

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Elyxyb 120 mg Lösung zum Einnehmen im Einzeldosis-Behältnis

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Einzeldosis-Behältnis (4,8 ml der Lösung zum Einnehmen) enthält 120 mg Celecoxib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Einzeldosis-Behältnis enthält 960 mg Ethanol, 1200 mg Macrogolglycerolricinoleat (Ph.Eur.) und 496 mg Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen
Klare hellgelbe Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Elyxyb wird angewendet zur Akutbehandlung von Migräneattacken mit oder ohne Aura bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg Celecoxib.

Die Höchstdosis innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden beträgt 120 mg.

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer zweiten Dosis innerhalb von 24 Stunden wurde nicht nachgewiesen.

Die Lösung zum Einnehmen kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (> 65 Jahre) mit einem Körpergewicht unter 50 kg ist besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Es kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Leberfunktionsstörungen

Die Anwendung von Elyxyb bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) ist kontraindiziert.

Elyxyb wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht und bei der Behandlung dieser Patientengruppe ist Vorsicht geboten. Es kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Nierenfunktionsstörungen

Elyxyb ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert.

Die Erfahrung mit der Anwendung von Celecoxib bei Patienten mit leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörungen ist begrenzt. Daher sollten solche Patienten mit Vorsicht behandelt werden. Es kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Schlechte CYP2C9-Metabolisierer

Bei Patienten, von denen basierend auf Genotypisierung oder Vorgeschichte/Erfahrung mit anderen CYP2C9-Substraten (z. B. Warfarin, Phenytoin) bekannt ist oder vermutet wird, dass sie schlechte CYP2C9-Metabolisierer sind (d. h., CYP2C9*3/*3), sollte Celecoxib mit Vorsicht angewendet werden. Es kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Elyxyb ist nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bestimmt.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Jedes Einzeldosis-Behältnis ist nur für die einmalige Anwendung bestimmt.

Nach der Einnahme von Elyxyb kann ein Glas Wasser getrunken werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- 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(Cyclooxygenase-2)-Hemmern mit Asthma, akuter Rhinitis, Nasenschleimhautpolypen, angioneurotischen Ödemen, Urtikaria oder sonstigen allergischen Erkrankungen reagiert haben
- In der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, dass sie eine zuverlässige Methode zur Schwangerschaftsverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3)
- Schwere Leberfunktionsstörung (Serumalbumin < 25 g/l oder Child-Pugh-Score ≥ 10)
- Geschätzte Kreatinin-Clearance < 30 ml/min
- Entzündliche Darmerkrankungen
- Herzinsuffizienz (NYHA II – IV)
- Klinisch gesicherte koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder cerebrovaskuläre Erkrankungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Elyxyb sollte nur bei eindeutiger Diagnose einer Migräne angewendet werden. Elyxyb ist nicht zur Anwendung bei hemiplegischer, Basilar- oder ophthalmoplegischer Migräne angezeigt. Vor der Behandlung von Kopfschmerzen bei Patienten, bei denen die Diagnose Migräne noch nicht gestellt wurde, und bei Patienten, die atypische Symptome aufweisen, sollte sichergestellt werden, dass andere potenziell ernste neurologische Erkrankungen ausgeschlossen werden. Es sollte beachtet werden, dass für Migränapatienten ein Risiko für bestimmte zerebrovaskuläre Ereignisse besteht (z. B. Schlaganfall oder TIA).

Elyxyb ist nicht für die präventive Behandlung von Migräne angezeigt.

Kopfschmerzen durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln (Medication Overuse Headache = MOH)

Eine übermäßige Anwendung von Schmerzmitteln jeder Art bei Kopfschmerzen kann diese verstärken. Ist dies der Fall oder wird dies vermutet, sollte ärztlicher Rat eingeholt und die Behandlung abgebrochen werden. Die Diagnose von Kopfschmerzen bei Medikamentenübergebrauch (MOH) sollte bei Patienten vermutet werden, die an häufigen oder täglichen Kopfschmerzen leiden, obwohl (oder gerade weil) sie regelmäßig Arzneimittel gegen Kopfschmerzen einnehmen.

Gastrointestinale (GI) Wirkungen

Unter Celecoxib wurden Komplikationen im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt (Perforationen, Ulzera und Blutungen [PUBs]) beobachtet, einige von diesen verliefen tödlich. Daher ist bei der Behandlung von Patienten mit besonders hohem Risiko für gastrointestinale Komplikationen unter NSAR Vorsicht geboten: bei älteren Patienten, bei Patienten, die gleichzeitig andere NSAR oder Thrombozytenaggregationshemmer (wie Acetylsalicylsäure) oder Glucocorticoide anwenden, bei Patienten, die Alkohol konsumieren oder bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen wie Ulzera oder gastrointestinalen Blutungen in der Vorgeschichte.

Das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen von Celecoxib (gastrointestinale Ulzera oder andere gastrointestinale Komplikationen) erhöht sich weiterhin bei gleichzeitiger Anwendung von Celecoxib und Acetylsalicylsäure (auch bei niedrig dosierter Acetylsalicylsäure).

In klinischen Langzeitstudien konnte kein signifikanter Unterschied in der gastrointestinalen Sicherheit zwischen selektiven COX-2-Hemmern + Acetylsalicylsäure vs. nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) + Acetylsalicylsäure beobachtet werden.

Gleichzeitige Anwendung von NSAR

Die gleichzeitige Anwendung von Celecoxib mit NSAR, abgesehen von Acetylsalicylsäure, sollte vermieden werden.

Kardiovaskuläre Wirkungen

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.

Um das potenzielle Risiko für ein unerwünschtes kardiovaskuläres (CV) Ereignis bei NSAR-behandelten Patienten zu minimieren, sollte Elyxyb so wenige Tage pro Monat wie nötig basierend auf den individuellen Behandlungszielen angewendet werden. Ärzte und Patienten sollten während des gesamten Behandlungsverlaufs auf die Entwicklung solcher Ereignisse achten, auch wenn zuvor keine kardiovaskulären Symptome aufgetreten sind. Die Patienten sollten über die Symptome von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen und die zu ergreifenden Maßnahmen bei deren Auftreten informiert werden (siehe Abschnitte 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.

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

Bei Patienten unter Celecoxib wurden 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

Celecoxib kann zu Hypertonie oder zur Verschlechterung einer bestehenden Hypertonie führen. Beides kann zu einer erhöhten Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse beitragen.

Hepatische und renale Wirkungen

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 eine Nierentoxizität verursachen. In klinischen Studien wurden unter Celecoxib ähnliche renale Effekte wie unter den NSAR-Vergleichspräparaten beobachtet. Das höchste Risiko für das Auftreten einer Nierentoxizität besteht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Herzinsuffizienz, Leberinsuffizienz, bei Patienten unter einer Therapie mit Diuretika, ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und bei älteren Menschen (siehe Abschnitt 4.5).

Diese Patienten müssen unter der Behandlung mit Celecoxib sorgfältig überwacht werden. Unter der Therapie mit Celecoxib wurden einige Fälle von schwerwiegenden Leberreaktionen beschrieben. Hierbei handelte es sich u. a. um fulminante Hepatitis (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang), Lebernekrose und Leberversagen (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang oder mit einer Lebertransplantation als Folge). Bei den Fällen, bei denen das Auftreten der Reaktionen dokumentiert werden konnte, 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.

CYP-2D6-Hemmung

Celecoxib hemmt CYP-2D6. Obwohl es kein stark wirkender Inhibitor dieses Enzyms ist, kann eine Dosisreduktion bei Arzneimitteln notwendig werden, die über CYP-2D6 metabolisiert werden und bei denen eine individuelle Dosiseinstellung erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.5).

Schlechte CYP2C9-Metabolisierer

Patienten, die bekanntermaßen ein CYP-2C9-Enzymsystem mit verminderter Aktivität haben, 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 toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. 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

Während einer Begleittherapie mit Warfarin wurde über 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, engmaschig überwacht werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung mit Celecoxib (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von NSAR kann das Blutungsrisiko erhöhen. Daher soll Celecoxib in Kombination mit Warfarin oder anderen oralen Antikoagulanzen einschließlich neuartiger Antikoagulanzen (z. B. Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban) mit Vorsicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Elyxyb enthält Macrogolglycerolricinoleat (Ph.Eur.) und Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.), die Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen können.

Dieses Arzneimittel enthält 960 mg Alkohol (Ethanol) in jeder Dosis, was 19,8 % (w/v) entspricht. Diese Menge entspricht weniger als 24 ml Bier oder 10 ml Wein.

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 die Thromboplastinzeit (INR) kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4). Es wurden, vor allem bei älteren Patienten, die Celecoxib gleichzeitig mit Warfarin erhielten, Fälle von Blutungen, einige mit tödlichem Verlauf, in Verbindung mit einer verlängerten Prothrombinzeit beschrieben.

Antihypertensiva

NSAR können die Wirkung von Antihypertensiva einschließlich ACE-Hemmern, Angiotensin-II-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 besonders bei älteren Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten angemessen hydratisiert sein und eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn der Begleittherapie und anschließend in periodischen Abständen sollte erwogen werden.

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 Celecoxib ist kein Ersatz für Acetylsalicylsäure zur kardiovaskulären Prophylaxe. In den eingereichten Studien zeigte sich bei gemeinsamer Anwendung mit niedrigdosierter Acetylsalicylsäure ein gegenüber der alleinigen Anwendung von Celecoxib erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzerationen und andere gastrointestinale Komplikationen (siehe Abschnitt 5.1).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkungen von Celecoxib auf andere Arzneimittel

CYP-2D6-Hemmung

Celecoxib ist ein CYP-2D6-Inhibitor. Die Plasmaspiegel von Arzneimitteln, die Substrate dieses Enzyms sind, können bei gleichzeitiger Gabe von Celecoxib erhöht sein.

Arzneimittel, die über CYP-2D6 metabolisiert werden, sind u. a. Antidepressiva (trizyklische und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer [SSRI]), Neuroleptika, Antiarrhythmika, Antitussiva (Dextrometorphan) usw.

Es ist möglich, dass die Dosis von individuell eingestellten CYP-2D6-Substraten bei Beginn der Behandlung mit Celecoxib reduziert bzw. nach Ende der Behandlung mit Celecoxib erhöht werden muss.

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 Dosis). Dennoch sollte bei gleichzeitiger Anwendung dieser beiden Arzneimittel eine angemessene Überwachung hinsichtlich der Toxizität von Methotrexat erwogen werden.

Lithium

NSAR vermindern die renale Ausscheidung von Lithium und erhöhen daher die Lithiumplasmaspiegel. Falls erforderlich, ist der Lithiumspiegel im Blut während der Anwendung der Kombination und wenn das NSAR abgesetzt wird, engmaschig zu überwachen.

Orale Kontrazeptiva

In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen hatte Celecoxib keine klinisch relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva (1 mg Norethisteron / 35 Mikrogramm 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 Aufnahme von Celecoxib zeigen, kann die gleichzeitige Behandlung mit CYP2C9-Inhibitoren wie beispielsweise Fluconazol zu einem weiteren Anstieg der Celecoxib-Aufnahme führen. Solche Kombinationen sollten 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.

Eine gleichzeitige Anwendung von Celecoxib mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen CYP2C9 hemmen (z. B. Fluconazol) kann die Exposition und Toxizität von Celecoxib erhöhen, während die gleichzeitige Anwendung von CYP2C9-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin und Barbituraten) zu einer beeinträchtigten Wirksamkeit von Celecoxib führen kann.

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

Tierexperimentelle Studien (an Ratten und Kaninchen) haben eine Reproduktionstoxizität, einschließlich Fehlbildungen, gezeigt (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 eine Hemmung der Wehentätigkeit und einen vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus während des letzten Trimenons verursachen.

Die Anwendung von NSAR, einschließlich Celecoxib, während des 2. oder 3. Trimenon der Schwangerschaft kann zu fetalen Nierenfunktionsstörungen führen. Dies kann eine Reduktion des Fruchtwasservolumens oder in schwerwiegenden Fällen eine Oligohydramnie zur Folge haben. Derartige Wirkungen können kurz nach Behandlungsbeginn auftreten und sind in der Regel nach Absetzen reversibel.

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

Stillzeit

Bei lactierenden Ratten wird Celecoxib in Konzentrationen, die der Plasmakonzentration entsprechen, in die Muttermilch ausgeschieden. Bei der Anwendung von Celecoxib bei einer begrenzten 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 hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Benommenheit, Schwindel, Schläfrigkeit oder Schwächegefühl können als Folge von Migräne auftreten. Dies kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Elyxyb basiert auf Daten aus zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien (Studie 1 und Studie 2) bei erwachsenen Patienten mit Migräne mit oder ohne Aura. Insgesamt 815 Patienten in der „Any Active“ Gruppe wurden mit mindestens einer Dosis von Elyxyb zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie behandelt. Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAE) in der „Any Active“ Gruppe betrugen weniger als 3 % und werden in Tabelle 1 aufgeführt:

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Studien zu Celecoxib Lösung zum Einnehmen (Patienten mit Migräne mit oder ohne Aura)

Systemorganklasse	Nebenwirkungen nach Häufigkeiten					
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10000 bis < 1/1000)	Sehr selten (< 1/10000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Nervensystems					Dysgeusie Psychiatrische Erkrankungen Schlaflosigkeit	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					Übelkeit Erbrechen Diarrhoe	

Die Sicherheit der Celecoxib Lösung zum Einnehmen beruht auch auf den bekannten Nebenwirkungen (Tabelle 2) von Celecoxib-Kapseln bei Patienten mit degenerativen Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen) und rheumatoider Arthritis, in Langzeitstudien zur Polypenprävention und aus der Überwachung nach Markteinführung:

- Nebenwirkungen, die in 12 placebo- und/oder aktiv kontrollierten klinischen Studien mit bis zu 12 Wochen Behandlungsdauer bei Patienten mit degenerativen Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen) und rheumatoider Arthritis mit einer Häufigkeit von mehr als 0,01% und häufiger als unter Placebo berichtet wurden; die Patienten erhielten Celecoxib-Dosen von 100 bis 800 mg täglich. In weiteren Studien mit nicht selektiven NSAR-Vergleichspräparaten wurden ungefähr 7400 Arthritispatienten mit Celecoxib in Dosen von bis zu 800 mg täglich behandelt. Ungefähr 2300 dieser Patienten nahmen Celecoxib ein Jahr oder länger ein. Die in diesen weiteren Studien bei Celecoxib beobachteten Nebenwirkungen stimmten überein mit den in Tabelle 2 aufgeführten bei Patienten mit degenerativen Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen) und rheumatoider Arthritis.
- Nebenwirkungen, die in Langzeitstudien zur Prävention von Polypen mit einer Behandlungsdauer von bis zu 3 Jahren mit einer täglichen Dosis von 400 mg Celecoxib häufiger als unter Placebo berichtet wurden (APC-Studie [Adenoma Prevention with Celecoxib] und Pre-SAP-Studie [Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps]).
- Nebenwirkungen aus der Beobachtung nach Markteinführung, also aus Spontanberichten während eines Zeitraums, in dem schätzungsweise mehr als 70 Millionen Patienten mit Celecoxib behandelt wurden (mit verschiedenen Dosen, unterschiedlicher Behandlungsdauer und verschiedenen Indikationen). Obwohl diese aus Berichten nach Markteinführung stammen, wurden Studiendaten zur Abschätzung der Häufigkeit herangezogen. Die Häufigkeiten basieren auf einer kumulativen Meta-Analyse gepoolter Studien, die eine Exposition bei 38102 Patienten repräsentieren.

Tabelle 2: Nebenwirkungen von Celecoxib Kapseln aus klinischen Studien und Überwachung nach Markteinführung (MedDRA-Terminologie)^{1,2}

	Nebenwirkungen nach Häufigkeiten					
Systemorganklasse	Sehr häufig (> 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10000 bis < 1/1000)	Sehr selten (< 1/10000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sinusitis, Infektionen der oberen Atemwege, Pharyngitis, Harnwegsinfektionen				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	Leukopenie, Thrombozytopenie	Panzytopenie ⁴	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit			Anaphylaktischer Schock ⁴ , anaphylaktische Reaktion ⁴	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperkaliämie			
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Angstzustände, Depression, Fatigue	Verwirrtheit, Halluzinationen ⁴		

Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, erhöhter Muskeltonus, Kopfschmerzen ⁴	Hirinfarkt ¹ , Parästhesie, Schläfrigkeit	Ataxie, Veränderungen der Geschmacksempfindung	Intrakranielle Blutung (einschließlich intrakranieller Blutung mit tödlichem Ausgang) ⁴ , aseptische Meningitis ⁴ , Epilepsie (einschließlich Verschlechterung einer Epilepsie) ⁴ , Geschmacksverlust ⁴ , Verlust des Geruchssinns ⁴	
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen, Konjunktivitis ⁴	Augenblutung ⁴	Verschluss einer Netzhautarterie ⁴ , Verschluss einer Netzhautvene ⁴	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus, verminderte Hörleistung ¹			
Herzerkrankungen		Myokardinfarkt ¹	Herzinsuffizienz, Palpitationen, Tachykardie	Arrhythmie ⁴		
Gefäßerkrankungen	Hypertonie ¹ (einschließlich Verschlechterung einer Hypertonie)			Lungenembolie ⁴ , Hitzegefühl (Flush) ⁴	Vaskulitis ⁴	

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Rhinitis, Husten, Dyspnoe ¹	Bronchospasmus ⁴	Pneumonitis ⁴		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit ⁴ , Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Flatulenz, Erbrechen ¹ , Dysphagie ¹	Obstipation, Gastritis, Stomatitis, gastrointestinale Entzündung (einschließlich Verschlechterung einer gastrointestinalen Entzündung), Aufstöße	Gastrointestinale Blutungen ⁴ , Ulcus duodeni, Magengeschwür, Ösophagusulcus, Dünn- und Dickdarmlculus, Darmperforation, Ösophagitis, Meläna, Pankreatitis, Kolitis ⁴		
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberfunktionsstörung, Leberenzym erhöht (einschließlich Erhöhung von SGOT und SGPT)	Hepatitis ⁴	Leberversagen ⁴ (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang oder mit einer Lebertransplantation als Folge), 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 generalisiertem Pruritus)	Urtikaria, Ekchymosen 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 Pustulosis (AGEP) ⁴ , bullöse Dermatitis ⁴	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		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		Infertilität der Frau (erniedrigte weibliche Fertilität) ³
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Grippeähnliche Erkrankung, periphere Ödeme/Flüssigkeitsretention	Gesichtsödem, Thoraxschmerz 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. In 2 klinischen Studien erhielten die Teilnehmer 400 mg Celecoxib täglich über eine Dauer von bis zu 3 Jahren (APC- und PreSAP-Studie). Aus den Studien zur Prävention von Polypen sind in dieser Tabelle 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, dabei erhielten die Teilnehmer in 2 klinischen Studien über eine Dauer von bis zu 3 Jahren 400 mg Celecoxib täglich (APC- und PreSAP-Studie):

Häufig: Angina pectoris, Reizkolon-Syndrom, Nephrolithiasis, Kreatinin im Blut erhöht, gutartige 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 Die Häufigkeiten basieren auf einer kumulativen Meta-Analyse gepoolter Studien, die eine Exposition bei 38.102 Patienten repräsentieren.

Nach den bereits bewerteten endgültigen Daten aus der APC- und der PreSAP-Studie an Patienten, die bis zu 3 Jahre mit 400 mg Celecoxib täglich behandelt wurden (gepoolte Daten aus beiden Studien), war die Rate der Herzinfarkte im Vergleich zu Placebo um 7,6 pro 1000 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 Freiwilligen 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: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Coxibe, ATC-Code: M01AH01.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus, durch den Celecoxib therapeutische Wirkungen bei Migränepatienten ausübt, ist nicht vollständig geklärt, kann aber möglicherweise mit der Hemmung der Prostaglandinsynthese zusammenhängen, vor allem durch die Hemmung von COX-2.

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 beim Menschen ist jedoch noch nicht nachgewiesen.

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

Thrombozyten

In klinischen Studien mit gesunden Freiwilligen hatte Celecoxib in Einzeldosen von bis zu 800 mg und Mehrfachdosen von 600 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von bis zu 7 Tagen (höher als die empfohlenen therapeutischen Dosen) keine Auswirkungen auf die Verringerung der Thrombozytenaggregation oder die Verlängerung der Blutungszeit.

Aufgrund der fehlenden Wirkung auf die Blutplättchen ist Celecoxib kein Ersatz für Acetylsalicylsäure zur kardiovaskulären Prophylaxe. Es ist nicht bekannt, ob es Wirkungen von Celecoxib auf die Blutplättchen gibt, die zu dem erhöhten Risiko von schweren kardiovaskulären thrombotischen unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Anwendung von Celecoxib beitragen könnten.

Flüssigkeitsretention

Die Inhibition der PGE2-Synthese kann zu einer Natrium- und Wasserretention durch erhöhte Rückresorption in der dicken aufsteigenden Henle-Schleife des Nierenmarks und möglicherweise in anderen Segmenten des distalen Nephrons führen. In den Sammelkanälen scheint PGE2 die Wasser-Rückresorption zu hemmen, indem es der Wirkung des antidiuretischen Hormons entgegenwirkt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Elyxyb zur akuten Behandlung von Migräne mit oder ohne Aura wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien nachgewiesen [Studie 1 (NCT03009019) und Studie 2 (NCT03006276)].

In Studie 1 erhielten die Patienten randomisiert Elyxyb (n = 316) oder Placebo (n = 315); in Studie 2 erhielten die Patienten ebenfalls randomisiert Elyxyb (n = 311) oder Placebo (n = 311). In beiden Studien wurden die Patienten angewiesen, eine Migräne mit mittlerer bis starker Schmerzintensität zu behandeln.

Die an den Studien teilnehmenden Patienten waren überwiegend weiblich (86 %) und von weißer Hautfarbe (74 %) und hatten ein Durchschnittsalter von 40,6 Jahren (Spanne 18 bis 75 Jahre).

Die Wirksamkeit von Elyxyb wurde anhand der Schmerzfreiheit 2 Stunden nach der Einnahme und der Freiheit vom belastendsten Symptom (Absence of the most bothersome migraine symptom, MBS) 2 Stunden nach der Einnahme (co-primäre Endpunkte) nachgewiesen. Schmerzfreiheit war definiert als eine Verringerung der mittelstarken oder starken Kopfschmerzen hin zur Schmerzfreiheit, und MBS-Freiheit war definiert als das Fehlen der selbst identifizierten MBS (Photophobie, Phonophobie oder Übelkeit). Von den Patienten, die ein MBS auswählten, war das am häufigsten gewählte MBS Photophobie (56 %), gefolgt von Übelkeit (25 %) und Phonophobie (18 %).

In beiden Studien war der Prozentsatz der Patienten, die 2 Stunden nach der Einnahme keine Kopfschmerzen mehr hatten und 2 Stunden nach der Einnahme Freiheit von MBS aufwiesen, bei den Patienten, die Elyxyb erhielten, signifikant höher als bei denen, die Placebo erhielten (siehe Tabelle 3):

Tabelle 3: Rate der Schmerzfreiheit 2 Stunden und Rate der Freiheit von MBS 2 Stunden nach der Dosisgabe bei Patienten mit Migräne

		STUDIE 1		STUDIE 2	
		Celecoxib Lösung zum Einnehmen (n = 289)	Placebo (n = 283)	Celecoxib Lösung zum Einnehmen (n = 285)	Placebo (n = 282)
Freiheit von Kopfschmerzen 2 Stunden nach der Dosisgabe					
Grund für den Ausschluss von der Analyse	Leichtes oder kein Schmerzniveau bei Baseline	1	0	1	4
	Fehlendes Schmerzniveau bei Baseline	0	0	0	1
Ergebnisse 2 Stunden nach der Dosisgabe	Anzahl Patienten	288	283	284	277
	Anteil der Responder*	32.0 %	24.3 %	35.3 %	21.4 %
	Odds-Ratio [95 % CI]		1,47 [1,01; 2,13]		2,00 [1,36; 2,93]
	p-Wert*		0,045		<0,001

Freiheit von MBS 2 Stunden nach der Dosisgabe					
Grund für den Ausschluss von der Analyse	MBS bei Einschluss vor Dosisgabe nicht vorhanden	36	41	43	36
	Leichtes oder kein Schmerzniveau bei Baseline	1	0	1	4
	Fehlende MBS beim Screening	4	2	1	0
Ergebnisse 2 Stunden nach der Dosisgabe	Anzahl Patienten	248	240	240	242
	Anteil der Responder*	57.7 %	45.0 %	57.3 %	45.5 %
	Odds-Ratio [95 % CI]		1,66 [1,16; 2,39]		1,61 [1,12; 2,33]
	p-Wert*		0,006		0,011
* aus einer logistischen Regression mit Behandlungsgruppeneffekt.					

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Einnahme von Elyxyb im nüchternen Zustand beträgt die mediane Zeit bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels ($T_{\max}$) von Celecoxib etwa 45 Minuten. Die Einnahme zu den Mahlzeiten (fettreiches Essen) verzögert die Resorption von Celecoxib, was zu einer $T_{\max}$ von ungefähr 2 Stunden führt und die Spitzenkonzentration (d. h. $C_{\max}$) um etwa 50 % verringert, während die Gesamtresorption (d. h. AUC) unverändert bleibt. Dies hat jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Wirkung von Elyxyb.

Verteilung

Bei gesunden Probanden ist Celecoxib innerhalb des klinischen Dosisbereichs in hohem Maße proteingebunden (~97 %). *In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass Celecoxib hauptsächlich an Albumin und in geringerem Maße an saures Alpha1-Glykoprotein bindet. Celecoxib wird nicht bevorzugt an Erythrozyten gebunden.

Biotransformation

Der Celecoxib-Metabolismus wird hauptsächlich durch das Cytochrom P450 2C9 katalysiert (CYP2C9). Drei Metaboliten, die inaktiv als COX-1- oder COX-2-Inhibitoren sind, wurden beim Menschen festgestellt: ein primärer Alkohol, die entsprechende Carbonsäure und ihr Glucuronidkonjugat.

Die Aktivität des Cytochroms P450 2C9 ist bei Personen mit einem genetischen Polymorphismus, der zu einer verminderten Enzymaktivität führt wie bei solchen, die homozygot für den CYP 2C9*3-Polymorphismus sind, verringert.

In drei unterschiedlichen Einzeldosisstudien bei insgesamt fünf als CYP 2C9*3/*3 typisierten Personen erhöhte sich die AUC_{0-24} der Einzeldosis im Vergleich zu den Normalmetabolisierern um etwa das 3-Fache. Die Häufigkeit des homozygoten Genotyps *3/*3 liegt bei unterschiedlichen ethnischen Gruppen vermutlich zwischen 0,3 und 1,0 %. Patienten, die aus der Vorgeschichte/aufgrund früherer Erfahrungen mit anderen CYP2C9-Substraten bekanntermaßen oder vermutlich schlechte CYP2C9-Metabolisierer sind, sollte Celecoxib nur mit Vorsicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Der Metabolismus von Celecoxib wird in geringem Umfang auch durch CYP3A4 (< 25 %) und CYP2D6 vermittelt, wobei letzteres bei schlechten CYP2C9-Metabolisierern stärker ausgeprägt ist.

Elimination

Celecoxib wird überwiegend durch Metabolisierung eliminiert, wobei nur wenig (< 3 %) des unveränderten Wirkstoffs im Urin und in den Fäzes wiedergefunden wird. Nach einer oralen Einzeldosis des radioaktiv markierten Wirkstoffs wurden etwa 57 % der Dosis mit den Fäzes und 27 % mit dem Urin ausgeschieden. Der wichtigste Metabolit sowohl im Urin als auch in den Fäzes war der Carbonsäure-Metabolit (73 % der Dosis), wobei auch geringe Mengen des Glucuronids im Urin nachweisbar waren. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Celecoxib beträgt 8-12 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Linearität der Pharmakokinetik von Celecoxib aus Elyxyb wurde nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörungen

Es liegen nur wenige Erfahrungen mit Celecoxib bei Nierenfunktionsstörungen vor. Die Pharmakokinetik von Elyxyb bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurde nicht untersucht und bei der Behandlung dieser Patientengruppe ist Vorsicht geboten. Die Anwendung von Elyxyb ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert.

Leberfunktionsstörungen

Im Vergleich zu Personen mit normaler Leberfunktion wiesen Patienten mit Leberfunktionsstörungen eine erhöhte C_{max} und AUC für Celecoxib auf. Die Pharmakokinetik von Elyxyb bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht und bei der Behandlung dieser Patientengruppe ist Vorsicht geboten. Die Anwendung von Celecoxib bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Serumalbumin < 25 g/l) wurde nicht untersucht und Elyxyb ist bei dieser Patientengruppe kontraindiziert.

Ältere Patienten

Die Celecoxib-Exposition bei älteren Menschen (über 65 Jahre alt) nach Einnahme von Elyxyb wurde nicht untersucht. Bei der Behandlung dieser Patientengruppe ist Vorsicht geboten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Celecoxib verursachte bei Kaninchen bei Gabe oraler Dosen von ≥ 150 mg/kg/Tag (ungefähr das 7-Fache der menschlichen Exposition bei 120 mg täglich, gemessen an der AUC_{0-24}) eine gesteigerte Inzidenz von Ventrikelseptumdefekten, einem seltenen Ereignis, sowie von fetalen Alterationen wie Synostose der Rippen und Synostose und Verformungen der Sternumsegmente, wenn die Gabe während der Organogenese erfolgte. Eine dosisabhängige Zunahme von Diaphragmahernien wurde beobachtet, wenn Ratten Celecoxib in oralen Dosen von ≥ 30 mg/kg/Tag (ungefähr das 18-Fache der Humanexposition bei 120 mg täglich, basierend auf der AUC_{0-24}) während der Organogenese verabreicht wurde. Diese Effekte sind als Folge der Prostaglandinsynthesehemmung zu erwarten. Bei Ratten führte die Verabreichung von Celecoxib während der frühen Embryonalentwicklung zu prä- und post-implantären Verlusten und zu einer reduzierten embryo/fetalen Überlebensrate. Celecoxib geht in die Milch von Ratten über. Bei einer Peri- und Postnatalstudie an Ratten wurden toxische Wirkungen bei Jungtieren beobachtet.

Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Mutagenität und Karzinogenität lassen nicht klinische Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In einer 2-jährigen Toxizitätsstudie wurde bei männlichen Ratten bei hohen Dosen eine dosisabhängige Zunahme von nicht adrenalen Thrombosen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogolglycerollaurate (Ph.Eur.)
Glycerolmonocaprylat (Ph.Eur.) Typ I
Mittelkettige Triglyceride
Macrogolglycerolricinoleat (Ph.Eur.)
Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.)
Propylgallat (Ph.Eur.)
Levomenthol
Lakritz-Aroma
Sucralose
Acesulfam-Kalium
Glycerol (E 422)
Ethanol
Pfefferminz-Aroma (enthält Propylenglycol (E 1520), Ethanol, natürliche und künstliche Aromastoffe)
Bubble-Gum-Aroma (enthält natürliche und künstliche Aromastoffe)
Bananen-Aroma (enthält Propylenglycol (E 1520) und künstliche Aromastoffe)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

45 Monate.

Nach Anbruch des Einzeldosis-Behältnisses: Das Arzneimittel muss sofort angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10-ml-Braunglas (Typ III) Flasche (Einzeldosis-Behältnis).

Die Flasche ist mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polyethylen hoher Dichte und einer Innenauskleidung aus Polyethylen niedriger Dichte versehen.

Packungsgrößen: 1, 2, 3, 6, 9, 12 Flasche/n

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

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Tel. 0821 748810
Fax 0821 74881420
E-Mail: info@betapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

7009397.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

25/01/2024

10. STAND DER INFORMATION

11/07/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung im Anwendungsgebiet „zur Akutbehandlung von Migräneattacken mit oder ohne Aura bei Erwachsenen“ in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.