

**1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Celecoxib-Micro Labs 100 mg Hartkapseln
Celecoxib-Micro Labs 200 mg Hartkapseln

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Celecoxib.
Jede Hartkapsel enthält 200 mg Celecoxib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede 100 mg Hartkapsel enthält 25 mg Laktose-Monohydrat.
Jede 200mg Hartkapsel enthält 50 mg Laktose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

100 mg Hartkapsel: Opak weiße / opak weiße Gelatinehartkapsel Größe 3 mit Aufdruck „M“ auf dem Kapseloberteil und Aufdruck „12“ auf dem Kapselunterteil. Die Kapsel enthält ein weißes bis leicht gelbliches körniges Pulver.

200 mg Hartkapsel: Opak weiße / opak weiße Gelatinehartkapsel Größe 1 mit Aufdruck „M“ auf dem Kapseloberteil und Aufdruck „13“ auf dem Kapselunterteil. Die Kapsel enthält ein weißes bis leicht gelbliches körniges Pulver.

4 KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Celecoxib wird bei Erwachsenen zur Behandlung von Symptomen im Zusammenhang mit Osteoarthritis, chronischer Polyarthritis (rheumatoide Arthritis) und Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) angewendet.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**Dosierung**

Celecoxib sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum verabreicht werden, da das kardiovaskuläre Risiko unter einer Celecoxib-Therapie mit Dosis und Behandlungsdauer ansteigen kann. Die Therapieunverträglichkeit 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).

Osteoarthritis: Die empfohlene Tagesdosis beträgt einmal täglich 200 mg Celecoxib oder zweimal täglich 100 mg Celecoxib. Bei einigen Patienten mit unzureichender Wirksamkeit kann eine Dosis von 200 mg zweimal 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 zweimal 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 Tagesdosierung beträgt einmal täglich 200 mg, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen. Bei wenigen Patienten mit unzureichender Wirksamkeit kann eine Dosis von 400 mg einmal 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 Tageshöchstsdosis 400 mg.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten: (> 65 Jahre) Wie bei jüngeren Patienten sollte die Anfangsdosis 200 mg betragen. Die Dosis kann bei Bedarf auf 200 mg zweimal 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 Leberfunktionsstörungen: Die Behandlung von Patienten mit klinisch manifesten, mäßigen Leberfunktionsstörungen (Serumalbumin 25 bis 35 g/l) sollte 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).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen: Die Erfahrung bei der Anwendung von Celecoxib bei Patienten mit leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörungen ist begrenzt. Bei diesen Patienten ist besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Pädiatrische Patienten: Celecoxib ist für die Anwendung bei Kindern nicht angezeigt.

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

Art der Anwendung:

Orale Anwendung: Celecoxib-Kapseln können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Für Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken von Kapseln haben, kann der Inhalt der Celecoxib-Kapsel zu Apfelmus, Reisbrei, Joghurt oder zerdrückter Banane hinzugefügt werden. Um dies zu tun, muss der gesamte Kapselinhalt vorsichtig auf einen gestrichenen Teelöffel Apfelmus, Reisbrei, Joghurt oder zerdrückter Banane in kühler oder Raumtemperatur geleert und sofort mit 240 ml Wasser eingenommen werden. Der bestreute Kapselinhalt auf Apfelmus, Reisbrei oder Joghurt ist bis zu 6 Stunden bei gekühlten Bedingungen (2 bis 8°C) stabil. Der bestreute Kapselinhalt auf zerdrückter Banane sollte nicht bei gekühlten Bedingungen gelagert, sondern sollte sofort eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1)
- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden
- Aktive peptische Ulzera oder gastrointestinale (GI-) Blutungen
- Patienten, die nach Einnahme von Acetylsalicylsäure (Aspirin) oder 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 gebärfähigen Frauen, es sei denn, dass sie eine sichere Methode zur Schwangerschaftsverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6). In tierexperimentellen Untersuchungen an zwei Tierspezies 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 >10)
- Geschätzte Kreatinin-Clearance <30 ml/min
- Entzündliche Darmerkrankungen
- Herzinsuffizienz (NYHA II – IV)
- Klinisch gesicherte koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskuläre Erkrankungen.

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

Unter Celecoxib wurden obere und untere gastrointestinale Komplikationen (Perforationen, Ulzera und Blutungen [PUBS]) beobachtet, von denen einige tödlich verliefen. 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) anwenden, Glukokortikoide, Alkoholkonsumierende Patienten oder bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen wie Ulzera oder gastrointestinalen Blutungen in der Vorgeschichte.

Das Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen (Magen-Darm-Ulzera und andere Komplikationen) erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von Celecoxib und Acetylsalicylsäure (auch bei niedrig dosierter ASS). In klinischen Langzeitstudien konnte kein signifikanter Unterschied in der gastrointestinalen Verträglichkeit zwischen selektiven COX-2-Hemmern + ASS und konventionellen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) + ASS beobachtet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Gleichzeitige Anwendung von NSAR

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

Kardiovaskuläre Effekte

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

Celecoxib sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum verabreicht werden, da das kardiovaskuläre Risiko unter einer Celecoxib-Therapie mit Dosis und Behandlungsdauer ansteigen kann. Die Therapieunverträglichkeit 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 sollte eine gerinnungshemmende Therapie nicht abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).

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.

Flüssigkeitsretention und Ödeme

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

Hypertonie

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

Leber- und Nierenwirkungen

Bei älteren Patienten besteht häufiger eine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion sowie insbesondere eine kardiale Dysfunktion. Daher sollten 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, Leberinsuffizienz, bei Patienten unter einer Therapie mit Diuretika, mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sowie bei älteren Menschen (siehe Abschnitt 4.5). Diese Patienten müssen unter der Behandlung mit Celecoxib sorgfältig überwacht werden.

Unter der 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 die Cytochromoxidase 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 CYP-2C9-Metabolisierer

Patienten, die bekanntermaßen ein CYP-2C9-Enzymsystem mit verminderter Aktivität haben, sollten mit Vorsicht behandelt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Haut- und systemische Überempfindlichkeitsreaktionen

In Verbindung mit der Anwendung von Celecoxib wurde sehr selten über schwerwiegende, in einigen Fällen tödlich verlaufende Hautreaktionen einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch-epidermaler Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im 1. 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 mit oralen Antikoagulantien

Bei Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit Warfarin erhielten, wurden schwerwiegende Blutungen beobachtet, von denen einige tödlich waren. Es wurde eine erhöhte Prothrombinzeit (INR) bei gleichzeitiger Behandlung berichtet. Daher sollte dies bei Patienten, die orale Antikoagulantien vom Warfarin/Cumarin-Typ erhalten, genau überwacht werden, insbesondere dann, wenn die Behandlung mit Celecoxib begonnen wurde oder die Celecoxib-Dosis geändert wird (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Antikoagulantien mit NSAR kann das Risiko von Blutungen erhöhen. Vorsicht ist geboten, wenn Celecoxib mit Warfarin oder anderen oralen Antikoagulantien, einschließlich neuartiger Antikoagulantien (zum Beispiel Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban) kombiniert wird.

Sonstige Bestandteile

Celecoxib 100 mg und 200 mg Kapseln enthalten Lactose-Monohydrat (25 mg bzw. 50 mg). Patienten mit den seltenen hereditären Störungen Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorptions-Syndrom sollten dieses Arzneimittel nicht verwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen:

Antikoagulantien

Bei Patienten, die gleichzeitig Warfarin oder andere orale Antikoagulantien einnehmen, sollte 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 Antikoagulantien erhalten, sollte daher engmaschig die Prothrombinzeit (INR) kontrolliert werden, vor allem in den ersten Tagen nach Beginn der Behandlung oder nach einer Änderung der Dosis von Celecoxib (siehe Abschnitt 4.4). Vor allem bei älteren Patienten, die Celecoxib gleichzeitig mit Warfarin erhielten, wurden Fälle von Blutungen in Verbindung mit einer verlängerten Prothrombinzeit beschrieben, einige davon mit tödlichem Verlauf.

Antihypertensiva

NSAR können die Wirkung von Antihypertensiva einschließlich ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Diuretika und Betablocker reduzieren. Wie bei NSAR kann auch bei Celecoxib in Kombination mit ACE-Hemmern bzw. Angiotensin-II-Antagonisten das Risiko einer, üblicherweise reversiblen, akuten Niereninsuffizienz bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten, Patienten unter einer Diuretikatherapie oder ältere Patienten) erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4). Daher sollte eine solche Kombination besonders bei älteren Patienten nur mit Vorsicht verabreicht werden. Die Patienten müssen ausreichend mit Flüssigkeit versorgt werden, ferner wird empfohlen, die Nierenfunktion zu Beginn der Kombinationsbehandlung und in regelmäßigen Abständen zu überprüfen.

In einer 28-tägigen klinischen Studie bei mit Lisinopril behandelten Patienten mit Hypertonie im Stadium I und II führte die Gabe von zweimal täglich 200 mg Celecoxib im Vergleich zu Placebo zu keiner klinisch signifikanten Erhöhung des mittleren systolischen oder diastolischen Blutdrucks im Verlauf eines Tages. Die Bestimmung erfolgte hierbei mittels einer ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung. Von den mit zweimal täglich 200 mg Celecoxib behandelten Patienten zeigten beim letzten Klinikbesuch im Rahmen der Studie 48 % kein Ansprechen auf Lisinopril (definiert als diastolischer Blutdruck von >90 mmHg bei einmaliger Blutdruckmessung mit Ammanschette oder Erhöhung des mittels einmaliger Messung mit Ammanschette 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 nierenschädigende Wirkung von Ciclosporin oder Tacrolimus entsprechend erhöhen. Die Nierenfunktion sollte überwacht werden, wenn Celecoxib mit einem dieser Arzneimittel kombiniert wird.

Acetylsalicylsäure

Celecoxib kann zusammen mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure verabreicht werden, aber Celecoxib ist kein Ersatz für Acetylsalicylsäure zur kardiovaskulären 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 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 = SSRIs), Neuroleptika, Antiarrhythmika usw. Möglicherweise muss die Dosis von individuell eingestellten CYP-2D6-Substraten bei Beginn der Behandlung mit Celecoxib reduziert bzw. nach Ende der Behandlung mit Celecoxib erhöht werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von 200 mg Celecoxib zweimal täglich ergab entsprechend einen 2,6-fachen und 1,5-fachen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Dextromethorphan und Metoprolol (CYP-2D6-Substrate). Diese Steigerungen sind auf die Celecoxib-CYP-2D6-Hemmung des Substratstoffwechsels zurück zu führen.

CYP-2C19-Hemmung

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Celecoxib den über CYP-2C19 katalysierten Stoffwechsel geringfügig hemmen kann. Die klinische Bedeutung dieses In-vitro -Befunds ist nicht bekannt. Über CYP-2C19 werden u. a. Diazepam, Citalopram und Imipramin metabolisiert.

Orale Kontrazeptiva

In einer Studie über Wechselwirkungen 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.

Methotrexat

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

Lithium

Bei gesunden Freiwilligen führte die gleichzeitige Verabreichung von zweimal täglich 200 mg Celecoxib mit zweimal täglich 450 mg Lithium zu einem mittleren Anstieg der maximalen Lithium-Plasmakonzentration (C_{max}) um 16 % und der Lithium-Gesamtplasmakonzentration (AUC) um 18 %. Deshalb sollten Patienten, die mit Lithium behandelt werden, engmaschig überwacht werden, wenn die Behandlung mit Celecoxib begonnen oder beendet wird.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Celecoxib:

Schlechte CYP-2C9-Metabolisierer

Bei Patienten, die schlechte CYP-2C9-Metabolisierer sind und eine erhöhte systemische Aufnahme von Celecoxib zeigen, kann die gleichzeitige Behandlung mit CYP-2C9-Inhibitoren wie Fluconazol zu einem weiteren Anstieg der Celecoxib-Aufnahme führen. Solche Kombinationen sollten bei Patienten vermieden werden, die bekanntermaßen schlechte CYP-2C9-Metabolisierer sind (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

CYP-2C9-Inhibitoren und -Induktoren

Da Celecoxib überwiegend über CYP-2C9 metabolisiert wird, sollte bei Patienten, die Fluconazol erhalten, die Hälfte der empfohlenen Celecoxib-Dosis angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 200 mg Celecoxib und einmal täglich 200 mg Fluconazol, einem starken CYP-2C9-Inhibitor, führte zu einem Anstieg der maximalen Celecoxib-Plasmakonzentration (C_{max}) um 60 % und der Celecoxib-Gesamtplasmakonzentration (AUC) um 130 %. Eine gleichzeitige Anwendung mit CYP-2C9-Induktoren wie beispielsweise Rifampicin, Carbamazepin und Barbituraten könnte die Plasmaspiegel von Celecoxib reduzieren.

Ketokonazol und Antazida

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

Pädiatrische Patienten

Wechselwirkungsstudien 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 negativen Einfluss auf die Schwangerschaft haben. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte nach der Verwendung von Prostaglandinsynthesehemmern in der frühen Schwangerschaft hin. Ein mögliches Risiko beim Menschen während der Schwangerschaft ist nicht bekannt, kann aber nicht ausgeschlossen werden. Celecoxib kann wie andere Prostaglandinsynthesehemmer eine Hemmung der Wehentätigkeit und einen vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus während des letzten Trimenons verursachen. Celecoxib ist bei Schwangerschaft und bei Frauen, die schwanger werden können, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Wenn eine Frau während der Behandlung schwanger wird, muss Celecoxib abgesetzt werden.

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.

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

Basierend auf dem Mechanismus der Wirkung, kann die Verwendung von NSAR, einschließlich Celecoxib, den Bruch der ovariellen Follikel verzögern oder verhindern, was bei einigen Frauen mit reversibler Unfruchtbarkeit in Verbindung gebracht wurde.

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

Patienten, die sich unter Behandlung mit Celecoxib benommen, schwindlig oder schläfrig fühlen, sollten weder aktiv am Straßenverkehr teilnehmen noch Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 nach Organklassen aufgeführt und nach Häufigkeit geordnet, wobei sie Daten aus den folgenden Quellen reflektieren:

- 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 7400 Patienten mit Celecoxib in Dosen von bis zu 800 mg täglich behandelt. Ungefähr 2300 dieser Patienten nahmen Celecoxib 1 Jahr oder länger ein. Die in diesen weiteren Studien 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 (Adenom-Prävention mit Celecoxib (APC) - und Prävention von kolorektalen, sporadischen, adenomatösen Polypen (PreSAP-Studie), siehe Abschnitt 5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften: Kardiovaskuläre Sicherheit – Langzeitstudien mit Patienten mit sporadischen adenomatösen Polypen).
- 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 Dosierungen, verschiedener Behandlungsdauer und verschiedenen Indikationen). Auch wenn diese als Reaktionen aus Post-Marketing-Berichten identifiziert wurden, wurden Versuchsdaten hinzugezogen, um die Häufigkeit abzuschätzen. Die Häufigkeiten basieren auf einer kumulativen Meta-Analyse mit Bündelung von Studien, die eine Exposition bei 38.102 Patienten darstellten.



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

Systemorganklasse	Nebenwirkungshäufigkeit					Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) ³
	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100 bis <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)	Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)	
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 ⁵	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperkaliämie			
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Angstzustände, Depression, Ermüden	Verwirrtheit, Halluzinationen ⁴		
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, erhöhter Muskeltonus, Kopfschmerzen ⁴	Parästhesie, Schläfrigkeit, Hirninfarkt ¹	Ataxie, Dysgeusie	Intrakranielle Blutung (einschließlich tödlicher intrakranieller Blutung) ⁴ , Aseptische Meningitis ⁴ , Epilepsie (einschließlich verschärfter Epilepsie) ⁴ , Ageusie ⁴ , Anosmie ⁴	
Augenerkrankungen			verschwommenes Sehen, Konjunktivitis ¹	Augenbluten ⁴	Retinaarterienokklusion ⁴ , Retinavenenverschluss ⁴	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus, verminderte Hörleistung ¹			
Herzkrankungen		Herzinfarkt ¹	Herzversagen, Palpitationen, Tachykardie	Arrhythmie ⁴		
Gefäßerkrankungen	Hypertonie ² (einschließlich verschärfter Hypertonie)			Lungenembolie ⁴ , Flushing 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, Aufstoßen, Gastritis, Stomatitis, Magen-Darm-Entzündung (einschließlich Verschlimmerung der Magen-Darm-Entzündung)	Gastrointestinale Blutungen, Zwölffingerdarmgeschwür, Magengeschwür, Ösophagusgeschwür, Dünndarmgeschwür und Dickdarmgeschwüre, Darmperforation, Ösophagitis, Meläna, Pankreatitis, Kolitis ⁴		
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberfunktionsstörungen, Leberenzyme erhöht (einschließlich erhöhter SGOT und SGPT)	Hepatitis ⁴	Leberversagen (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang oder mit einer Lebertransplantation als Folge), Hepatitis fulminant ⁴ (einige mit tödlichem Ausgang), Lebernekrose ⁴ , Cholestase ⁴ , cholestatische Hepatitis ⁴ , Gelbsucht ¹	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Pruritus (einschließlich Juckreiz verallgemeinert)	Urtikaria, Ekchymosen ⁴	Angioödem ⁴ , Alopezie, Lichtempfindlichkeit	Exfoliative Dermatitis ⁴ , Multiform-Erythem ⁴ , Stevens-Johnson-Syndrom ⁴ , toxisch-epidermale Nekrolyse ⁴ , Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) ⁴ , akut generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) ⁴ , blasenbildende Dermatitis ⁴	
Skelettmuskel- und Bindegeweberkrankungen		Arthralgie ⁴	Muskelkrämpfe (Beinkrämpfe)		Myositis ⁴	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Kreatinin im Blut erhöht, Blut-Harnstoff erhöht	Akutes Nierenversagen ⁴ , Hyponatriämie ⁴	Tubulointerstielle Nephritis ⁴ , nephrotisches Syndrom ⁴ , Glomerulonephritis mit minimaler Läsion ⁴	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Menstruationsstörungen ⁴		Weibliche Unfruchtbarkeit (weibliche Fruchtbarkeit verringert) ³
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Grippeähnliche Erkrankung, periphere Ödeme/ Flüssigkeitsretention	Gesichts-Ödem, Thoraxschmerz ⁴			
Verletzungen, Vergiftungen und Folgekomplikationen		Verletzungen (versehentliche Verletzungen)				

¹Nebenwirkungen, die in Studien zur Prävention von Polypen auftraten. In zwei 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.

²Die folgenden zuvor unbekannten Nebenwirkungen traten darüber hinaus in den Studien zur Prävention von Polypen auf, dabei erhielten die Teilnehmer in zwei 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 Prostatihyperplasie, 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.

³Frauen, die planen schwanger zu werden, sind von allen Studien ausgeschlossen worden, sodass die Heranziehung der Datenbank dieser Studie wegen der Häufigkeit dieser Ereignisse nicht zu rechtfertigen sind.

⁴Die Häufigkeiten basieren auf einer kumulativen Meta-Analyse mit Bündelung von Studien, die eine Exposition bei 38.102 Patienten darstellen.



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, siehe Abschnitt 5.1 zu den Ergebnissen aus den einzelnen 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 Nebenwirkung

Die Meldung von vermuteten Nebenwirkungen nach der Zulassung des Arzneimittels ist wichtig. Es erlaubt die 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 sollten 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, NSAR, Coxibe ATC-Code: M01AH01.

Wirkmechanismus

Celecoxib ist ein oraler und innerhalb des klinischen Dosisbereichs (200 mg bis 400 mg pro Tag) selektiver Cyclooxygenase-2(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 Auswirkungen

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. Ferner 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 Magenerkrankungen 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 systemischen (und damit möglicherweise auch endothelialen) 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 Sulfonamidantibiotika) 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 Kontrollgruppe), 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 Verabreichung eine Schmerzlinderung. Für die symptomatische Behandlung bei Spondylitis ankylosans wurde Celecoxib bei 896 Patienten im Rahmen von kontrollierten klinischen 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. 4500 Patienten, die keine Ulzera hatten, teilgenommen haben (Celecoxib-Dosen von 50 mg bis 400 mg zweimal täglich). In 12-wöchigen Endoskopiestudien ergab sich mit Celecoxib (100 bis 800mg 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 Langzeit-Sicherheitsstudie (Dauer: 6 bis 15 Monate; CLASS-Studie) erhielten 5800 Patienten mit aktivierter Arthrose und 2200 Patienten mit rheumatoider Arthritis 400 mg Celecoxib zweimal täglich (das 4- bzw. 2-Fache 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 nahmen 22 % gleichzeitig Acetylsalicylsäure in niedriger Dosis (<325 mg/Tag) ein – vorwiegend zur kardiovaskulären 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 einnahmen, zeigten sich um das 4-Fache höhere Raten von komplizierten Ulzera als unter Celecoxib alleine. Die Inzidenz eines klinisch signifikanten Hämoglobinabfalls (>2 g/dl), der 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 ASS waren ausgeschlossen) waren die Prozentsätze der Patienten mit einer Abnahme des Hämoglobins (≥2 g/dl) und/oder Hämatoxits (≥10 %) mit definiertem oder vermutetem gastrointestinales 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 gastrointestinales Ursprung, p = 0,004; 0,4 % vs. 2,4 % für vermuteten gastrointestinales Ursprung, p = 0,0001). Der Anteil klinisch manifesten gastrointestinalen Komplikationen wie Perforation, Obstruktion oder Hämorrhagie war sehr niedrig, ohne Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen (4 – 5 pro Gruppe).

Kardiovaskuläre Sicherheit – Langzeitstudien mit Patienten mit sporadischen adenomatösen Polypen

Es wurden zwei Studien mit Celecoxib an Patienten mit sporadischen adenomatösen Polypen durchgeführt, die APC (Adenoma Prevention with Celecoxib)-Studie und die PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps)-Studie. Bei einem Behandlungszeitraum von 3 Jahren kam es unter Celecoxib in der APC-Studie zu einer dosisabhängig erhöhten Häufigkeit des anerkannten zusammengesetzten Endpunkts aus tödlichem Herz-Kreislauf-Versagen, Herzinfarkt oder Schlaganfall im Vergleich zu Placebo. In der PreSAP-Studie zeigte sich kein signifikant erhöhtes Risiko für den gleichen zusammen

In der APC-Studie betrug das relative Risiko im Vergleich zu Placebo für den anerkannten zusammengesetzten Endpunkt aus tödlichem Herz-Kreislauf-Versagen, 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 3 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 3 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 (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 (tödliches Herz-Kreislauf-Versagen, 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).

Prospektive randomisierte Bewertung der integrierten Sicherheit von Celecoxib im Vergleich zu Ibuprofen oder Naproxen (PRÄZISION)

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, Antipiatelet Trialists Collaboration (APTC), war ein unabhängig beurteilter kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Todesfall (inklusive hämorrhagischer Tod), nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall. Die Studie war mit einer Power von 80 % zur Beurteilung der Nichtunterlegenheit geplant. Alle Patienten erhielten zusätzlich eine Open-label Behandlung mit Esomeprazol (20 bis 40 mg) zum Schutz des Magens. Patienten, die niedrig dosiertes Aspirin einnahmen, durften die Einnahme fortsetzen. Zu Beginn der Studie nahmen knapp die Hälfte der Teilnehmer Aspirin ein. Im Durchschnitt wurden folgende Dosen verabreicht: 209 ± 37 mg/Tag Celecoxib, 2.045 ± 246 mg/Tag Ibuprofen bzw. 852 ± 103 mg/Tag Naproxen.

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

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

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% C`KI)	0,93 (0,76, 1,13)	0,86 (0,70, 1,04)	1,08 (0,89, 1,31)	(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 (1,14)	(0,72, 0,81 (1,02)	(0,64, 1,12 (1,40)	(0,889, 1,40)
-------------	-------------	--------------------	--------------------	---------------

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

Als Gesamtergebnis lässt die Studie PRECISION darauf schließen, dass Celecoxib in der niedrigsten zugelassenen Dosis von 100 mg zweimal täglich Ibuprofen in einem Dosisbereich von 600 bis 800 mg dreimal täglich bzw. Naproxen in einem Dosisbereich von 375 bis 500 mg zweimal täglich in Bezug auf das Auftreten 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

Absorption

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

Bei gesunden erwachsenen Probanden war die gesamtsystemische Exposition (AUC) von Celecoxib gleichwertig, wenn Celecoxib als intakte Kapsel oder Kapselinhalt auf Apfelmus bestreut, verabreicht wurde. Es gab keine signifikanten Veränderungen in der C_{max} , T_{max} oder $T_{1/2}$ nach der Verabreichung des Kapselinhalts auf Apfelmus.

Verabreichung

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

Biotransformation

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

Die Aktivität des Cytochrom P450 2C9 ist bei Personen mit einem genetischen Polymorphismus, der zu einer verminderten Enzymaktivität führt wie bei solchen, die homozygot für den CYP2C9*3-Polymorphismus sind, 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 typisiert wurden, betrugen bei den als CYP2C9*3/*3 typisierten Personen am 7. Tag die mediane C_{max} und die AUC₀₋₂₄ von Celecoxib jeweils etwa das 4-Fache und das 7-Fache der anderen Genotypen. In drei unterschiedlichen Einzeldosisstudien bei insgesamt 5 als CYP2C9*3/*3 typisierten Personen erhöhte sich die AUC₀₋₂₄ 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 CYP-2C9-Substraten bekanntermaßen oder vermutlich schlechte CYP-2C9-Metabolisierer sind, sollte Celecoxib nur mit Vorsicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

Im Vergleich zu Versuchspersonen mit normaler Leberfunktion zeigten Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung einen durchschnittlichen Anstieg der C_{max} von Celecoxib um 53 % und der AUC um 26 %. Die entsprechenden Werte bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung waren 41 % bzw. 146 %. Die Metabolisierungsrate bei Patienten mit leichten bis mäßigen Funktionseinschränkungen korrelierte am ehesten mit deren Albuminwerten. Die Behandlung von Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen (Serumalbumin: 25 bis 35 g/l) sollte 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 sollte man bei der Behandlung von Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vorsichtig sein. Schwere Niereninsuffizienz ist eine Kontraindikation.

Eliminierung

Celecoxib wird hauptsächlich durch Metabolisierung eliminiert. Weniger als 1% der Dosis wird unverändert im Urin ausgeschieden. Die interindividuelle Variabilität bezüglich der Wirkstoffexposition von Celecoxib variiert um das ca. 10-Fache. Celecoxib zeigt eine dosis- und zeitunabhängige Pharmakokinetik innerhalb des therapeutischen Dosisbereichs. Die Eliminierungshalbwertszeit beträgt 8 bis 12 Stunden. Steady-State-Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 5 Tagen nach der Behandlung erreicht.

5.3 Präklinische Sicherheitsdaten

Nicht-klinische Sicherheitsdaten zeigten keine besonderen Gefahren für den Menschen auf der Grundlage der konventionellen Studien zur Toxizität mit wiederholter Dosis, Mutagenität oder Karzinogenität über diese hinaus, die in den Abschnitten 4.4, 4.6 und 5.1 anhand der Zusammenfassung der Produkteigenschaften (SmPC) behandelt wurden.

Das Celecoxib verursachte in oralen Dosen von ≥ 150 mg/kg/Tag (ungefähr das 2-fache der Exposition beim Menschen bei 200 mg zweimal täglich, wie von AUC₀₋₂₄ gemessen), eine erhöhte Inzidenz von Ventrikelseptumdefekten (ein seltenes Ereignis) und fötale Veränderungen (wie zum Beispiel verschmolzene Rippen, verschmolzene Verknöcherung und unförmige Verknöcherung), wenn Kaninchen während der Organogenese behandelt wurden. Eine dosisabhängige Zunahme der Zwerchfellhernien wurde beobachtet, wenn Ratten Celecoxib in oralen Dosen von ≥ 30 mg/kg/Tag (ungefähr das 6-fache der Exposition beim Menschen auf der Grundlage des AUC₀₋₂₄ bei 200 mg zweimal täglich) während der Organogenese gegeben wurden. Diese Auswirkungen werden nach der Hemmung der Prostaglandin-Synthese erwartet. Bei Ratten führte die Anwendung von Celecoxib während der frühen embryonalen Entwicklung vor der Implantation und nach der Implantation zu Verlusten und reduziertem embryonalen/fötalen Überleben.

Celecoxib wurde in Rattenmilch ausgeschieden. In einer perinatalen Studie an Ratten wurde Toxizität an den jungen Tieren beobachtet.

In einer 2-Jahres-Toxizitätsstudie wurde eine Erhöhung der nonadrenalen Thrombose bei männlichen Ratten mit hohen Dosen beobachtet.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt: Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Povidon K-30, Natriumlaurylsulfat, Magnesiumstearat.

Kapselhülle: Titandioxid E171 und Gelatine.

Druckinte: Schellack, Propylenglycol, Eisenoxid schwarz (E172) und Kaliumhydroxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente Blisterpackungen aus PVC/PVdC/Aluminium. Packungen zu 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 10x10, 10x30, 10x50 Hartkapseln, Klinikpackungen mit 1x50, 1x100, 5x(10x10) Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Entsorgung.

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

7 INHABER DER ZULASSUNG

Micro Labs GmbH
Lyoner Straße 20
60528 Frankfurt/Main
Deutschland

8 ZULASSUNGSNUMMER(N)

Celecoxib 100 mg Hartkapseln 89794.00.00
Celecoxib 200 mg Hartkapseln 89795.00.00

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28.03.2014

10 STAND DER INFORMATION

April 2023

11 VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig