

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Celecoxib Heumann 100 mg Hartkapseln
Celecoxib Heumann 200 mg Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Celecoxib Heumann 100 mg

Eine Hartkapsel enthält 100 mg Celecoxib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Hartkapsel enthält 16,90 mg Lactose-Monohydrat.

Celecoxib Heumann 200 mg

Eine Hartkapsel enthält 200 mg Celecoxib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Hartkapsel enthält 33,80 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel

Celecoxib Heumann 100 mg

Kapseln der Größe „4“, die ein weißes bis weißliches Pulver enthalten, mit undurchsichtig weißem Oberteil und Unterteil, mit dem Aufdruck „C5“ auf einem blauen Streifen um das Oberteil und dem Aufdruck „100 mg“ auf einem blauen Streifen um das Unterteil.

Celecoxib Heumann 200 mg

Kapseln der Größe „2“, die ein weißes bis weißliches Pulver enthalten, mit undurchsichtig weißem Oberteil und Unterteil, mit dem Aufdruck „C6“ auf einem gelben Streifen um das Oberteil und dem Aufdruck „200 mg“ auf einem gelben Streifen um das Unterteil.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Celecoxib Heumann ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung von Symptomen bei

- Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen)
- chronischer Polyarthritis (rheumatoide Arthritis)
- Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew).

Bei der Entscheidung, einen selektiven 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

Celecoxib Heumann sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum angewendet werden, da das kardiovaskuläre Risiko unter einer Celecoxib-Therapie mit Dosis und Behandlungsdauer ansteigen kann. Die Therapie-notwendigkeit 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 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 Celecoxib täglich, aufgeteilt auf 2 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 Tagesdosis beträgt einmal täglich 200 mg Celecoxib oder zweimal täglich 100 mg Celecoxib. Bei einigen Patienten mit unzureichender Wirksamkeit kann eine höhere 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 Tageshöchst-dosis 400 mg.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Wie bei jüngeren Patienten sollte die Anfangsdosis 200 mg Celecoxib 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).

Kinder und Jugendliche

Celecoxib Heumann ist für die Anwendung bei Kindern nicht angezeigt.

Schlechte CYP2C9-Metabolisierer

Patienten, die aufgrund des Genotyps oder vorausgegangener Anamnese/Erfahrung mit anderen CYP2C9-Substraten bekanntermaßen oder vermutlich schlechte CYP2C9-Metabolisierer sind, sollten Celecoxib mit Vorsicht anwenden, 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).

Leberinsuffizienz

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).

Niereninsuffizienz

Die Erfahrung bei der Anwendung von Celecoxib bei Patienten mit leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörungen ist be-

grenzt. Daher sollen solche Patienten mit Vorsicht behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Celecoxib Heumann kann 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.
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide.
- Aktive peptische Ulzera oder gastrointestinale (GI) Blutungen.
- Patienten, die nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR), einschließlich COX-2 (Cylooxygenase-2)-Hemmern mit Asthma, akuter Rhinitis, Nasenschleimhautpolyphen, angioneurotischen Ödemen, Urtikaria oder sonstigen allergischen Erkrankungen reagiert haben.
- Während 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 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.
- Stillzeit (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).
- Schwere Leberfunktionsstörung (Serumalbumin < 25 g/l oder Child-Pugh-Score ≥ 10).
- Patienten mit einer geschätzten 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) Wirkungen

Unter Celecoxib wurden gastrointestinale Komplikationen im oberen Magen-Darm-Bereich (Perforationen, Ulzera und Blutungen [PUBs]) beobachtet, einige von ihnen 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 Acetylsalicylsäure anwenden, oder bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen wie Ulzera oder gastrointestinalen Blutungen in der Vorgeschichte.

Das Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen von Celecoxib (gastrointestinale Ulzera oder andere gastrointestinale Komplikationen) erhöht sich weiterhin bei gleichzeitiger Anwendung von Celecoxib und Acetylsalicylsäure (auch bei niedriger Dosierung). In klinischen Langzeitstudien konnte kein signifikanter Unterschied in der gastrointestinalen Verträglichkeit zwischen selek-

tiven COX-2-Hemmern + Acetylsalicylsäure und konventionellen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) + Acetylsalicylsäure beobachtet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Gleichzeitige Anwendung von NSAR

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

Kardiovaskuläre Wirkungen

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

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

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 muss 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 an-

gemessener 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 1 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-Hemmung

Celecoxib hemmt 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).

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 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 ersten Behandlungsmonat auftraten. Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie, Angioödem und arzneimittelbedingtem Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS oder Hypersensitivitätssyndrom]) wurden bei Patienten berichtet, die Celecoxib erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit bekannter Allergie gegen Sulfonamide oder andere Arzneimittel könnte ein höheres Risiko für schwerwiegende Hautreaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen bestehen (siehe Abschnitt 4.3).

Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Celecoxib abgesetzt werden.

Allgemein

Celecoxib kann Fieber und andere Zeichen einer Entzündung maskieren.

Unter Begleittherapie mit Warfarin wurden schwerwiegende Blutungen beobachtet. Daher soll Celecoxib bei Kombination mit Warfarin und anderen oralen Antikoagulanzen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Celecoxib Heumann enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Celecoxib Heumann nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Antikoagulanzen

Bei Patienten, die gleichzeitig Warfarin oder andere orale Antikoagulanzen einnehmen, soll die Blutgerinnung überwacht werden – insbesondere in den ersten Tagen nach Behandlungsbeginn oder nach einer Dosisänderung von Celecoxib, da bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen besteht. Bei Patienten, die orale Antikoagulanzen erhalten, sollte daher engmaschig die Thromboplastinzeit (INR) kontrolliert werden, vor allem in den ersten Tagen nach Behandlungsbeginn oder nach einer Änderung der Celecoxib-Dosis (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 Diuretika und Antihypertensiva verringern. Wie bei NSAR kann auch bei Celecoxib in Kombination mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Antagonisten das Risiko einer, normalerweise reversiblen, akuten Niereninsuffizienz bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten, Patienten unter Diuretikatherapie oder ältere Patienten) erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4). Deshalb sollte eine solche Kombination besonders bei älteren Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten angemessen hydratisiert sein, und eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn der Begleittherapie und anschließend in periodischen Abständen sollte erwogen werden.

In einer 28-tägigen klinischen Studie bei mit Lisinopril behandelten Patienten mit Stadium-I- und -II-Hypertonie führte die Gabe von zweimal 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 zweimal täg-

lich 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 Armmanchette oder Erhöhung des mittels einmaliger Messung mit Armmanchette 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

Es wird vermutet, dass die gleichzeitige Anwendung von NSAR und Ciclosporin oder Tacrolimus die nephrotoxische Wirkung von Ciclosporin und Tacrolimus verstärkt. Die Nierenfunktion soll überwacht werden, wenn Celecoxib mit einem dieser Arzneimittel kombiniert wird.

Acetylsalicylsäure

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkungen von Celecoxib auf andere Arzneimittel

CYP-Hemmung

Celecoxib ist ein CYP2D6-Inhibitor. Unter Celecoxib-Behandlung stiegen die Plasmaspiegel des CYP2D6-Substrats Dextromethorphan um 136 % an. 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 [SSRI]), Neuroleptika, Antiarrhythmika usw. Es ist möglich, dass die Dosis von individuell eingestellten CYP2D6-Substraten bei Beginn der Behandlung mit Celecoxib reduziert bzw. nach Ende der Behandlung mit Celecoxib erhöht werden muss.

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.

Orale Kontrazeptiva

In einer Studie zur Erfassung von 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 (CYP2C9-Substrat) oder Glibenclamid.

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

Lithium

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

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Celecoxib

Schlechte CYP2C9-Metabolisierer

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

CYP2C9-Inhibitoren und -Induktoren

Da Celecoxib überwiegend über CYP2C9 metabolisiert wird, soll bei Patienten, die Fluconazol erhalten, die Hälfte der empfohlenen Celecoxib-Dosis angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 200 mg Celecoxib und einmal täglich 200 mg Fluconazol, einem wirksamen CYP2C9-Inhibitor, führte zu einem Anstieg der C_{max} von Celecoxib um 60 % und der AUC um 130 %. Eine gleichzeitige Anwendung mit CYP2C9-Induktoren wie beispielsweise Rifampicin, Carbamazepin und Barbituraten kann die Plasmaspiegel von Celecoxib reduzieren.

Ketoconazol und Antazida

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

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In Studien an Tieren (Ratten und Kaninchen) wurde Reproduktionstoxizität – einschließlich Missbildungen – beobachtet (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3). Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann sich nachteilig auf eine Schwangerschaft auswirken. Daten aus epidemiologischen Studien deuten auf ein erhöhtes Risiko von Spontanaborten nach Anwendung von Prostaglandinsynthesehemmern in der Frühphase der Schwangerschaft hin. Das mögliche Risiko

beim Menschen während der Schwangerschaft ist nicht bekannt, kann aber nicht ausgeschlossen werden. Celecoxib kann wie andere Prostaglandinsynthese-Hemmer eine Hemmung der Wehentätigkeit und einen vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus während des letzten Trimenons verursachen. Celecoxib ist in der Schwangerschaft und bei Frauen, die schwanger werden können, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Wenn eine Frau während der Behandlung schwanger wird, muss Celecoxib abgesetzt werden.

Stillzeit

Untersuchungen an Ratten zeigten, dass Celecoxib in Konzentrationen, die dem Plasmaspiegel entsprechen, in die Muttermilch übergeht. Bei 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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 auf Seite 4 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 nichtselektiven NSAR-Vergleichspräparaten wurden ungefähr 7.400 Rheumapatienten 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- und PreSAP-Studie; siehe Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften: Kardiovaskuläre

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

Systemorganklasse	Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:					
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sinusitis, Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	Leukopenie, Thrombozytopenie	Panzytopenie ⁴	
Erkrankungen des Immunsystems		Verschlechterung einer Allergie (Überempfindlichkeit)			Anaphylaktischer Schock ⁴ , Anaphylaxie ⁴ (anaphylaktische Reaktion)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperkaliämie			
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Angstzustände, Depression, Müdigkeit	Verwirrtheit (Verwirrheitszustände), Halluzinationen ⁴		
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, erhöhter Muskeltonus, Kopfschmerzen ⁴	Zerebraler Infarkt ¹ , Parästhesie, Somnolenz	Ataxie, Veränderungen der Geschmacksempfindung	Intrakranielle Blutung mit letalem Ausgang ⁴ , aseptische Meningitis ⁴ , Verschlechterung einer Epilepsie ⁴ , Ageusie ⁴ , Anosmie ⁴	
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen, Konjunktivitis ⁴	okuläre Blutung ⁴	Verschluss einer Netzhautarterie ⁴ , Verschluss einer Netzhautvene ⁴	
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths			Tinnitus, Hyperakusis ¹			
Herzerkrankungen		Myokardinfarkt ¹	Herzinsuffizienz, Herzrasen, Tachykardie	Arrhythmie ⁴		
Gefäßerkrankungen	Hypertonie ¹ (einschließlich einer Verschlechterung einer Hypertonie)			Lungenembolie ⁴ , Hitzegefühl ⁴	Vaskulitis ⁴	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Pharyngitis, Rhinitis, Hustenanfall (Husten), Dyspnoe ¹	Bronchospasmus ⁴			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit ⁴ , Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Flatulenz, Erbrechen ¹ , Dysphagie ¹	Obstipation, Gastritis, Stomatitis, Verschlechterung einer gastrointestinalen Entzündung, Aufstoßen	Gastrointestinale Blutungen ⁴ , Zwölffingerdarm-, Magen-, Ösophagus-Dünndarm- und Dickdarmulzera, Darmperforation, Ösophagitis, Melaena, Pankreatitis, Auftreten oder Verschlechterung einer Kolitis ⁴		

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 1

	Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:					
Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberfunktionsstörung, erhöhte Leberenzymwerte (einschl. Erhöhung von SGOT und SGPT)	Hepatitis ⁴	Leberversagen ⁴ (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang oder mit einer Lebertransplantation als Folge), fulminante Hepatitis ⁴ (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang), Lebernekrose ⁴ , Cholestase ⁴ , cholestatische Hepatitis ⁴ , Ikterus ⁴	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Pruritus (einschl. generalisierter Pruritus)	Urtikaria, Ekchymosen ⁴	Angioödem ⁴ , Alopezie, Photosensitivität	Exfoliative Dermatitis ⁴ , Erythema multiforme ⁴ , Stevens-Johnson-Syndrom ⁴ , toxische epidermale Nekrolyse ⁴ , arzneimittelbedingter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) oder Hypersensitivitätssyndrom ⁴ , akute generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP) ⁴ , bullöse Eruption ⁴ (bullöse Dermatitis)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie ⁴	Beinkrämpfe		Myositis ⁴	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Erhöhte Kreatininwerte, erhöhter Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN)	Akute Niereninsuffizienz ⁴ , Hyponatriämie ⁴	Interstitielle Nephritis ⁴ , nephrotisches Syndrom ⁴ , Minimal-Change Glomerulonephritis ⁴	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Menstruationsstörungen ⁴		Verminderte Fertilität bei Frauen ³
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Grippeähnliche Symptome (grippeähnliche Erkrankung), periphere Ödeme/Flüssigkeitsretention	Gesichtsödem, Thoraxschmerz ⁴			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Unbeabsichtigte Verletzungen (Verletzungen)				

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. Daher war eine Häufigkeitsabfrage für diese Nebenwirkung in der Studiendatenbank nicht sinnvoll.

⁴) Häufigkeitsangaben beruhen auf einer kumulativen Meta-Analyse mit gemeinsamer Auswertung von klinischen Studien mit Exposition (Anwendung) bei insgesamt 38.102 Patienten.

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 Mil-

lionen Patienten mit Celecoxib behandelt wurden (mit verschiedenen Dosen, unterschiedlicher Behandlungsdauer und verschiedenen Indikationen). Auch wenn diese als Nebenwirkungen aus der Beobachtung nach Markteinführung beschrieben wurden, wurde die Häufigkeit

unter Berücksichtigung der Studiendaten schätzungsweise bestimmt. Die angegebenen Häufigkeiten basieren auf einer kumulativen Meta-Analyse mit gepoolter Auswertung von Studien, die eine Exposition (Anwendung) bei insgesamt 38.102 Patienten umfassten.

Nach den bereits bewerteten endgültigen Daten aus der APC- und der PreSAP-Studie bei 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 1.000 Patienten (gelegentlich) höher. Für alle Schlaganfälle insgesamt zeigte sich unter Celecoxib keine Erhöhung im Vergleich zu Placebo.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Überdosierung vor. Gesunden Freiwilligen wurden Einzeldosen bis zu 1.200 mg Celecoxib und Mehrfachdosen von bis zu zweimal täglich 1.200 mg Celecoxib über 9 Tage verabreicht. Dabei wurden keine klinisch signifikanten Nebenwirkungen beobachtet. Im Falle einer möglichen Überdosierung sollen geeignete unterstützende Therapiemaßnahmen eingeleitet werden, z. B. Entfernen des Mageninhalts, ärztliche Überwachung in einem Krankenhaus und, falls erforderlich, Durchführung einer symptomatischen Behandlung. Aufgrund der hohen Proteinbindung von Celecoxib ist die Dialyse vermutlich keine geeignete Methode zur Entfernung des Arzneimittels.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Celecoxib ist ein oraler und innerhalb des klinischen Dosierungsbereichs (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 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 die 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 chemische Ähnlichkeiten mit anderen Nicht-Arylamin-Sulfonamiden (z. B. Thiaziden, 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 3fache 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 aktivierter Arthrose, rheumatoider Arthritis und Spondylitis ankylosans belegen. Celecoxib wurde bei ungefähr 4.200 Patienten im Rahmen von kontrollierten (mit einer Placebo- und/oder Kontrollgruppe), bis zu 12 Wochen dauernden Studien zur Behandlung von Entzündungen und Schmerzen bei aktivierter Arthrose des Knies und der Hüfte untersucht. Darüber hinaus wurde es bei der Behandlung von Entzündungen und Schmerzen bei rheumatoider Arthritis bei ungefähr 2.100 Patienten im Rahmen von kontrollierten, 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 Kontrollgruppe) untersucht. In diesen klinischen Studien zeigte Celecoxib in Dosen von 100 mg zweimal täglich, 200 mg einmal täglich, 200 mg zweimal täglich und 400 mg einmal täglich eine signifikante Besserung von Schmerzen, allgemeiner Krankheitsaktivität und Funktionsfähigkeit bei Spondylitis ankylosans.

Fünf randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudien mit einer geplanten Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts wurden durchgeführt, an denen ca. 4.500 Patienten, die keine Ulzera hatten, teilgenommen haben (Celecoxib-Dosen von zweimal täglich 50 mg bis 400 mg). In 12-wöchigen Endoskopiестudien ergab sich mit Celecoxib (100 bis 800 mg pro Tag) ein signifikant geringeres Risiko für gastroduodenale Ulzera als mit Naproxen (1.000 mg pro Tag) und Ibuprofen (2.400 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 5.800 Patienten mit aktivierten Arthrosen und 2.200 Patienten mit rheumatoider Arthritis 400 mg Celecoxib zweimal täglich (das 4- bzw. 2fache der empfohlenen Dosis bei aktivierter Arthrose bzw. rheumatoider Arthritis), 800 mg Ibuprofen dreimal täglich oder 75 mg Diclofenac zweimal täglich (jeweils die therapeutische Dosis). 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 %-Konfidenzintervall: 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 %-Konfidenzintervall: 0,45 bis 0,97), jedoch nicht zwischen Celecoxib und Diclofenac. Bei Patienten, die gleichzeitig Celecoxib und Acetylsalicylsäure in niedriger Dosis einnahmen, zeigten sich um das 4fache 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 %-Konfidenzintervall: 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, die Acetylsalicylsäure anwendeten, waren ausgeschlossen) waren die Prozentsätze der Patienten mit einer Abnahme des Hämoglobins (≥ 2 g/dl) und/oder des Hämokrits (≥ 10 %) mit definiertem

oder vermutetem gastrointestinalen Ursprung unter den mit Celecoxib 200 mg zweimal täglich behandelten Patienten ($n = 2.238$) niedriger als bei den Patienten ($n = 2.246$), 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 bis 5 pro Gruppe).

Kardiovaskuläre Sicherheit – Langzeitstudien bei Patienten mit sporadischen adenomatösen Polypen

Es wurden zwei Studien mit Celecoxib bei Patienten mit sporadischen adenomatösen Polypen durchgeführt, 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 (bewertet) im Vergleich zu Placebo. In der PreSAP-Studie zeigte sich kein statistisch 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 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 Kumulativraten 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-Dosen 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 Kumulativraten 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 (bewertet) 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 (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 Patienten) und unter Placebo 1,2 % (13 von 1.070 Personen).

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 um ungefähr 1 Stunde.

Verteilung

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

Biotransformation

Der Celecoxib-Metabolismus wird hauptsächlich durch das Cytochrom P450C9 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 P450C9 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 AUC_{0-24} von Celecoxib jeweils etwa das 4fache und das 7fache der anderen Genotypen. In drei unterschiedlichen Einzeldosisstudien bei insgesamt 5 als CYP2C9*3/*3 typisierten Personen erhöhte sich die AUC_{0-24} der Einzeldosis im Vergleich zu den Normalmetabolisierern um etwa das 3fache. Die Häufigkeit des homozygoten Genotyps *3/*3 liegt bei unterschiedlichen ethnischen Gruppen vermutlich zwischen 0,3 und 1,0 %.

Patienten, die aus der Vorgeschichte/aufgrund früherer Erfahrungen mit anderen CYP2C9-Substraten bekanntermaßen oder vermutlich schlechte CYP2C9-Metabolisierer sind, sollte Celecoxib nur mit Vorsicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Zwischen älteren Afroamerikanern 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 Personen 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 Funktions-

einschränkungen korrelierte am ehesten mit deren Albuminwerten. Die Behandlung von Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen (Serumalbumin: 25 bis 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. 10fache. 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

Standarduntersuchungen zur embryofetalen Toxizität ergaben ein dosisabhängiges Auftreten von Zwerchfellhernien bei Rattenföten und von kardiovaskulären Missbildungen bei Kaninchenföten bei einer systemischen Exposition für den freien Wirkstoff, die ungefähr 5fach (Ratte) und 3fach (Kaninchen) höher als diejenige war, die bei der höchsten empfohlenen Tagesdosis für den Menschen (400 mg) erreicht wurde. Zwerchfellhernien wurden auch bei einer Studie zur peri- und postnatalen Toxizität bei Ratten beobachtet, die eine Exposition während der organogenetischen Periode einschloss. Bei dieser Studie wies die niedrigste systemische Exposition, bei der diese Anomalie bei einem Tier auftrat, einen geschätzten Sicherheitsabstand relativ zu der höchsten empfohlenen Tagesdosis beim Menschen von ca. 3 auf.

Bei Tieren führte die Verabreichung von Celecoxib während der frühen Embryonalentwicklung zu Prä- und Postimplantationsverlusten. Diese Effekte sind als Folge der Prostaglandinsynthese-Hemmung zu erwarten.

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

Standarduntersuchungen zur Genotoxizität oder Karzinogenität ergaben keinen Hinweis auf spezielle Risiken für den Menschen, die über die bereits in anderen Kapiteln der Fachinformation genannten Risiken hinausgehen. In einer 2-jährigen Toxizitätsstudie wurde bei männlichen Ratten mit

hohen Dosen eine Zunahme von nicht-adrenalen Thrombosen beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Lactose-Monohydrat
Hyprolose
Crospovidon Typ A
Povidon K 29/32
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Kapselhülle

Titandioxid (E 171)
Gelatine
Natriumdodecylsulfat

Drucktinte

Schellack
Propylenglycol
Konzentrierte Ammoniak-Lösung
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)
(Celecoxib Heumann 100 mg)
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)
(Celecoxib Heumann 200 mg)

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

Transparente Blisterpackungen aus PVC/PVdC//Aluminium

Packungsgrößen:

Celecoxib Heumann 100 mg: 20, 30, 40, 50, 60, 100 Hartkapseln
Celecoxib Heumann 200 mg: 10, 20, 30, 50, 100 Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassungen

HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667
E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb:

Heunet Pharma GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummern

Celecoxib Heumann 100 mg: 92342.00.00
Celecoxib Heumann 200 mg: 92343.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen

16. September 2015

10. Stand der Information

11/2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt