

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Celecoxib AL 100 mg Hartkapseln
Celecoxib AL 200 mg Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Celecoxib AL 100 mg Hartkapseln
1 Hartkapsel enthält 100 mg Celecoxib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 Hartkapsel enthält 24,875 mg Lactose.

Celecoxib AL 200 mg Hartkapseln
1 Hartkapsel enthält 200 mg Celecoxib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 Hartkapsel enthält 49,75 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel.

Celecoxib AL 100 mg Hartkapseln
Hartkapsel mit weißem Unterteil und blauem Oberteil gefüllt mit einem weißen bis fast weißen, kristallinen Pulver.

Celecoxib AL 200 mg Hartkapseln
Hartkapsel mit weißem Unterteil und gelbem Oberteil gefüllt mit einem weißen bis fast weißen, kristallinen Pulver.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Celecoxib AL wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen), chronischer Polyarthrit (rheumatoide Arthritis) und Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew).

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, sollte 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 aktivierter Arthrose (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.8 und 5.1).

Reizzustände degenerativer Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen)

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 1-mal täglich 200 mg Celecoxib oder 2-mal täglich 100 mg Celecoxib. Bei einigen Patienten mit unzureichender Wirksamkeit kann eine Dosis von 200 mg 2-mal täglich die Wirkung steigern. Falls sich nach Dosiserhöhung innerhalb von zwei Wochen keine Verbesserung der Wirksamkeit 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 auf 200 mg 2-mal täglich erhöht werden. Falls sich nach Dosiserhöhung innerhalb von zwei Wochen keine Verbesserung der Wirksamkeit zeigt, sollten andere therapeutische Möglichkeiten in Erwägung gezogen werden.

Spondylitis ankylosans

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 200 mg 1-mal täglich oder aufgeteilt auf zwei Einzeldosen. Bei wenigen Patienten mit unzureichender Wirksamkeit kann eine höhere Dosis von 400 mg 1-mal täglich oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen die Wirksamkeit steigern. Falls sich nach Dosiserhöhung innerhalb von zwei Wochen keine Verbesserung der Wirksamkeit zeigt, sollten andere therapeutische Möglichkeiten in Erwägung gezogen werden.

Für alle Anwendungsgebiete beträgt die empfohlene Tageshöchst-dosis 400 mg.

Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten (über 65 Jahre)**

Wie bei jüngeren Patienten sollte die Anfangsdosis 200 mg betragen. Die Dosis kann bei Bedarf auf 200 mg 2-mal täglich erhöht werden. Bei älteren Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg ist besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

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).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Die Behandlung von Patienten mit klinisch manifesten, mäßigen Leberfunktionsstörungen (Serumalbumin 25 bis 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).

Schlechte CYP2C9-Metabolisierer

Patienten, die aufgrund des Genotypus oder vorausgegangener Anamnese/Erfahrung mit anderen CYP2C9-Substraten bekanntermaßen oder vermutlich schlechte CYP2C9-Metabolisierer sind, sollte Celecoxib mit Vorsicht verabreicht werden, da das Risiko dosisabhängiger Nebenwirkungen erhöht ist. Eine Reduzierung der Dosis auf die Hälfte der niedrigsten empfohlenen Dosis ist zu erwägen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Celecoxib ist für die Anwendung bei Kindern nicht angezeigt.

Art der Anwendung

Celecoxib AL ist zum Einnehmen. Die Kapseln können mit oder unabhängig von den Mahlzeiten 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 nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) einschließlich COX-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 sichere Methode zur Schwangerschaftsverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6). In tierexperimentellen Untersuchungen an zwei Tierarten wurden Missbildungen 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 (Serumalbumin < 25 g/l oder Child-Pugh $\geq$ 10).
- Geschätzte Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.
- Entzündliche Darmerkrankungen.
- Herzinsuffizienz (NYHA II bis IV).
- Klinisch gesicherte koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskuläre Erkrankungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Gastrointestinale (GI-)Wirkungen**

Unter Celecoxib wurden gastrointestinale Komplikationen (Perforationen, Ulzera und Blutungen [PUBs]) im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt beobachtet, einige von diesen verliefen tödlich. 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 gastrointestinalen Blutungen in der Vorgeschichte.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Acetylsalicylsäure (selbst in niedriger Dosis) besteht unter Celecoxib ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen (gastrointestinale Ulzera und andere gastrointestinale Komplikationen). In klinischen Langzeitstudien konnte kein signifikanter Unterschied in der gastrointestinalen Verträglichkeit zwischen selektiven COX-2-Hemmern + Acetylsalicylsäure und konventionellen nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) + Acetylsalicylsäure beobachtet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Gleichzeitige Anwendung anderer NSAR

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

Celecoxib AL 100 mg Hartkapseln
Celecoxib AL 200 mg Hartkapseln

ALIUD PHARMA®

Kardiovaskuläre Wirkungen

In einer placebokontrollierten Langzeitstudie mit einer Dosierung von 200 mg bzw. 400 mg Celecoxib 2-mal täglich, die Patienten mit sporadischen adenomatösen Polypen untersuchte, wurde im Vergleich zu Placebo eine erhöhte Zahl schwerer kardiovaskulärer (KV-)Ereignisse, insbesondere Herzinfarkt, beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

Da das kardiovaskuläre Risiko von Celecoxib mit Dosis und Dauer der Exposition ansteigen kann, sollte 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 aktivierter Arthrose (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 Nutzen-Risiko-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 sollten gerinnungshemmende Therapien nicht abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Flüssigkeitsretention und Ödeme

Wie bei anderen Prostaglandinsynthese-Hemmern wurden unter Celecoxib Flüssigkeitsretention und Ödembildung beobachtet. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, linksventrikulärer Dysfunktion, Hypertonie oder Ödemen jeglicher Ursache in der Vorgeschichte soll Celecoxib mit Vorsicht angewendet werden, da die Prostaglandinsynthese-Hemmung 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 sollte zu Beginn und während der Therapie mit Celecoxib der Blutdruck engmaschig überwacht werden.

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 auslösen. 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, Lebererinsuffizienz, bei Patienten unter einer Therapie mit Diuretika, mit Hemmern des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmern), Angiotensin-II-Antagonisten sowie 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 einige 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 die Cytochromoxidase CYP2D6. Obwohl es kein stark wirkender Inhibitor dieses Enzyms ist, kann eine Dosisreduktion bei Arzneimitteln notwendig werden, die über CYP2D6 metabolisiert werden und bei denen eine individuelle DosisEinstellung erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.5).

Schlechte CYP-2C9-Metabolisierer

Patienten, die bekanntermaßen ein CYP2C9-Enzymsystem mit verminderter Aktivität haben, sollen mit Vorsicht behandelt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Dermale 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 Arzneimittel-exanthem 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 Ri-

siko 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 der Begleittherapie mit Warfarin wurde über schwerwiegende Blutungen, einige davon mit tödlichem Ausgang, berichtet. Es wurde (auch) 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 NSAR kann unter Umständen 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

Celecoxib AL enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Celecoxib AL nicht einnehmen.

Celecoxib AL enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Hartkapsel, 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. Patienten, die orale Antikoagulanzen erhalten, sollten daher engmaschig auf ihre Thromboplastinzeit (INR) überwacht 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 Verlauf, in Verbindung mit einer verlängerten Prothrombinzeit beschrieben.

Antihypertensiva

NSAR können die Wirkung von antihypertensiven Arzneimitteln einschließlich ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Antagonisten, Diuretika und Betablockern verringern. Wie bei NSAR kann das Risiko einer akuten Niereninsuffizienz, die normalerweise reversibel ist, bei einigen Patienten mit einge-

schränkter Nierenfunktion (z.B. dehydrierte Patienten, Patienten unter einer Diuretika-therapie oder ältere Patienten) ansteigen, wenn ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten und/oder Diuretika mit NSAR, einschließlich Celecoxib, kombiniert werden (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.

In einer 28-tägigen klinischen Studie bei mit Lisinopril behandelten Hypertonie-Patienten im Stadium I und II führte die Gabe von 2-mal täglich 200 mg Celecoxib im Vergleich zu Placebo zu keiner klinisch signifikanten Erhöhung des mittleren täglichen systolischen oder diastolischen Blutdrucks. Die Bestimmung erfolgte hierbei mittels einer ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung. Von den mit 2-mal 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 einmaliger Blutdruckmessung mit Armmanschette oder Erhöhung des mittels einmaliger Messung mit Armmanschette oder Erhöhung des mittels einmaliger Messung mit Armmanschette gemessenen diastolischen Blutdrucks um >10% gegenüber dem Ausgangswert) im Vergleich zu 27% der mit Placebo behandelten Patienten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

Ciclosporin und Tacrolimus

Die gleichzeitige Verabreichung 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 niedrig dosierter Acetylsalicylsäure angewendet werden, aber Celecoxib ist kein Ersatz für Acetylsalicylsäure zur kardiovaskulären (KV-)Prophylaxe. In klinischen Studien zeigte sich – wie auch bei anderen NSAR – bei gemeinsamer Anwendung mit niedrig dosierter 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 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 und Antiarrhythmika. Es ist möglich, dass die Dosis von individuell eingestellten CYP2D6-Substraten bei Beginn der Be-

handlung mit Celecoxib reduziert bzw. nach Ende der Behandlung mit Celecoxib erhöht werden muss.

Die gleichzeitige Gabe von zweimal täglich 200 mg Celecoxib führte zu einem 2,6-fachen bzw. 1,5-fachen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Dextromethorphan und Metoprolol (CYP-2D6-Substrate). Diese Erhöhungen gehen auf die Hemmung der Metabolisierung von CYP-2D6-Substraten durch Celecoxib zurück.

CYP-2C19-Hemmung

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

Methotrexat

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

Lithium

Bei gesunden Freiwilligen führte die gleichzeitige Anwendung von 2-mal täglich 200 mg Celecoxib mit 2-mal 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 (CYP-2C9-Substrat) oder Glibenclamid.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Celecoxib

Schlechte CYP-2C9-Metabolisierer

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

CYP-2C9-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 1-mal täglich 200 mg Fluconazol, einem wirksa-

men CYP2C9-Inhibitor, führte zu einem Anstieg der maximalen Celecoxib-Plasmakonzentration (C_{max}) um 60% und der Celecoxib-Gesamtplasmakonzentration (AUC) um 130%. Eine gleichzeitige Anwendung mit CYP2C9-Induktoren wie beispielsweise Rifampicin, Carbamazepin und Barbituraten könnte 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.

Im zweiten oder dritten Trimenon der Schwangerschaft können NSAR, einschließlich Celecoxib, eine Nierenfunktionsstörung beim Fetus auslösen, die zu einer Verringerung des Fruchtwasservolumens oder in schweren Fällen zu einem Oligohydramnion führen kann. Solche Auswirkungen können kurz nach Behandlungsbeginn auftreten und sind in der Regel reversibel.

Celecoxib ist bei Schwangeren und Frauen, die schwanger werden können, (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) kontraindiziert. Wenn eine Frau während der Behandlung schwanger wird, sollte die Einnahme von Celecoxib unterbrochen werden.

Stillzeit

Untersuchungen an Ratten zeigten, dass Celecoxib in Konzentrationen, die dem Plasmaspiegel entsprechen, in die Muttermilch übergeht. Bei der 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 hat möglicherweise geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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** auf Seite 4 sind nach Organklassen und Häufigkeit geordnet. Die Daten stammen aus den folgenden Quellen:

- Nebenwirkungen, die in 12 Placebo- und/oder aktiv kontrollierten klinischen Studien mit bis zu 12 Wochen Behandlungsdauer bei Patienten mit aktivierten Arthrosen und Patienten mit 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 7.400 Patienten mit Celecoxib in Dosen von bis zu 800 mg täglich behandelt. Ungefähr 2.300 dieser Patienten nahmen Celecoxib 1 Jahr oder länger ein. Die in diesen weiteren Studien bei Celecoxib beobachteten Nebenwirkungen stimmten überein mit den in **Tabelle 1** aufgeführten bei Patienten mit aktivierten 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 PreSAP-Studie [Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps], siehe Abschnitt 5.1: Kardiovaskuläre Sicherheit – Langzeitstudien mit Patienten mit sporadischen adenomatösen Polypen).
- Nebenwirkungen aus der Beobachtung nach Markteinführung, also aus Spon-

tanberichten während eines Zeitraums, in dem schätzungsweise mehr als 70 Millionen Patienten mit Celecoxib behandelt wurden (mit verschiedenen Dosierungen, verschiedener 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 38.102 Patienten repräsentieren.

Nach den bereits bewerteten endgültigen Daten aus der APC- und der PreSAP-Studie an Patienten, die bis zu 3 Jahre lang mit 400 mg Celecoxib täglich behandelt wurden (gepoolte Daten aus beiden Studien; siehe Abschnitt 5.1 zu den Ergebnissen der einzelnen Studien), war die Rate der Herzinfarkte im Vergleich zu Placebo um 7,6 Fälle pro 1000 Patienten (gelegentlich) höher und für alle Schlaganfälle insgesamt zeigte sich unter Celecoxib keine Erhöhung im Vergleich zu Placebo.

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

Nebenwirkungshäufigkeit					
Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar ³)
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	Verwirrheitszustand, Halluzinationen ⁴		
Erkrankungen des Nervensystems					
	Schwindel/Schwindelgefühl, erhöhter Muskeltonus, Kopfschmerzen ⁴	Hirnfarkt ¹ , Parästhesie, Schläfrigkeit	Ataxie, Geschmacksstörung	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	

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 1

Nebenwirkungshäufigkeit					
Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar ³)
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths					
		Tinnitus, verminderte Hörleistung ¹			
Herzerkrankungen					
	Herzinfarkt 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, Diarrhö, Dyspepsie, Flatulenz, Erbrechen ¹ , Dysphagie ¹	Obstipation, Gastritis, Stomatitis, gastrointestinale Entzündung (einschließlich Verschlechterung einer gastrointestinalen Entzündung), Aufstoßen	gastrointestinale Blutungen ⁴ , Ulcus duodeni, Magengeschwür, Ösophagusulcus, Darmulcus, Dickdarmulcus, 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), fulminant verlaufend ⁴ (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang), Lebernekrose ⁴ , Cholestase ⁴ , cholestatische Hepatitis ⁴ , Gelbsucht ⁴	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
	Ausschlag, Pruritus, (einschließlich generalisiertem Pruritus)	Urtikaria, Ekchymosen ⁴	Angioödem ⁴ , Alopezie, Lichtempfindlichkeit	exfoliative Dermatitis ⁴ , Erythema multiforme ⁴ , Stevens-Johnson-Syndrom ⁴ , toxisch-epidermale Nekrolyse ⁴ , Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) ⁴ , akute generalisierte exanthematöse Pustulosis (AGEP) ⁴ , bullöse Dermatitis ⁴	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
	Arthralgie ⁴	Muskelspasmen (Beinkrämpfe)		Myositis ⁴	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
		Kreatinin im Blut erhöht, Blutharnstoff erhöht	akutes Nierenversagen ⁴ , Hyponatriämie ⁴	tubulo-interstitielle Nephritis ⁴ , nephrotisches Syndrom ⁴ , Glomerulonephritis minimal proliferierend ⁴	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
			Menstruationsstörungen ⁴		Unfruchtbarkeit der Frau (erniedrigte weibliche Fertilität) ³

Fortsetzung Tabelle 1

Nebenwirkungshäufigkeit					
Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar 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-Transferase

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 38.102 Patienten repräsentieren.

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. Gesunden Freiwilligen wurden Einzeldosen bis zu 1200 mg Celecoxib und Mehrfachdosen von bis zu zweimal täglich 1200 mg Celecoxib über 9 Tage verabreicht. Dabei wurden keine klinisch signifikanten Nebenwirkungen beobachtet. Im Falle einer möglichen Überdosierung sollen geeignete unterstützende Therapie-maßnahmen 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

Celecoxib ist ein oraler und innerhalb des klinischen Dosierungsbereichs (200 mg bis 400 mg pro Tag) selektiver COX-2-Hemmer. In diesem Dosisbereich 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 beim Menschen 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. COX-2-Hemmer reduzieren die Bildung von systemischem (und damit möglicherweise auch endotheliale) 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. Sulfamethoxazol 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 3-Fache 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 Arthrose, rheumatoider Arthritis und Spondylitis ankylosans belegen.

Celecoxib wurde bei ungefähr 4200 Patienten im Rahmen von kontrollierten (mit einer Placebo- und/oder Vergleichsgruppe), klinischen, bis zu 12 Wochen dauernden Studien zur Behandlung von Entzündungen und Schmerzen bei Arthrose 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 kontrollierten, klinischen, bis zu 24 Wochen dauernden Studien (Studien mit einer Placebo- und/oder Kontrollgruppe) untersucht. Celecoxib bewirkte bei einer täglichen Dosis von 200 mg bis 400 mg innerhalb von 24 Stunden nach Anwendung eine Schmerzlinderung. Für die symptomatische Behandlung einer Spondylitis ankylosans wurde Celecoxib bei 896 Patienten im Rahmen von kontrollierten, bis zu 12 Wochen dauernden Studien (Studien mit einer Placebo- und/oder Vergleichsgruppe) untersucht. In diesen klinischen Studien zeigte Celecoxib in Dosierungen von 100 mg zweimal täglich, 200 mg einmal täglich, 200 mg zweimal täglich und 400 mg einmal täglich eine signifikante Besserung von Schmerzen, allgemeiner Krankheitsaktivität und Funktionsfähigkeit bei Spondylitis ankylosans.

Fünf randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudien wurden durchgeführt, an denen ca. 4.500 Patienten, die keine Ulzera hatte, teilgenommen haben (Celecoxib-Dosen von zweimal täglich 50 mg bis 400 mg). In 12-wöchigen Endoskopiastudien 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 zeigten 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 Langzeitsicherheitsstudie (Dauer 6 bis 15 Monate, CLASS-Studie) erhielten 5800 Patienten mit aktiveren Arthrosen und 2200 Patienten mit rheumatoider Arthritis 400 mg Celecoxib zweimal täglich (das Vier- bzw. Zweifache der empfohlenen Dosis bei aktivierter Arthrose bzw. rheumatoider Arthritis), 800 mg Ibuprofen dreimal täglich oder 75 mg Diclofenac zweimal täglich (jeweils in therapeutischer Dosierung). Von den teilnehmenden Patienten verwendeten 22% gleichzeitig Acetylsalicylsäure in niedriger Dosis (≤ 325 mg/Tag) 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 bzw. Diclofenac alleine. Ebenso zeigte sich für die kombinierte NSAR-Gruppe kein statistisch signifikanter Unterschied für komplizierte Ulzera (relatives Risiko: 0,77; 95%-KI: 0,41 bis 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 bis 0,97), doch nicht zwischen Celecoxib und Diclofenac. Bei Patienten, die gleichzeitig Celecoxib und Acetylsalicylsäure in niedriger Dosis einnahm-

men, 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 bis 0,48). Die signifikant geringere Inzidenz solcher Ereignisse unter Celecoxib ließ sich mit oder ohne Anwendung von Acetylsalicylsäure feststellen.

In einer prospektiven, randomisierten 24-wöchigen Sicherheitsstudie bei Patienten im Alter von ≥ 60 Jahren oder mit einer Anamnese mit gastroduodenalen Ulzera (Patienten mit Anwendung von Acetylsalicylsäure waren ausgeschlossen) waren die Prozentsätze der Patienten mit einer Abnahme des Hämoglobins (≥ 2 g/dl) und/oder Hämokrits ($\geq 10\%$) mit definiertem oder vermutetem gastrointestinalen Ursprung unter den mit Celecoxib 200 mg zweimal täglich behandelten Patienten ($n = 2238$) niedriger als bei Patienten ($n = 2246$), die mit Diclofenac SR 75 mg zweimal täglich plus Omeprazol 20 mg einmal täglich behandelt wurden (0,2% vs. 1,1% für definierten gastrointestinalen Ursprung, $p = 0,004$; 0,4% vs. 2,4% für vermuteten gastrointestinalen Ursprung, $p = 0,0001$). Der Anteil klinisch manifester gastrointestinaler Komplikationen wie Perforation, Obstruktion oder Hämorrhagie war sehr niedrig ohne Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen (4–5 pro Gruppe).

Kardiovaskuläre Sicherheit – Langzeitstudien bei Patienten mit sporadischen adenomatösen Polypen

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

In der APC-Studie betrug das relative Risiko im Vergleich zu Placebo für den anerkannten zusammengesetzten Endpunkt aus kardiovaskulären Todesfällen, Herzinfarkt oder Schlaganfall unter zweimal täglich 400 mg Celecoxib 3,4 (95%-KI: 1,4 bis 8,5) und unter zweimal täglich 200 mg Celecoxib 2,8 (95%-KI: 1,1 bis 7,2). Die kumulativen Raten über drei Jahre für diesen zusammengesetzten Endpunkt betrugen 3% (20 von 671 Personen) bzw. 2,5% (17 von 685 Personen), verglichen mit 0,9% (6 von 679 Personen) unter Placebo. Die im Vergleich zu Placebo erhöhten Werte bei den beiden Celecoxib-Dosierungen waren hauptsächlich auf eine erhöhte Inzidenz von Herzinfarkten zurückzuführen.

In der PreSAP-Studie betrug das relative Risiko im Vergleich zu Placebo für den

gleichen anerkannten zusammengesetzten Endpunkt unter einmal täglich 400 mg Celecoxib 1,2 (95%-KI 0,6 bis 2,4). Die kumulativen Raten über drei Jahre für diesen zusammengesetzten Endpunkt betrugen 2,3% (21 von 933 Personen) und 1,9% (12 von 628 Personen). Die Inzidenz für Herzinfarkt betrug 1% (9 von 933 Personen) unter einmal täglich 400 mg Celecoxib und 0,6% (4 von 628 Personen) unter Placebo.

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 ähnlich zusammengesetzten Endpunkt (kardiovaskuläre Todesfälle, Herzinfarkt, Schlaganfall) unter zweimal täglich 200 mg Celecoxib 1,14 (95%-KI: 0,61 bis 2,12). Die Inzidenz für Herzinfarkt betrug unter zweimal täglich 200 mg Celecoxib 1,1% (8 von 717 Personen) und unter Placebo 1,2% (13 von 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 1000 mg täglich) und Ibuprofen (1800 bis 2400 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 dosierte Acetylsalicylsäure einnahmen, durften die Einnahme fortsetzen. Zu Beginn der Studie nahmen knapp die Hälfte der Teilnehmer Acetylsalicylsäure 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 auf Seite 8.

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 Präparate auf den Langzeitblutdruck (Ambulant Blood Pressure Monitoring, ABPM) untersuchte.

Insgesamt wurden für die Celecoxib- bzw. Vergleichsgruppen in Bezug auf die sekun-

Tabelle 2: Primäre Analyse des anerkannten kombinierten APTC-Endpunkts

Intent-To-Treat-Analyse (ITT, bis Monat 30)			
	Celecoxib 100–200 mg b.i.d.	Ibuprofen 600–800 mg t.i.d.	Naproxen 375–500 mg b.i.d.
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 b.i.d.	Ibuprofen 600–800 mg t.i.d.	Naproxen 375–500 mg b.i.d.
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)

dären 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 kardiovaskulärer 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 bis 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 Verabreichung als intakte Kapsel derjenigen bei Verteilen des Kapselinhalts auf Apfelmus. Bei Verabreichung 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%. Celecoxib wird nicht bevorzugt an Erythrozyten gebunden.

Biotransformation

Der Celecoxib-Metabolismus wird hauptsächlich durch Cytochrom P450C9 katalysiert. Drei Metaboliten, nämlich ein pri-

märer 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 Probanden, 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 siebten Tag die mediane C_{max} und die AUC_{0-24} von Celecoxib etwa das 4-fache bzw. das 7-fache der 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 und 1,0%.

Bei Patienten, bei denen anhand ihrer Anamnese bzw. vorhergehender Erfahrungen mit anderen CYP2C9 Substraten bekannt ist oder zu vermuten ist, dass sie schlechte CYP2C9 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 (über 65 Jahre) um ungefähr 100% erhöht.

Im Vergleich zu Versuchspersonen mit normaler Leberfunktion zeigten Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung einen durch-

schnittlichen 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 25–35 g/l) soll mit der Hälfte der empfohlenen Dosis begonnen werden. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Serumalbumin <25 g/l) wurden nicht untersucht. 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 deutlich verändert ist. Dennoch soll man bei der Behandlung von Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vorsichtig sein. Schwere Niereninsuffizienz ist eine Kontraindikation.

Elimination

Celecoxib wird vorwiegend durch Metabolisierung eliminiert. Weniger als 1% der verabreichten Dosis wird unverändert über den Urin ausgeschieden. Die interindividuelle Variabilität bezüglich der Wirkstoffexposition variiert um das ca. 10-fache. Celecoxib zeigt innerhalb des therapeutischen Dosisbereichs dosis- und zeitunabhängige pharmakokinetische Eigenschaften. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 8 bis 12 Stunden. Steady-State-Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 5 Behandlungstagen erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Mutagenität oder Karzinogenität lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, die über die Beschreibungen in den Abschnitten 4.4, 4.6 und 5.1 hinausgehen.

Celecoxib verursachte bei Einnahme oraler Dosen von ≥ 150 mg/kg/Tag (ungefähr das Doppelte der Humanexposition bei 200 mg zweimal täglich, gemessen als 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 und Synostose und Verformungen der Sternumsegmente. Eine dosisabhängige Zunahme von Diaphragmahernien wurde beobachtet, wenn Ratten Celecoxib in oralen Dosen von ≥ 30 mg/kg/Tag (ungefähr das 6-fache der Humanexposition bei 200 mg zweimal 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 Rattenmilch über. Bei einer peri-postnatalen Studie an Ratten wurden toxische Wirkungen bei Jungtieren beobachtet.

In einer zweijährigen Toxizitätsstudie wurde bei männlichen Ratten mit hohen Dosen eine dosisabhängige Zunahme von nicht adrenalen Thrombosen beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Natriumdodecylsulfat
Povidon K30

Kapselhülle:

Gelatine
Titandioxid (E 171)

Celecoxib AL 100 mg zusätzlich:

Indigocarmin (E 132)

Celecoxib AL 200 mg zusätzlich:

Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC/AL-Blister

Originalpackung mit 20, 50 und 100 Hartkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

88388.00.00
88389.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

20. Januar 2014

10. Stand der Information

Mai 2021

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin