg zweimal täglich die Wirksamkeit steigern. Falls sich nach Dosiserhöhung innerhalb von zwei Wochen keine Verbesserung des therapeutischen Nutzens zeigt, sollten andere therapeutische Möglichkeiten in Erwägung gezogen werden.

Rheumatoide Arthritis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 200 mg täglich, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen. Die Dosis kann bei Bedarf später auf 200 mg zweimal täglich erhöht werden. Falls sich nach Dosiserhöhung innerhalb von zwei Wochen keine Verbesserung des therapeutischen Nutzens zeigt, sollten andere therapeutische Möglichkeiten in Erwägung gezogen werden.

Spondylitis ankylosans

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 200 mg einmal täglich oder aufgeteilt auf zwei Einzeldosen. Bei einigen wenigen Patienten mit unzureichender Linderung der Symptome kann eine erhöhte Dosis von 400 mg einmal täglich oder aufgeteilt auf zwei Einzeldosen die Wirksamkeit steigern. Falls sich nach Dosiserhöhung innerhalb von zwei Wochen keine Verbesserung des therapeutischen Nutzens zeigt, sollten andere therapeutische Möglichkeiten in Erwägung gezogen werden.

Die empfohlene Tageshöchst-dosis beträgt für alle Anwendungsgebiete 400 mg.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Wie bei jüngeren Patienten sollte die Anfangsdosis 200 mg betragen. Die Dosis kann bei Bedarf später auf zweimal täglich 200 mg erhöht werden. Bei älteren Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg ist besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Celecoxib ist für die Anwendung bei Kindern nicht angezeigt.

Schlechte CYP-2C9-Metabolisierer

Patienten, die aufgrund des Genotyps oder vorausgegangener Anamnese/ Erfahrung mit anderen CYP-2C9-Substraten bekanntermaßen oder vermutlich schlechte CYP-2C9-Metabolisierer sind, sollte Celecoxib mit Vorsicht verabreicht werden, da das Risiko dosisabhängiger Nebenwirkungen erhöht ist. Eine Dosisreduktion auf die Hälfte der niedrigsten empfohlenen Dosis ist zu erwägen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Behandlung von Patienten mit klinisch manifesten, mäßigen Leberfunktionsstörungen mit Serum-Albumin 25-35 g/l soll mit der Hälfte der empfohlenen Dosis begonnen werden. Die Erfahrungen bei solchen Patienten sind auf Patienten mit Leberzirrhose beschränkt (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Erfahrung bei der Anwendung von Celecoxib bei Patienten mit leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörungen ist begrenzt. Daher sollen solche Patienten mit Vorsicht behandelt werden. (Siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Celecoxib kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Für Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken der Kapseln haben, kann der Inhalt einer Celecoxib-Kapsel zu Apfelmus, Reisschleim, Joghurt oder zerdrückter Banane gegeben werden. Hierzu muss der gesamte Inhalt der Kapsel vorsichtig auf einen gestrichenen Teelöffel mit gekühltem oder zimmerwarmem Apfelmus, Reisschleim, Joghurt oder zerdrückter Banane gegeben werden und sofort zusammen mit 240 ml Wasser eingenommen werden. Der auf Apfelmus, Reisschleim oder Joghurt gestreute Kapselinhalt ist gekühlt (2 bis 8 °C) 6 Stunden lang haltbar. Auf zerdrückte Banane gestreuter Kapselinhalt sollte nicht gekühlt gelagert, sondern unverzüglich eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide.

Aktive peptische Ulzera oder gastrointestinale (GI) Blutungen.

Patienten, die nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) einschließlich COX-2-Hemmern mit Asthma, akuter Rhinitis, Nasenschleimhautpolypen, angioneurotischen Ödemen, Urtikaria oder sonstigen allergischen Symptomen reagiert haben.

In der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, dass sie eine sichere Methode zur Schwangerschaftsverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6). In den tierexperimentellen Untersuchungen an zwei Tierspezies wurden Missbildungen durch Celecoxib beobachtet (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3). Ein mögliches Risiko beim Menschen während der Schwangerschaft ist nicht bekannt, kann aber nicht ausgeschlossen werden.

In der Stillzeit (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

Schwere Leberfunktionsstörung (Serum-Albumin <25 g/l oder Child-Pugh-Score ≥ 10).

Patienten mit geschätzter Kreatinin-Clearance <30 ml/min.

Entzündliche Darmerkrankungen.

Kongestive Herzinsuffizienz (NYHA II bis IV).

Klinisch gesicherte ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskuläre Erkrankungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gastrointestinale (GI) Wirkungen

Bei mit Celecoxib behandelten Patienten wurden gastrointestinale Komplikationen [Perforationen, Ulzera und Blutungen (PUBs)] beobachtet, einige davon mit tödlichem Ausgang. Daher ist bei der Behandlung von Patienten mit besonders hohem Risiko für gastrointestinale Komplikationen unter NSAR Vorsicht geboten: z.B. bei älteren Patienten, bei Patienten, die gleichzeitig andere NSAR oder Thrombozytenaggregationshemmer (wie Acetylsalicylsäure) oder Glukokortikoide anwenden, bei

Alkohol konsumierenden Patienten oder bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen wie Ulzera oder GI Blutungen in der Vorgeschichte.

Das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen von Celecoxib (gastrointestinale Ulzera und andere gastrointestinale Komplikationen) erhöht sich weiter bei gleichzeitiger Anwendung von Celecoxib und Acetylsalicylsäure (auch bei niedrigen Dosierungen).

In klinischen Langzeitstudien konnte kein signifikanter Unterschied in der gastrointestinalen Verträglichkeit zwischen selektiven COX-2-Hemmern + Acetylsalicylsäure und konventionellen NSARs + Acetylsalicylsäure beobachtet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Gleichzeitige Anwendung mit NSAR

Eine gleichzeitige Anwendung von Celecoxib mit anderen NSAR, abgesehen von Acetylsalicylsäure, ist zu vermeiden.

Kardiovaskuläre Wirkungen

In einer placebo-kontrollierten Langzeitstudie mit einer Dosierung von zweimal täglich 200 mg bzw. zweimal täglich 400 mg Celecoxib, welche Patienten mit sporadischen adenomatösen Polypen untersuchte, wurde im Vergleich zu Placebo eine erhöhte Zahl schwerer kardiovaskulärer Ereignisse, insbesondere Herzinfarkt, beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

Da das kardiovaskuläre Risiko von Celecoxib mit Dosis und Dauer der Exposition ansteigen kann, sollten die kürzest mögliche Behandlungsdauer und die niedrigste wirksame Tagesdosis angewendet werden. Bei Langzeitanwendung wurden NSAR, einschließlich selektive COX-2-Hemmer mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer und thrombotischer Ereignisse in Verbindung gebracht. Es konnte bisher weder das genaue Risiko einer Einzeldosis noch die Therapiedauer, die mit einem erhöhten Risiko verbunden ist, bestimmt werden. Die Therapienotwendigkeit sowie das Ansprechen auf die Therapie sollten regelmäßig überprüft werden, insbesondere bei Patienten mit Osteoarthritis (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.8 und 5.1).

Patienten mit erheblichen Risikofaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (z.B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) sollten nur nach sorgfältiger Abwägung mit Celecoxib behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Selektive COX-2-Hemmer sind aufgrund der fehlenden Wirkung auf die Blutplättchen kein Ersatz für Acetylsalicylsäure zur Prophylaxe von kardiovaskulären thromboembolischen Erkrankungen. Daher sollte eine gerinnungshemmende Therapie nicht abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Flüssigkeitsretention und Ödeme

Wie bei anderen Prostaglandinsynthesehemmern wurden unter Celecoxib Flüssigkeitsretention und Ödembildung beobachtet. Daher soll Celecoxib bei Patienten mit Herzinsuffizienz, linksventrikulärer Dysfunktion oder Hypertonie und Ödemen jeglicher Ursache in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden, da die Prostaglandinsynthesehemmung zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zu einer vermehrten Flüssigkeitsretention führen kann. Ebenfalls ist Vorsicht angebracht bei Patienten, die mit Diuretika behandelt werden oder bei denen anderweitig das Risiko einer Hypovolämie besteht.

Hypertonie

Wie bei allen NSAR kann auch durch Celecoxib das Auftreten von Hypertonie oder die Verschlechterung einer bestehenden Hypertonie ausgelöst werden, was jeweils zu einer erhöhten Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse beitragen kann. Daher muss zu Beginn der Therapie und während der Therapie mit Celecoxib der Blutdruck engmaschig überwacht werden.

Einfluss auf die Leber- und Nierenfunktion

Bei älteren Patienten besteht häufiger eine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion sowie insbesondere eine kardiale Dysfunktion. Daher sollen ältere Patienten unter angemessener ärztlicher Beobachtung stehen.

NSAR, einschließlich Celecoxib, können zu Nierentoxizität führen. In klinischen Studien wurden unter Celecoxib ähnliche renale Effekte wie unter den NSAR-Vergleichspräparaten beobachtet. Das höchste Risiko für das Auftreten einer Nierentoxizität haben Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Herzinsuffizienz, Leberinsuffizienz, Patienten unter Behandlung mit Diuretika, mit Hemmern des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmern) oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sowie bei älteren Menschen (siehe Abschnitt 4.5). Diese Patienten müssen unter der Behandlung mit Celecoxib sorgfältig überwacht werden.

Unter der Behandlung mit Celecoxib wurden einige Fälle von schwerwiegenden Leberreaktionen beschrieben, unter anderem fulminante Hepatitis (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang), Lebernekrose und Leberversagen (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang oder mit Bedarf für eine Lebertransplantation). Bei den Fällen, bei denen der Zeitpunkt des Auftretens gemeldet wurde, entwickelten sich die meisten schwerwiegenden hepatischen Nebenwirkungen innerhalb eines Monats nach Beginn der Behandlung mit Celecoxib (siehe Abschnitt 4.8).

Falls es während der Behandlung zu einer Verschlechterung der oben beschriebenen Organfunktionen kommt, sollten geeignete Maßnahmen ergriffen und ein Abbruch der Celecoxib-Therapie erwogen werden.

CYP2D6-Hemmung

Celecoxib hemmt CYP2D6. Obwohl es kein stark wirkender Inhibitor dieses Enzyms ist, kann eine Dosisreduzierung bei Arzneimitteln notwendig werden, die über die CYP2D6 metabolisiert werden und bei denen eine individuelle Dosiseinstellung erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.5).

Schlechte CYP2C9-Metabolisierer

Patienten, die bekanntermaßen schlechte Metabolisierer von CYP2C9 sind, sollen mit Vorsicht behandelt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Hautreaktionen und systemische Überempfindlichkeitsreaktionen

In Verbindung mit der Anwendung von Celecoxib wurde sehr selten über schwerwiegende, in einigen Fällen tödlich verlaufende Hautreaktionen einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch-epidermaler Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen: diese Reaktionen traten in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auf. Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie, Angioödem und arzneimittelbedingtem Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS] oder Hypersensitivitätssyndrom) wurden bei Patienten berichtet, die Celecoxib erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit bekannter Allergie gegen Sulfonamide oder andere Arzneimittel könnte ein höheres Risiko für schwerwiegende Hautreaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen bestehen (siehe Abschnitt 4.3). Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Celecoxib abgesetzt werden.

Allgemein

Celecoxib kann Fieber und andere Zeichen einer Entzündung maskieren.

Anwendung zusammen mit oralen Antikoagulanzen

Unter Begleittherapie mit Warfarin wurden schwerwiegende Blutungen, einige davon mit tödlichem Ausgang, berichtet. Es wurde über eine verlängerte Prothrombinzeit (INR) unter der Begleittherapie berichtet. Daher sollte diese bei Patienten, die Warfarin oder andere orale Antikoagulanzen vom Cumarintyp erhalten, streng überwacht werden, insbesondere bei Beginn der Behandlung mit Celecoxib und wenn die Celecoxib-Dosis geändert wird (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Antikoagulanzen mit NSA/DS kann das Blutungsrisiko erhöhen. Daher soll Celecoxib bei Kombination mit Warfarin oder anderen oralen Antikoagulanzen einschließlich neuartiger Antikoagulanzen (z.B. Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban) mit Vorsicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Celecoxir 100 mg und 200 mg Kapseln enthalten Lactose (16,9 mg bzw. 33,80 mg). Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactose-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Celecoxir 100 mg und 200 mg enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel, d.h., es ist nahezu 'natriumfrei'.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Antikoagulanzen

Bei Patienten, die gleichzeitig Warfarin oder andere orale Antikoagulanzen einnehmen, soll die Blutgerinnung überwacht werden - insbesondere in den ersten Tagen nach Behandlungsbeginn oder nach einer Dosisänderung von Celecoxib -, da bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen besteht. Bei Patienten, die orale Antikoagulanzen erhalten, sollte daher engmaschig ihre Thromboplastinzeit (INR) kontrolliert werden, vor allem in den ersten Tagen nach Beginn der Behandlung oder nach einer Änderung der Dosis von Celecoxib (siehe Abschnitt 4.4). Es wurden vor allem bei älteren Patienten, die Celecoxib gleichzeitig mit Warfarin erhielten, Fälle von Blutungen, einige mit tödlichem Ausgang, in Verbindung mit einer verlängerten Prothrombinzeit beschrieben.

Antihypertensiva

NSAR können die Wirkung von antihypertensiven Arzneimitteln einschließlich ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Diuretika und Betablockern verringern. Wie bei NSAR kann auch bei Celecoxib in Kombination mit ACE-Hemmern, Angiotensin-II Antagonisten und/ oder Diuretika das Risiko einer, üblicherweise reversiblen, akuten Niereninsuffizienz bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten, Patienten unter Diuretikatherapie oder ältere Patienten) erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4). Deshalb sollte eine solche Kombination insbesondere bei älteren Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten angemessen hydriert sein, und eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn der Begleittherapie und anschließend in periodischen Abständen sollte erwogen werden.

In einer 28-tägigen klinischen Studie bei mit Lisinopril behandelten Patienten mit Hypertonie Stadium I oder II führte die Gabe von zweimal täglich 200 mg Celecoxib im Vergleich zu Placebo zu keiner klinisch signifikanten Erhöhung des mittleren systolischen oder diastolischen Blutdrucks bei Bestimmung mittels ambulanter 24-Stunden-Blutdruckmessung. Von den mit zweimal täglich 200 mg Celecoxib behandelten Patienten zeigten beim letzten Klinikbesuch im Rahmen der Studie 48 % kein Ansprechen auf Lisinopril (definiert als diastolischer Blutdruck von >90 mmHg bei Blutdruckmessung mit Blutdruckmanschette oder des mit Blutdruckmanschette gemessenen erhöhter diastolischer Blutdruck um >10 % gegenüber dem Ausgangswert) im Vergleich zu 27 % der mit Placebo behandelten Patienten; dieser Unterschied war statistisch signifikant.

Ciclosporin und Tacrolimus

Die gleichzeitige Anwendung von NSAR und Ciclosporin oder Tacrolimus kann die nephrotoxische Wirkung von Ciclosporin bzw. Tacrolimus verstärken. Die Nierenfunktion soll überwacht werden, wenn Celecoxib mit einem dieser Arzneimittel kombiniert wird.

Acetylsalicylsäure

Celecoxib kann zusammen mit niedrigdosierter Acetylsalicylsäure angewendet werden, aber es ist kein Ersatz für Acetylsalicylsäure zur kardiovaskulären (KV-)Prophylaxe. In den vorgelegten klinischen Studien zeigte sich, wie auch bei anderen NSAR, bei gleichzeitiger Anwendung mit niedrigdosierter Acetylsalicylsäure ein gegenüber der alleinigen Anwendung von Celecoxib erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzerationen oder andere gastrointestinale Komplikationen (siehe Abschnitt 5.1).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkungen von Celecoxib auf andere Arzneimittel

CYP2D6-Hemmung

Celecoxib ist ein CYP2D6-Inhibitor. Die Plasmaspiegel von Arzneimitteln, die Substrate dieses Enzyms sind, können bei gleichzeitiger Gabe von Celecoxib erhöht sein. Arzneimittel, die über CYP2D6 metabolisiert werden, sind u.a. Antidepressiva (trizyklische und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer [SSRIs]), Neuroleptika, Antiarrhythmika, usw. Es ist möglich, dass die Dosis von individuell eingestellten CYP2D6-Substraten bei Beginn der Behandlung mit Celecoxib reduziert oder nach Ende der Behandlung mit Celecoxib erhöht werden muss.

Die gleichzeitige Anwendung von zweimal täglich 200 mg Celecoxib führte zu einem 2,6-fachen bzw. 1,5-fachen Anstieg der Plasmakonzentration von Dextromethorphan und Metoprolol (CYP2D6-Substrate). Dieser Anstieg geht auf die Hemmung der Metabolisierung von CYP-2D6-Substraten durch Celecoxib zurück.

CYP2C19-Hemmung

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Celecoxib den über CYP2C19 katalysierten Stoffwechsel hemmen kann. Die klinische Bedeutung dieses *In-vitro*-Befundes ist nicht bekannt. Arzneimittel, die über CYP2C19 metabolisiert werden, sind u.a. Diazepam, Citalopram und Imipramin.

Methotrexat

Celecoxib zeigte bei Patienten mit rheumatoider Arthritis keine statistisch signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik (Plasma- oder Nieren-Clearance) von Methotrexat (in bei rheumatischen Erkrankungen üblicher Dosierung). Dennoch sollen Patienten bei gleichzeitiger Anwendung dieser beiden Arzneimittel hinsichtlich der Toxizität von Methotrexat angemessen überwacht werden.

Lithium

Bei gesunden Freiwilligen führte die gleichzeitige Anwendung von zweimal täglich 200 mg Celecoxib mit zweimal täglich 450 mg Lithium zu einem mittleren Anstieg der $C_{\max}$ von Lithium um 16 % und der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) um 18 %. Deshalb sollen Patienten, die mit Lithium behandelt werden, engmaschig überwacht werden, wenn die Behandlung mit Celecoxib begonnen oder beendet wird.

Orale Kontrazeptiva

In einer Wechselwirkungsstudie hatte Celecoxib keine klinisch relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva (1 mg Norethisteron/35 µg Ethinylestradiol).

Glibenclamid/Tolbutamid

Celecoxib zeigt keine klinisch relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Tolbutamid (CYP2C9-Substrat) oder Glibenclamid.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Celecoxib

Schlechte CYP2C9-Metabolisierer

Bei Personen, die schlechte CYP2C9 Metabolisierer sind und eine erhöhte systemische Exposition gegenüber Celecoxib zeigen, kann die gleichzeitige Behandlung mit CYP2C9-Inhibitoren wie beispielsweise Fluconazol zu einem weiteren Anstieg der Celecoxib-Exposition führen. Solche Kombinationen müssen bei Personen vermieden werden, die bekanntermaßen schlechte CYP2C9 Metabolisierer sind (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

CYP2C9-Inhibitoren und -Induktoren

Da Celecoxib überwiegend über CYP2C9 metabolisiert wird, soll bei Patienten, die Fluconazol erhalten, die Hälfte der empfohlenen Celecoxib-Dosis angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 200 mg Celecoxib und einmal täglich 200 mg Fluconazol, einem wirksamen CYP2C9-Inhibitor, führte zu einem Anstieg der maximalen $C_{\max}$ von Celecoxib um 60%

und der AUC um 130%. Eine gleichzeitige Anwendung mit CYP2C9-Induktoren wie beispielsweise Rifampicin, Carbamazepin und Barbituraten kann die Plasmaspiegel von Celecoxib reduzieren.

Ketoconazol und Antazida

Für Ketoconazol oder Antazida wurde kein Einfluss auf die Pharmakokinetik von Celecoxib beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In Studien an Tieren (Ratten und Kaninchen) wurde Reproduktionstoxizität einschließlich Missbildungen beobachtet (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3). Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann sich nachteilig auf eine Schwangerschaft auswirken. Daten aus epidemiologischen Studien deuten auf ein erhöhtes Risiko von Spontanaborten nach Anwendung von Prostaglandinsynthesehemmern in der Frühphase der Schwangerschaft hin. Das mögliche Risiko beim Menschen während der Schwangerschaft ist nicht bekannt, kann aber nicht ausgeschlossen werden. Celecoxib kann wie andere Prostaglandinsynthese-Hemmer eine Hemmung der Wehentätigkeit und einen vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus während des letzten Trimenons verursachen.

Bei einer Anwendung im zweiten oder dritten Trimenon der Schwangerschaft können NSAR einschließlich Celecoxib eine Nierenfunktionsstörung beim Fetus auslösen, die zu einer Verringerung des Fruchtwasservolumens führen oder in schwerwiegenden Fällen eine Oligohydramnie zur Folge haben kann. Solche Auswirkungen können kurz nach Behandlungsbeginn auftreten und sind in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Celecoxib ist in der Schwangerschaft und bei Frauen, die schwanger werden können, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Wenn eine Frau während der Behandlung schwanger wird, muss Celecoxib abgesetzt werden.

Stillzeit

Untersuchungen an Ratten zeigten, dass Celecoxib in Konzentrationen, die dem Plasmaspiegel entsprechen, in die Muttermilch übergeht. Bei Gabe von Celecoxib an eine begrenzte Anzahl stillender Frauen ging Celecoxib in sehr geringer Menge in die Muttermilch über. Frauen, die Celecoxib einnehmen, dürfen nicht stillen.

Fertilität

Aufgrund des Wirkmechanismus kann die Anwendung von NSAR, einschließlich Celecoxib, zur Verzögerung oder zum Ausbleiben des Eisprungs führen, was bei manchen Frauen mit reversibler Infertilität verbunden war.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Celecoxib kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Patienten, die sich unter Behandlung mit Celecoxib befinden, schwindlig oder schläfrig fühlen, sollen weder aktiv am Straßenverkehr teilnehmen noch Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in Tabelle 1 sind nach Organklassen und Häufigkeit geordnet. Die Daten stammen aus den folgenden Quellen:

- Nebenwirkungen, die in 12 Placebo- und/oder aktiv kontrollierten klinischen Studien über bis zu 12 Wochen bei Patienten mit Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis mit einer Häufigkeit von mehr als 0,01% und häufiger als unter Placebo berichtet wurden; die Patienten erhielten

dabei Celecoxib in Dosierungen von 100 bis 800 mg täglich. In weiteren Studien mit nicht-selektiven NSAR als Vergleichspräparate wurden ungefähr 7400 Arthritis-Patienten mit Celecoxib in Dosen von bis zu 800 mg täglich behandelt. Ungefähr 2300 dieser Patienten nahmen Celecoxib 1 Jahr oder länger ein. Die in diesen weiteren Studien mit Celecoxib beobachteten Nebenwirkungen entsprachen den in Tabelle 1 für Patienten mit Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis aufgeführten.

- Nebenwirkungen, die in Langzeitstudien zur Prävention von Polypen über bis zu 3 Jahren mit einer Dosis von 400 mg Celecoxib täglich mit größerer Häufigkeit berichtet wurden als unter Placebo (Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) und Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PreSAP) Studien; siehe Abschnitt 5.1, Kardiovaskuläre Sicherheit – Langzeitstudien mit Patienten mit sporadischen adenomatösen Polypen).
- Nebenwirkungen aus der Beobachtung nach Markteinführung, d.h. aus Spontanmeldungen während eines Zeitraums, in dem schätzungsweise >70 Millionen Patienten mit Celecoxib behandelt wurden (mit unterschiedlichen Dosierungen, Behandlungsdauer und Indikationen). Auch wenn diese als Nebenwirkungen aus der Beobachtung nach Markteinführung beschrieben wurden, wurden Studiendaten zur Abschätzung der Häufigkeit herangezogen. Die angegebenen Häufigkeiten basieren auf einer Metaanalyse mit gemeinsamer Auswertung von Studien, die eine Exposition (Anwendung) bei insgesamt 38102 Patienten umfassten.

Tabelle 1. Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Celecoxib und aus der Überwachung nach Markteinführung (MedDRA-Terminologie)^{1,2}

Häufigkeit der Nebenwirkungen						
Systemorgan klassen	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1000, <1/100)	Selten (≥1/10.000, <1/1000)	Sehr selten (<1/10.000)	Nicht bekannt (Häufig- keit auf Grundlage der verfüg- baren Daten nicht abschätz- bar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sinusitis, Infektionen der oberen Atemwege, Pharyngitis, Harnwegs- infektionen				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	Leukopenie, Thrombozyto- penie	Panzytopenie ⁴	
Erkrankungen des Immunsystems		Überem- pfindlichkeit			Anaphylakti- scher Schock ⁴ , anaphylaktische Reaktion ⁴	
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen			Hyperkaliämie			
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosig- keit	Angstzustände, Depression, Fatigue	Verwirrtheits- zustand, Halluzinationen ⁴		
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, erhöhter Muskeltonus, Kopf- schmerzen ⁴	Hirnfarkt ¹ Parästhesie, Somnolenz,	Ataxie, Geschmacks- störung	Intrakranielle Blutung (einschließlich intrakranieller Blutung mit tödlichem Ausgang) ⁴ , aseptische Meningitis ⁴ ,	

					Epilepsie (einschließlich Verschlechterung einer Epilepsie) ⁴ , Geschmacksverlust ⁴ , Verlust des Geruchsinns ⁴	
Augen- erkrankungen			Verschwommenes Sehen, Konjunktivitis ⁴	Augenblutung ⁴	Verschluss einer Netzhautarterie ⁴ , Verschluss einer Netzhautvene ⁴	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus, verminderte Hörleistung ¹			
Herz- erkrankungen		Herzinfarkt ¹	Herz- insuffizienz Palpitationen, Tachykardie	Arrhythmie ⁴		
Gefäß- erkrankungen	Hyper- tonie ¹ (ein- schlie- ßlich Ver- schlech- terung einer Hyper- tonie)			Lungen- embolie ⁴ , Flush ⁴	Vaskulitis ⁴	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Rhinitis, Husten, Dyspnoe ¹	Broncho- spasmus ⁴	Pneumonitis ⁴		
Erkrankungen des Gastrointes- tinaltrakts		Übelkeit ⁴ , Bauch- schmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Flatulenz, Erbrechen ¹ , Dysphagie ¹	Obstipation, Gastritis, Stomatitis, gastro- intestinale Entzündung (einschließlich Verschlech- terung einer gastro- intestinalen Entzündung) Aufstoßen	Gastro- intestinale Blutungen ⁴ , Ulkus duodeni, Magen- geschwür, Ösophagus- ulkus, Darmulkus, Dickdarmulkus, Darm- perforation, Ösophagitis, Melaena, Pankreatitis, Colitis ⁴		
Leber- und Gallen- erkrankungen			Leberfunktions- störung, Leberenzym erhöht (einschließlich Erhöhung von SGOT und SGPT)	Hepatitis ⁴	Leberversagen ⁴ (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang oder mit Bedarf für eine Leber- transplantation), Hepatitis fulminant verlaufend ⁴ (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang), Lebernekrose ⁴ , Cholestase ⁴ , cholestatische Hepatitis ⁴ , Gelbsucht ⁴	

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag, Pruritus (einschließlich generalisierter Pruritus)	Urtikaria, Ekchymose ⁴	Angioödem ⁴ , Alopezie, Lichtempfindlichkeit	Exfoliative Dermatitis ⁴ , Erythema multiforme ⁴ , Stevens-Johnson-Syndrom ⁴ , toxische epidermale Nekrolyse ⁴ , Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) ⁴ , akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) ⁴ , bullöse Dermatitis ⁴	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Arthralgie ⁴	Muskelspasmen (Beinkrämpfe)		Myositis ⁴	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Kreatinin im Blut erhöht, Blutharnstoff erhöht	akutes Nierenversagen ⁴ , Hyponatriämie ⁴	Tubulointerstitielle Nephritis ⁴ , nephrotisches Syndrom ⁴ , Glomerulonephritis minimal proliferierend ⁴	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Menstruationsstörungen ⁴		Unfruchtbarkeit der Frau (verminderte Fertilität bei Frauen) ³
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		grippeähnliche Erkrankung, periphere Ödeme/ Flüssigkeitsretention	Gesichtsödem Brustschmerzen ⁴ ,			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Verletzung (versehentliche Verletzung)				

SGOT – Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

SGPT – Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase

¹ Nebenwirkungen, die in Studien zur Prävention von Polypen auftraten, und zwar bei Patienten, die in 2 klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu 3 Jahren (APC- und PreSAP-Studie) 400 mg Celecoxib täglich erhielten. Aus den Studien zur Prävention von Polypen sind nur diejenigen Nebenwirkungen aufgeführt, die zuvor bereits im Rahmen der Beobachtung nach Markteinführung erfasst wurden oder die häufiger auftraten als in den Arthritis-Studien.

² Die folgenden zuvor *unbekannten* Nebenwirkungen traten darüber hinaus in den Studien zur Prävention von Polypen auf, und zwar bei Personen in 2 klinischen Studien mit bis zu 3 Jahren Dauer (APC- und PreSAP-Studie) mit 400 mg Celecoxib täglich:

Häufig: Angina pectoris, Reizkolon-Syndrom, Nephrolithiasis, erhöhte Kreatininwerte, benigne Prostatahyperplasie, Gewichtszunahme.

Gelegentlich: Helicobacter-Infektion, Herpes zoster, Erysipel, Bronchopneumonie, Labyrinthitis, Zahnfleischinfektion, Lipom, Mouches volantes, Bindehautblutung, tiefe Venenthrombose, Dysphonie, Hämorrhoidalblutung, häufiger Stuhlgang, Mundulzeration, allergische Dermatitis, Ganglion, Nykturie, vaginale Blutung, schmerzempfindliche Brust, Fraktur einer unteren Extremität, Natrium im Blut erhöht.

³ Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sind von allen Studien ausgeschlossen. Aus diesem Grund war es nicht zweckmäßig, die Häufigkeit dieses Ereignisses in der Studiendatenbank zu recherchieren.

⁴ Häufigkeitsangaben beruhen auf einer kumulativen Metaanalyse mit gemeinsamer Auswertung von klinischen Studien mit Exposition bei insgesamt 38102 Patienten.

In den (bewerteten) Abschlussdaten der APC- und PreSAP-Studien, in denen Patienten mit 400 mg Celecoxib täglich bis zu 3 Jahre behandelt wurden (zusammengefasste Daten beider Studien; siehe Abschnitt 5.1 für Ergebnisse der einzelnen Studien), war die Rate der Herzinfarkte im Vergleich zu Placebo um 7,6 pro 1.000 Patienten (gelegentlich) höher. Für alle Schlaganfälle insgesamt zeigte sich unter Celecoxib keine Erhöhung im Vergleich zu Placebo.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Überdosierung vor. Gesunde Freiwillige erhielten Einzeldosen bis zu 1200 mg Celecoxib und Mehrfachdosen von bis zu zweimal täglich 1200 mg Celecoxib über 9 Tage. Dabei wurden keine klinisch signifikanten Nebenwirkungen beobachtet. Im Falle einer möglichen Überdosierung sollen geeignete unterstützende Therapiemaßnahmen eingeleitet werden, z.B. Entfernen des Mageninhalts, ärztliche Überwachung in einem Krankenhaus und, falls erforderlich, Durchführung einer symptomatischen Behandlung. Aufgrund der hohen Proteinbindung von Celecoxib ist die Dialyse vermutlich keine geeignete Methode zur Entfernung des Arzneimittels.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nicht-steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, NSAR, Coxibe, ATC-Code: M01AH01.

Wirkmechanismus

Celecoxib ist ein oraler und innerhalb des klinischen Dosierungsbereichs (200 mg 400 mg pro Tag) selektiver Cyclooxygenase 2(COX 2)-Hemmer. In diesem Dosierungsbereich wurde bei gesunden Freiwilligen keine statistisch signifikante COX-1-Hemmung beobachtet (gemessen als *Ex vivo*-Hemmung der Thromboxan B2 [TxB2]-Bildung).

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Cyclooxygenase ist verantwortlich für die Prostaglandinbildung. Es wurden zwei Isoformen, COX 1 und COX 2, identifiziert. Die COX 2 ist diejenige Isoform des Enzyms, für die eine Induktion durch proinflammatorische Stimuli gezeigt wurde. Es wurde postuliert, dass sie in erster Linie für die Synthese prostanoider Mediatoren im Rahmen von Schmerzen, Entzündungen und Fieber verantwortlich ist. Offenbar spielt die COX-2 auch bei der Ovulation, der Implantation, beim Verschluss des Ductus arteriosus, der Regulierung der Nierenfunktion und Funktionen des zentralen Nervensystems (Fieberinduktion, Schmerzempfindung und kognitive Funktion) eine Rolle. COX-2 könnte auch an der Abheilung von Ulzera beteiligt sein. Beim Menschen wurde COX-2 in Geweben um Magenulzera gefunden. Ihre Bedeutung im Rahmen des Heilungsprozesses von Ulzera ist jedoch noch nicht nachgewiesen.

Der Unterschied in der thrombozytenhemmenden Aktivität zwischen einigen COX-1-hemmenden NSAR und selektiven COX-2-Hemmern könnte bei Patienten mit einem Risiko für thromboembolische Ereignisse von klinischer Signifikanz sein. Selektive COX-2-Hemmer reduzieren

die Bildung von systemischen (und damit möglicherweise auch endothelialem) Prostacyclin, ohne das Thromboxan der Plättchen zu beeinflussen.

Celecoxib ist ein Diaryl-substituiertes Pyrazol, das chemisch Ähnlichkeiten mit anderen Nicht-Arylamin-Sulfonamiden (z.B. Thiazide, Furosemid) aufweist, sich aber von Arylamin-Sulfonamiden (z.B. Sulfamethoxizol und anderen Sulfonamid-Antibiotika) unterscheidet.

Eine dosisabhängige Wirkung auf die Bildung von TxB₂ wurde nach hohen Dosen von Celecoxib beobachtet. Allerdings hatte Celecoxib in kleinen Studien mit Mehrfachgabe bei gesunden Freiwilligen mit 600 mg zweimal täglich (das Dreifache der empfohlenen Höchstdosis) im Vergleich zu Placebo keinen Einfluss auf die Thrombozytenaggregation und Blutungszeit.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden mehrere klinische Studien durchgeführt, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Celecoxib bei Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis und Spondylitis ankylosans belegen. Celecoxib wurde bei ungefähr 4200 Patienten im Rahmen von Placebo- und aktiv kontrollierten klinischen, bis zu 12 Wochen dauernden Studien zur Behandlung von Entzündungen und Schmerzen bei Osteoarthritis des Knies und der Hüfte untersucht. Darüber hinaus wurde es für die Behandlung von Entzündungen und Schmerzen bei rheumatoider Arthritis bei ungefähr 2100 Patienten im Rahmen von Placebo- und aktiv kontrollierten, klinischen, bis zu 24 Wochen dauernden Studien untersucht. Celecoxib bewirkte bei einer täglichen Dosis von 200 mg 400 mg innerhalb von 24 Stunden nach Anwendung eine Schmerzlinderung. Für die symptomatische Behandlung bei Spondylitis ankylosans wurde Celecoxib bei 896 Patienten im Rahmen von Placebo- und aktiv kontrollierten, klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu 12 Wochen untersucht. Bei diesen Studien zeigte Celecoxib in Dosen von 100 mg zweimal täglich, 200 mg einmal täglich, 200 mg zweimal täglich und 400 mg einmal täglich eine signifikante Besserung von Schmerzen, genereller Krankheitsaktivität und Funktionsfähigkeit bei Spondylitis ankylosans.

Fünf randomisierte, kontrollierte Doppelblind-Studien mit einer geplanten Gastroskopie des oberen Gastrointestinaltrakts wurden an etwa 4500 Patienten ohne Ulzera durchgeführt (Celecoxib-Dosen von zweimal täglich 50 mg-400 mg). In 12-wöchigen Endoskopiестudien ergab sich mit Celecoxib (100 bis 800 mg pro Tag) ein signifikant geringeres Risiko für gastroduodenale Ulzera als mit Naproxen (1000 mg pro Tag) und Ibuprofen (2400 mg pro Tag). Für den Vergleich mit Diclofenac (150 mg pro Tag) ergaben sich keine einheitlichen Daten. Bei zwei dieser 12-wöchigen Studien zeigte sich in der Häufigkeit von Patienten mit endoskopischen gastroduodenalen Ulzera, keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo und Celecoxib 200 mg zweimal täglich und 400 mg zweimal täglich.

In einer prospektiven Langzeit-Sicherheitsstudie (Dauer 6 bis 15 Monate, CLASS-Studie) erhielten 5800 Patienten mit Osteoarthritis und 2200 Patienten mit rheumatoider Arthritis 400 mg Celecoxib zweimal täglich (das Vier- bzw. Zweifache der empfohlenen Dosis bei Osteoarthritis bzw. rheumatoider Arthritis), 800 mg Ibuprofen dreimal täglich oder 75 mg Diclofenac zweimal täglich (jeweils in therapeutischer Dosierung). Von den teilnehmenden Patienten wendeten 22% gleichzeitig Acetylsalicylsäure in niedriger Dosis (≤ 325 mg/Tag) an, vorwiegend zur kardiovaskulären (KV-)Prophylaxe. Für den primären Endpunkt, komplizierte Ulzera (definiert als gastrointestinale Blutung, Perforation oder Obstruktion), ergaben sich für Celecoxib keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Ibuprofen oder Diclofenac alleine. Ebenso zeigte sich für die kombinierte NSAR-Gruppe kein statistisch signifikanter Unterschied für komplizierte Ulzera (relatives Risiko 0,77; 95% Konfidenzintervall (KI) 0,41-1,46, bezogen auf die gesamte Studiendauer). Für den kombinierten Endpunkt, komplizierte und symptomatische Ulzera, war die Inzidenz in der Celecoxib-Gruppe signifikant geringer als in der NSAR-Gruppe (relatives Risiko 0,66, 95% KI 0,45-0,97), doch nicht zwischen Celecoxib und Diclofenac. Bei Patienten, die gleichzeitig Celecoxib und Acetylsalicylsäure in niedriger Dosis einnahmen, zeigten sich um das Vierfache höhere Raten von komplizierten Ulzera als unter Celecoxib alleine. Die Inzidenz einer klinisch signifikanten Senkung von Hämoglobin (>2 g/dl), die auch durch Kontrolltests bestätigt wurde, war bei den Patienten mit Celecoxib signifikant geringer als in der NSAR-Gruppe (relatives Risiko 0,29, 95% KI 0,17-0,48). Die signifikant geringere Inzidenz solcher Ereignisse unter Celecoxib ließ sich mit oder ohne Anwendung von Acetylsalicylsäure feststellen.

In einer prospektiven, randomisierten Sicherheitsstudie über 24 Wochen an Patienten im Alter ≥ 60 Jahren oder mit einer Anamnese mit gastroduodenalen Ulzera (Patienten, mit Anwendung von Acetylsalicylsäure [ASS] waren ausgeschlossen) waren die Prozentsätze der Patienten mit vermindertem Hämoglobin ($\geq 2\text{g/dl}$) und/oder Hämatokrit ($\geq 10\%$) mit eindeutiger oder vermuteter GI Ursache bei den mit Celecoxib 200 mg zweimal täglich behandelten Patienten (N=2238) geringer als bei den mit retardiertem Diclofenac 75 mg zweimal täglich plus Omeprazol 20 mg einmal täglich behandelten Patienten (N=2246) (0,2% vs. 1,1% für eindeutige GI Ursache, $p=0,004$; 0,4% vs. 2,4% für vermutete GI Ursache, $p=0,0001$). Die Raten für klinisch manifeste GI Komplikationen wie Perforation, Obstruktion oder Blutung waren sehr gering und ließen keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erkennen (4-5 pro Gruppe).

Kardiovaskuläre Sicherheit – Langzeitstudien bei Patienten mit sporadischen adenomatösen Polypen

Es wurden zwei Studien mit Celecoxib bei Patienten mit sporadischen adenomatösen Polypen durchgeführt, nämlich die APC-Studie (Adenoma Prevention with Celecoxib) und die PreSAP-Studie (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). Bei einem Behandlungszeitraum von drei Jahren kam es unter Celecoxib in der APC-Studie zu einer dosisabhängig erhöhten Häufigkeit des kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall (bewertet) im Vergleich zu Placebo. In der PreSAP-Studie zeigte sich kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für den gleichen kombinierten Endpunkt.

In der APC-Studie betrug das relative Risiko im Vergleich zu Placebo für einen bewerteten kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall unter zweimal täglich 400 mg Celecoxib 3,4 (95% KI 1,4-8,5) und unter zweimal täglich 200 mg Celecoxib 2,8 (95% KI 1,1-7,2). Die kumulativen Daten über drei Jahre für diesen kombinierten Endpunkt betrugen 3% (20/671 Personen) bzw. 2,5% (17/685 Personen), verglichen mit 0,9% (6/679 Personen) unter Placebo. Die im Vergleich zu Placebo erhöhten Werte bei den beiden Celecoxib Dosisgruppen waren hauptsächlich auf eine erhöhte Inzidenz von Myokardinfarkten zurückzuführen.

In der PreSAP-Studie betrug das relative Risiko im Vergleich zu Placebo für den gleichen kombinierten Endpunkt (bewertet) unter einmal täglich 400 mg Celecoxib 1,2 (95% KI 0,6-2,4). Die kumulativen Daten über drei Jahre für diesen kombinierten Endpunkt betrugen 2,3% (21/933 Personen) bzw. 1,9% (12/628 Personen). Die Inzidenz von Myokardinfarkt (bewertet) betrug unter 400 mg Celecoxib 1,0% (9/933 Personen) und unter Placebo 0,6% (4/628 Personen).

Die Daten aus einer dritten Langzeitstudie ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) zeigten im Vergleich mit Placebo kein signifikant erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für zweimal täglich 200 mg Celecoxib. Im Vergleich zu Placebo betrug das relative Risiko für einen ähnlichen kombinierten Endpunkt (KV-Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) unter zweimal täglich 200 mg Celecoxib 1,14 (95% KI 0,61-2,15). Unter zweimal täglich 200 mg Celecoxib betrug die Inzidenz von Myokardinfarkt 1,1% (8/717 Personen) und unter Placebo 1,2% (13/1070 Personen).

Studie zur prospektiven, randomisierten Bewertung der Sicherheit von Celecoxib gegenüber Ibuprofen oder Naproxen (prospective randomized evaluation of celecoxib integrated safety vs. ibuprofen or naproxen, PRECISION)

Die PRECISION-Studie war eine Doppelblind-Studie zur kardiovaskulären Sicherheit von Patienten mit Osteoarthritis (OA) oder rheumatoider Arthritis (RA) mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Behandlung mit Celecoxib (200 bis 400 mg täglich) verglichen mit Naproxen (750 bis 1.000 mg täglich) und Ibuprofen (1.800 bis 2.400 mg täglich). Der primäre Endpunkt, Antiplatelet Trialists Collaboration (APTC), war ein unabhängig beurteilter kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Todesfall (inklusive hämorrhagischer Tod), nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall. Die Studie war mit einer Power von 80 % zur Beurteilung der Nichtunterlegenheit geplant. Alle Patienten erhielten zusätzlich eine Open-label-Behandlung mit Esomeprazol (20 bis 40 mg) zum Schutz des Magens. Patienten, die niedrig dosiertes Aspirin einnahmen, durften die Einnahme fortsetzen. Zu Beginn der Studie nahmen knapp die Hälfte der

Teilnehmer Aspirin ein. Im Durchschnitt wurden folgende Dosen verabreicht: 209 ± 37 mg/Tag Celecoxib, 2.045 ± 246 mg/Tag Ibuprofen bzw. 852 ± 103 mg/Tag Naproxen.

In Bezug auf den primären Endpunkt erfüllte Celecoxib im Vergleich zu entweder Naproxen oder Ibuprofen alle vier vordefinierten Anforderungen für eine Nichtunterlegenheit, siehe Tabelle 2.

Weitere unabhängig beurteilte sekundäre und tertiäre Endpunkte waren kardiovaskuläre, gastrointestinale und renale Outcomes. Darüber hinaus wurde eine 4-monatige Teilstudie durchgeführt, welche die Wirkungen der drei Arzneimittel auf den Langzeitblutdruck (Ambulant Blood Pressure Monitoring, ABPM) untersuchte.

Tabelle 2. Primäre Analyse des anerkannten kombinierten APTC-Endpunkts

Intent-To-Treat-Analyse (ITT, bis Monat 30)			
	Celecoxib 100-200 mg zweimal täglich	Ibuprofen 600-800 mg dreimal täglich	Naproxen 375-500 mg Zweimal täglich
n	8.072	8.040	7.969
Teilnehmer mit Ereignissen	188 (2,3%)	218 (2,7%)	201 (2,5%)
Paarweiser Vergleich	Celecoxib vs. Naproxen	Celecoxib vs. Ibuprofen	Ibuprofen vs. Naproxen
HR (95% KI)	0,93 (0,76, 1,13)	0,86 (0,70, 1,04)	1,08 (0,89, 1,31)
Modifizierte Intent-To-Treat-Analyse (mITT, On-Treatment bis Monat 43)			
	Celecoxib 100-200 mg zweimal täglich	Ibuprofen 600-800 mg dreimal täglich	Naproxen 375-500 mg zweimal täglich
n	8.030	7.990	7.933
Teilnehmer mit Ereignissen	134 (1,7%)	155 (1,9%)	144 (1,8%)
Paarweiser Vergleich	Celecoxib vs. Naproxen	Celecoxib vs. Ibuprofen	Ibuprofen vs. Naproxen
HR (95% KI)	0,90 (0,72, 1,14)	0,81 (0,64, 1,02)	1,12 (0,889, 1,40)

HR - Hazard Ratio

Insgesamt wurden für die Celecoxib- bzw. Vergleichsgruppen in Bezug auf die sekundären und tertiären Endpunkte vergleichbare Ergebnisse festgestellt. Unerwartete Nebenwirkungen wurden nicht gemeldet.

Als Gesamtergebnis lässt die Studie PRECISION darauf schließen, dass Celecoxib in der niedrigsten zugelassenen Dosis von 100 mg zweimal täglich Ibuprofen in einem Dosisbereich von 600 bis 800 mg dreimal täglich bzw. Naproxen in einem Dosisbereich von 375 bis 500 mg zweimal täglich in Bezug auf das Auftreten kardiovaskularer Nebenwirkungen nicht unterlegen ist. Das kardiovaskuläre Risiko der Wirkstoffklasse der NSAR, einschließlich der Coxibe, ist dosisabhängig. Somit können die Ergebnisse für Celecoxib 200 mg/Tag in Bezug auf den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt nicht auf höhere Dosierungen von Celecoxib übertragen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Celecoxib wird gut resorbiert und erreicht die maximalen Plasmakonzentrationen nach ca. 2 3 Stunden. Die Einnahme zu den Mahlzeiten (fettreiches Essen) verzögert die Resorption von Celecoxib um ungefähr 1 Stunde, was zu einer T_{max} von ungefähr 4 Stunden führt und die Bioverfügbarkeit um ungefähr 20% erhöht.

Bei gesunden erwachsenen Probanden entsprach die systemische Gesamtexposition (AUC) von Celecoxib bei Anwendung als intakte Kapsel derjenigen bei Verteilen des Kapselinhalts auf Apfelmus.

Bei Anwendung des Kapselinhalts auf Apfelmus kam es zu keinen signifikanten Änderungen von C_{max} , T_{max} oder $T_{1/2}$.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt bei therapeutischen Plasmakonzentrationen ca. 97% und das Arzneimittel wird nicht bevorzugt an Erythrozyten gebunden.

Biotransformation

Der Celecoxib-Metabolismus wird hauptsächlich durch Cytochrom P450 2C9 katalysiert. Drei Metaboliten, nämlich ein primärer Alkohol, die entsprechende Karbonsäure und ihr Glukuronid-Konjugat, wurden beim Menschen festgestellt. Alle drei sind inaktiv bezüglich COX-1 oder COX-2 Hemmung.

Die Aktivität des Cytochrom P450 2C9 ist bei Personen mit einem genetischen Polymorphismus, der zu einer verminderten Enzymaktivität führt (z.B. homozygote Träger des CYP2C9*3 Polymorphismus), verringert.

In einer Pharmakokinetikstudie mit einmal täglich 200 mg Celecoxib bei gesunden Freiwilligen, die entweder als CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 oder CYP2C9*3/*3 genotypisiert wurden, betrugen bei den als CYP2C9*3/*3 genotypisierten Personen am Tag 7 die mediane C_{max} und AUC 0 24 von Celecoxib etwa das 4-fache bzw. das 7-fache im Vergleich zu den anderen Genotypen. In drei unterschiedlichen Einzeldosis-Studien bei insgesamt 5 als CYP2C9*3/*3 genotypisierten Personen erhöhte sich die AUC 0 24 der Einzeldosis im Vergleich zu den Personen mit normaler Metabolisierung um etwa das 3-fache. Die Häufigkeit des homozygoten Genotyps *3/*3 liegt bei unterschiedlichen ethnischen Gruppen vermutlich zwischen 0,3 1,0 %.

Bei Patienten, die aus der Vorgeschichte/ aufgrund früherer Erfahrungen mit anderen CYP-2C9-Substraten bekanntermaßen oder vermutlich schlechte CYP-2C9-Metabolisierer sind, muss Celecoxib mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Zwischen älteren Afro-Amerikanern und Personen weißer Hautfarbe wurden bezüglich der pharmakokinetischen Parameter von Celecoxib keine klinisch signifikanten Unterschiede gefunden.

Die Celecoxib-Plasmakonzentration ist bei älteren Frauen (>65 Jahre) um ungefähr 100% erhöht.

Im Vergleich zu Versuchspersonen mit normaler Leberfunktion zeigten Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung einen durchschnittlichen Anstieg der C_{max} von Celecoxib um 53% und der AUC um 26%. Die entsprechenden Werte bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung waren 41% bzw. 146%. Die Metabolisierungsrate bei Patienten mit leichten bis mäßigen Funktionseinschränkungen korrelierte am ehesten mit deren Albuminwerten. Die Behandlung von Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen (Serumalbumin 25-35g/l) soll mit der Hälfte der empfohlenen Dosis begonnen werden. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Serumalbumin <25g/l) wurden nicht untersucht, und Celecoxib ist bei dieser Patientengruppe kontraindiziert.

Es liegen wenige Erfahrungen über die Anwendung von Celecoxib bei Nierenfunktionsstörungen vor. Die Pharmakokinetik von Celecoxib wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht, es ist jedoch unwahrscheinlich, dass diese für jene Patienten deutlich verändert ist. Dennoch soll man bei der Behandlung von Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vorsichtig sein. Schwere Niereninsuffizienz ist kontraindiziert.

Elimination

Celecoxib wird vorwiegend durch Metabolisierung eliminiert. Weniger als 1% der angewendeten Dosis wird unverändert über den Urin ausgeschieden. Die interindividuelle Variabilität bezüglich der Celecoxib-Exposition variiert um das ca. 10-fache. Celecoxib zeigt innerhalb des therapeutischen Dosierungsbereichs dosis- und zeitunabhängige pharmakokinetische Eigenschaften. Die

Eliminationshalbwertszeit liegt bei 8-12 Stunden. Steady-State-Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 5 Behandlungstagen erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Mutagenität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, die über die bereits in den Abschnitten 4.4, 4.6 und 5.1 Fachinformation genannten Gefahren hinausgehen.

Celecoxib verursachte bei Einnahme von ≥ 150 mg/kg/Tag (ungefähr das Doppelte der menschlichen Exposition bei 200 mg zweimal täglich, gemessen anhand AUC_{0-24}) bei der Behandlung von Kaninchen während der Organogenese eine gesteigerte Inzidenz von Ventrikelseptumdefekten, einem seltenen Ereignis, sowie von fetalen Alterationen wie Synostose der Rippen, Synostose der Sternebrae sowie Fehlbildungen der Sternebrae. Ein dosisabhängiges vermehrtes Auftreten von Diaphragmahernien wurde bei der Behandlung von Ratten mit Celecoxib bei Einnahme von ≥ 30 mg/kg/Tag (ungefähr das 6-fache der menschlichen Exposition bei 200 mg zweimal täglich, gemessen anhand AUC_{0-24}) während der Organogenese beobachtet. Diese Effekte sind als Folge der Prostaglandinsynthesehemmung zu erwarten. Bei Ratten führte die Verabreichung von Celecoxib während der frühen Embryonalentwicklung zu Verlusten vor und nach der Implantation und Verringerung des Embryo-/Fetus-Überlebens.

Celecoxib geht in die Milch von Ratten über. Bei einer Peri- und Postnatalstudie an Ratten wurden toxische Wirkungen bei Jungtieren beobachtet.

In einer zweijährigen Toxizitätsstudie wurde bei männlichen Ratten mit hohen Dosierungen eine Zunahme von nicht-adrenaler Thrombose beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Lactose-Monohydrat
Hyprolose (5.0-16.0 % m/m Hydroxypropoxy-Gruppen)
Crospovidon Typ A
Povidon K29/32
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E171)
Eisen(II,III)-oxid (E172) (nur Celecoxir 200 mg Hartkapseln)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC//Al-Blisterpackung

Packungen zu 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Medical Valley Invest AB
Beiname: AXiromed, Xiromed
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMERN

2202492.00.00

2202493.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

15 Mai 2019

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig