Celecoxib-ratiopharm 100 mg/200 mg Hartkapseln

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Celecoxib-ratiopharm 100 mg Hartkapseln
Celecoxib-ratiopharm 200 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Celecoxib-ratiopharm 100 mg Hartkapseln:
Jede Kapsel enthält 100 mg Celecoxib.

Celecoxib-ratiopharm 200 mg Hartkapseln:
Jede Kapsel enthält 200 mg Celecoxib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Celecoxib-ratiopharm 100 mg Hartkapseln:
Jede Kapsel enthält 23 mg Lactose (als Monohydrat).

Celecoxib-ratiopharm 200 mg Hartkapseln:
Jede Kapsel enthält 46 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel)

Celecoxib-ratiopharm 100 mg Hartkapseln
Gelatinehartkapsel der Größe 2 mit weißem, opakem Oberteil mit blauem Ring und weißem, opakem Unterteil, mit rückseitigem Druck „100“ auf dem blauen Ring.

Celecoxib-ratiopharm 200 mg Hartkapseln
Gelatinehartkapsel der Größe 2 mit weißem, opakem Oberteil mit gelbem Ring und weißem, opakem Unterteil, mit rückseitigem Druck „200“ auf dem gelben Ring.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Celecoxib-ratiopharm wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von Symptomen bei Osteoarthrose, rheumatoider Arthritis und Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Osteoarthrose
Die empfohlene Tagesdosis beträgt 200 mg als Einmalgabe oder in 2 Einzeldosen. Bei einigen Patienten mit unzureichender Wirksamkeit kann eine Dosis von 200 mg zweimal täglich die Wirkung steigern. Falls sich nach Dosiserhöhung innerhalb von 2 Wochen keine Verbesserung der Wirksamkeit zeigt, sollten andere therapeutische Möglichkeiten in Erwägung gezogen werden.

Rheumatoide Arthritis
Die empfohlene Initialdosis beträgt 200 mg täglich, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen. Die Dosis kann bei Bedarf auf 200 mg zweimal täglich erhöht werden. Falls sich nach Dosiserhöhung innerhalb von 2 Wochen keine Verbesserung der Wirksamkeit zeigt, sollten andere therapeutische Möglichkeiten in Erwägung gezogen werden.

Spondylitis ankylosans
Die empfohlene Tagesdosis beträgt 200 mg als Einmalgabe oder in 2 Einzeldosen. Bei wenigen Patienten mit unzureichender Wirksamkeit kann eine Dosis von 400 mg einmal täglich oder aufgeteilt in 2 Einzeldosen die Wirksamkeit steigern. Falls sich nach Dosiserhöhung innerhalb von 2 Wochen keine Verbesserung der Wirksamkeit zeigt, sollten andere therapeutische Möglichkeiten in Erwägung gezogen werden.

Für alle Anwendungsgebiete beträgt die empfohlene Tageshöchstdosis 400 mg.

Celecoxib kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Wie bei jüngeren Erwachsenen 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).

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

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

Schlechte 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 sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Celecoxib ist für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht angezeigt.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

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

Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide.

Aktive peptische Ulzera oder gastrointestinale (GI-)Blutungen.

Patienten, die nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) einschließlich COX-2-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-Score ≥ 10).

Geschätzte Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.

Entzündliche Darmerkrankungen.

Herzinsuffizienz (NYHA II bis IV).

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gastrointestinale (GI-)Wirkungen

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

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

Gleichzeitige Anwendung anderer NSAR

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

Kardiovaskuläre Wirkungen

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

Da das kardiovaskuläre Risiko von Celecoxib mit Dosis und Dauer der Exposition ansteigen kann, sollten die kürzest mögliche Behandlungsdauer und die niedrigste wirksame Tagesdosis verabreicht werden. Bei Langzeitanwendung wurden NSAR, einschließlich selektiver 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. Der Bedarf des Patienten nach Linderung von Symptomen sowie das Ansprechen auf die Therapie sollten regelmäßig überprüft werden, insbesondere bei Patienten mit Osteoarthrose (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

Unter Celecoxib wurden Flüssigkeitsretention und Ödembildung beobachtet. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, linksventrikulärer Dysfunktion oder Hypertonie und Ödemen jeglicher Ursache in der Vorgeschichte soll 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

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

Hepatische und renale Wirkungen

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

NSAR, einschließlich Celecoxib, können eine Nierentoxizität auslösen. In klinischen Studien wurden unter Celecoxib ähnliche renale Effekte wie unter den NSAR-Vergleichspräparaten beobachtet. Das höchste Risiko für das Auftreten einer Nierentoxizität besteht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Herzinsuffizienz, Leberinsuffizienz, bei Patienten unter einer Therapie mit Diuretika, mit Hemmern des Angiotensin-konvertierenden

Enzyms (ACE-Hemmern) oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sowie bei älteren Menschen (siehe Abschnitt 4.5). Diese Patienten müssen unter der Behandlung mit Celecoxib sorgfältig überwacht werden.

Unter der 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 die Zeit bis zum Auftreten der Reaktionen dokumentiert werden konnte, entwickelten sich die meisten schwerwiegenden hepatischen Nebenwirkungen innerhalb eines Monats nach Beginn der Behandlung mit Celecoxib (siehe Abschnitt 4.8).

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

CYP-2D6-Hemmung

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

Schlechte CYP-2C9-Metabolisierer

Patienten, die bekanntermaßen ein CYP-2C9-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). Ein fixes Arzneimittelexanthem (FDE), das auch in einer schwereren Verlaufsform als generalisiertes bullöses fixes Arzneimittelexanthem (GBFDE) auftreten kann, wurde ebenfalls im Zusammenhang mit der Anwendung von Celecoxib 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 arzneimittelbedingten Hautauschlags mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS] oder Hypersensitivitätssyndrom) wurden bei Patienten berichtet, die Celecoxib erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit bekannter Allergie gegen Sulfonamide oder andere Arzneimittel könnte ein höheres Risiko für schwerwiegende Hautreaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen bestehen (siehe Abschnitt 4.3). Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Celecoxib abgesetzt werden.

Allgemein

Celecoxib kann Fieber und andere Zeichen einer Entzündung maskieren.

Anwendung zusammen mit oralen Antikoagulanzien

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

Sonstige Bestandteile

Lactose

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

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Antikoagulanzien
Bei Patienten, die gleichzeitig Warfarin oder andere orale Antikoagulanzien 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 Antikoagulanzien 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 antihypertensiven Arzneimitteln einschließlich ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Antagonisten, Diuretika und Betablockern verringern. Wie bei NSAR kann auch bei Celecoxib in Kombination mit ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Antagonisten und/oder Diuretika das Risiko einer, üblicherweise reversiblen, akuten Niereninsuffizienz bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten, Patienten unter Diuretikatherapie oder ältere Patienten) erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4). Deshalb sollte eine solche Kombination besonders bei älteren Patienten nur mit Vorsicht verabreicht 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 systolischen oder diastolischen Blutdrucks am Tage. 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 Armmanschette oder Erhöhung des mittels einmaliger Messung mit Armmanschette gemessenen diastolischen Blutdrucks um > 10 % gegenüber dem Ausgangswert) im Vergleich zu 27 % der mit Placebo behandelten Patienten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

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

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkungen von Celecoxib auf andere Arzneimittel

CYP-2D6-Hemmung
Celecoxib ist ein CYP-2D6-Inhibitor. Die Plasmaspiegel von Arzneimitteln, die Substrate dieses Enzyms sind, können bei gleichzeitiger Gabe von Celecoxib erhöht sein. Arzneimittel, die über CYP 2D6 metabolisiert werden, sind u. a. Antidepressiva (trizyklische und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer [SSRIs]), Neuroleptika, Antiarrhythmika usw. Es ist möglich, dass die Dosis von individuell eingestellten CYP-2D6-Substraten bei Beginn der Behandlung mit Celecoxib reduziert bzw. nach Ende der Behandlung mit Celecoxib erhöht werden muss.

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

CYP-2C19-Hemmung
In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Celecoxib den über 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.

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 Dosis). Dennoch sollte bei gleichzeitiger Verabreichung dieser beiden Arzneimittel eine angemessene Überwachung hinsichtlich der Toxizität von Methotrexat erwogen 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 C_{max} von Lithium um 16 % und der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) um 18 %. Deshalb sollen Patienten, die mit Lithium behandelt werden, engmaschig überwacht werden, wenn die Behandlung mit Celecoxib begonnen oder beendet wird.

Orale Kontrazeptiva

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

Glibenclamid/Tolbutamid

Celecoxib zeigt keine klinisch relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Tolbutamid (CYP-2C9-Substrat) oder Glibenclamid.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Celecoxib

Schlechte CYP-2C9-Metabolisierer

Bei Personen, die schlechte CYP-2C9-Metabolisierer sind und eine erhöhte systemische Aufnahme von Celecoxib zeigen, kann die gleichzeitige Behandlung mit CYP-2C9-Inhibitoren wie beispielsweise Fluconazol zu einem weiteren Anstieg der Celecoxib-Aufnahme führen. Solche Kombinationen sollten bei Personen 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, 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 CYP-2C9-Inhibitor, führte zu einem Anstieg der C_{max} von Celecoxib um 60 % und der AUC um 130 %. Eine gleichzeitige Anwendung mit CYP-2C9-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. Ein mögliches Risiko beim Menschen während der Schwangerschaft ist nicht bekannt, kann aber nicht ausgeschlossen werden. Celecoxib kann eine Hemmung der Wehentätigkeit und einen vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus während des letzten Trimenons verursachen.

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 nach Absetzen der Behandlung reversibel.

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Celecoxib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen sich unter der Behandlung mit Celecoxib ein Schwindelgefühl, Vertigo oder Somnolenz einstellt, sollen 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 Osteoarthrose 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 Osteoarthrose und rheumatoider Arthritis.
- Nebenwirkungen, die in Langzeitstudien zur Prävention von Polypen mit einer Behandlungsdauer von bis zu 3 Jahren mit einer täglichen Dosis von 400 mg Celecoxib häufiger als unter Placebo berichtet wurden (APC-Studie [*Adenoma Prevention with Celecoxib*] und PreSAP-Studie [*Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps*], siehe Abschnitt 5.1, „Kardiovaskuläre Sicherheit – Langzeitstudien mit Patienten mit sporadischen adenomatösen Polypen“).
- Nebenwirkungen aus der Beobachtung nach Markteinführung, also aus Spontanberichten während eines Zeitraums, in dem schätzungsweise mehr als 70 Millionen Patienten mit Celecoxib behandelt wurden (mit verschiedenen Dosen, unterschiedlicher Behandlungsdauer und verschiedenen Indikationen). Obwohl diese aus Berichten nach Markteinführung stammen, wurden Studiendaten zur Abschätzung der Häufigkeit herangezogen. Die Häufigkeiten basieren auf einer kumulativen Meta-Analyse gepoolter Studien, die 38.102 Patienten repräsentieren.

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

Systemorgan-klassen	**Sehr häufig** (≥ 1/10)	**Häufig** (≥ 1/100, < 1/10)	**Gelegentlich** (≥ 1/1.000, < 1/100)	**Selten** (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	**Sehr selten** (< 1/10.000)	**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sinusitis, Infektion der oberen Atemwege, Pharyngitis, Harnwegsinfektion				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	Leukopenie, Thrombozytopenie	Panzytopenie[4]	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit			Anaphylaktischer Schock[4], anaphylaktische Reaktion[4]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperkaliämie			
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Angst, Depression,	Verwirrtheitszustand,		

			Ermüdung	Halluzinationen[4]		
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl, erhöhter Muskeltonus, Kopfschmerzen[4]	Hirninfarkt[1], Parästhesie, Somnolenz	Ataxie, Dysgeusie	Intrakranielle Blutung (einschl. intrakranieller Blutung mit tödlichem Ausgang)[4], aseptische Meningitis[4], Epilepsie (einschl. Verschlechterung einer Epilepsie)[4], Ageusie[4], Anosmie[4]	
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen, Konjunktivitis[4]	Augenblutung[4]	Verschluss einer Netzhautarterie[4], Verschluss einer Netzhautvene[4]	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus, Hypakusis[1]			
Herzerkrankungen		Myokardinfarkt[1]	Herzinsuffizienz, Palpitationen, Tachykardie	Arrhythmie[4]		
Gefäßerkrankungen	Hypertonie[1] (einschließlich Verschlechterung einer Hypertonie)			Lungenembolie[4], Flush[4]	Vaskulitis[4]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Rhinitis, Husten, Dyspnoe[1]	Bronchospasmus[4]	Pneumonitis[4]		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit[4], Abdominalschmerz, Diarrhö, Dyspepsie, Flatulenz, Erbrechen[1], Dysphagie[1]	Obstipation, Gastritis, Stomatitis, gastrointestinale Entzündung (einschl. Verschlechterung einer gastrointestinalen Entzündung), Aufstoßen	Gastrointestinale Blutungen[4], Ulkus duodeni, Magengeschwür, Ösophagusulkus, Darmulkus, Dickdarmulkus, Darmperforation, Ösophagitis, Meläna, Pankreatitis, Kolitis[4]		
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberfunktion anomal, Leberenzym erhöht (einschl. Erhöhung von SGOT und SGPT)	Hepatitis[4]	Leberversagen[4] (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang oder mit einer Lebertransplantation als Folge), Hepatitis fulminant verlaufend[4] (in einigen Fällen	

					mit tödlichem Ausgang), Lebernekrose[4], Cholestase[4], cholestatische Hepatitis[4], Ikterus[4]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag, Pruritus (einschließlich generalisiertem Pruritus)	Urtikaria, Ekchymosen[4]	Angioödem[4], Alopezie, Lichtempfindlichkeit	exfoliative Dermatitis[4], Erythema multiforme[4], Stevens-Johnson-Syndrom[4], toxisch-epidermale Nekrolyse[4], Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)[4], akut generalisierendes pustulöses Exanthem (AGEP)[4], bullöse Dermatitis[4]	Generalisiertes bullöses fixes Arzneimittelexanthem (GBFDE), fixes Arzneimittelexanthem (FDE)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie[4]	Muskelspasmen (Beinkrämpfe)		Myositis[4]	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Kreatinin im Blut erhöht, Blutharnstoff erhöht	akutes Nierenversagen[4], Hyponatriämie[4]	tubulo-interstitielle Nephritis[4], nephrotisches Syndrom[4], Glomerulonephritis, minimale Läsion[4]	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Menstruationsstörungen[4]		Unfruchtbarkeit der Frau (erniedrigte weibliche Fertilität)[3]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Grippeähnliche Erkrankung, periphere Ödeme/ Flüssigkeitsretention	Gesichtsödem, Brustkorbschmerz[4]			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Verletzung (versehentliche Verletzung)				

SGOT – Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

SGPT – Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase

[1] Nebenwirkungen, die in Studien zur Prävention von Polypen auftraten. In 2 klinischen Studien erhielten die Teilnehmer 400 mg Celecoxib täglich über eine Dauer von bis zu 3 Jahren (APC- und PreSAP-Studie). Aus den Studien zur Prävention von Polypen sind in dieser Tabelle nur diejenigen Nebenwirkungen aufgeführt, die zuvor bereits im Rahmen der Beobachtung nach Markteinführung erfasst wurden oder die häufiger auftraten als in den Arthritis-Studien.

[2] Die folgenden zuvor unbekannten Nebenwirkungen traten darüber hinaus in den Studien zur Prävention von Polypen auf, dabei erhielten die Teilnehmer in 2 klinischen Studien über eine Dauer von bis zu 3 Jahren 400 mg Celecoxib täglich (APC- und PreSAP-Studie):

Häufig: Angina pectoris, Reizkolon-Syndrom, Nephrolithiasis, Kreatinin im Blut erhöht, gutartige Prostatahyperplasie, Gewichtszunahme. **Gelegentlich:** Helicobacter-Infektion, Herpes zoster, Erysipel, Bronchopneumonie, Labyrinthitis, Zahnfleischinfektion, Lipom, Mouches volantes, Bindehautblutung, tiefe Venenthrombose, Dysphonie, Hämorrhoidalblutung, häufiger Stuhlgang, Mundulzeration, allergische Dermatitis, Ganglion, Nykturie, vaginale Blutung, schmerzempfindliche Brust, Fraktur einer unteren Extremität, Natrium im Blut erhöht.

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

[4] Die Häufigkeiten basieren auf einer kumulativen Meta-Analyse gepoolter Studien, die 38 102 Patienten repräsentieren.

Nach den bereits bewerteten endgültigen Daten aus der APC- und der PreSAP-Studie an Patienten, die bis zu 3 Jahre mit 400 mg Celecoxib täglich behandelt wurden (gepoolte Daten aus beiden Studien, siehe Abschnitt 5.1 zu den Ergebnissen aus den einzelnen Studien), war die Rate der Herzinfarkte im Vergleich zu Placebo um 7,6 Ereignisse pro 1.000 Patienten (gelegentlich) höher. Für alle Schlaganfälle insgesamt zeigte sich unter Celecoxib keine Erhöhung im Vergleich zu Placebo.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Überdosierung vor. 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 eines Verdachts auf 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: Antiphlogistika und Antirheumatika, nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Coxibe, ATC-Code: M01AH01

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Der Unterschied in der thrombozytenhemmenden Aktivität zwischen einigen COX-1-hemmenden NSAR und selektiven COX-2-Hemmern könnte bei Patienten mit einem Risiko für thromboembolische Ereignisse von klinischer Signifikanz sein. COX-2-Hemmer reduzieren die Bildung von systemischem (und damit möglicherweise auch endothelialem) Prostacyclin, ohne das Thromboxan der Plättchen zu beeinflussen.

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

Eine dosisabhängige Wirkung auf die Bildung von TxB_2 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 Osteoarthrose, 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 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 Verabreichung 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 50 mg bis 400 mg zweimal täglich). In 12-wöchigen Endoskopiestudien 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 Osteoarthrose und 2.200 Patienten mit rheumatoider Arthritis 400 mg Celecoxib zweimal täglich (das 4- bzw. 2-Fache der empfohlenen Dosis bei Osteoarthrose 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-%-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), jedoch 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 Acetylsalicylsäure [ASS] waren ausgeschlossen) waren die Prozentsätze der Patienten mit einer Abnahme des Hämoglobins (≥ 2 g/dl) und/oder des Hämatokrits (≥ 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-Studie (Adenoma Prevention with Celecoxib) und die PreSAP-Studie (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). Bei einem Behandlungszeitraum von 3 Jahren kam es unter Celecoxib in der APC-Studie zu einer dosisabhängig erhöhten Häufigkeit des anerkannten zusammengesetzten Endpunkts aus kardiovaskulären Todesfällen, Herzinfarkt oder Schlaganfall 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 kardiovaskulären Todesfällen, Herzinfarkt oder Schlaganfall unter zweimal täglich 400 mg Celecoxib 3,4 (95-%-KI: 1,4 bis 8,5) und unter zweimal täglich 200 mg Celecoxib 2,8 (95-%-KI: 1,1 bis 7,2). Die kumulativen Raten über 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 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 1,0 % (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 (KV-)Risiko für zweimal täglich 200 mg Celecoxib. Im Vergleich zu Placebo betrug das relative Risiko für einen ähnlich zusammengesetzten Endpunkt (kardiovaskuläre Todesfälle, Herzinfarkt, Schlaganfall) unter zweimal täglich 200 mg Celecoxib 1,14 (95-%-KI: 0,61 bis 2,15). Die Inzidenz für Herzinfarkt betrug unter zweimal täglich 200 mg Celecoxib 1,1 % (8 von 717 Personen) und unter Placebo 1,2 % (13 von 1.070 Personen).

Studie zur prospektiven, randomisierten Bewertung der Sicherheit von Celecoxib gegenüber Ibuprofen oder Naproxen (PRECISION)

Die PRECISION-Studie war eine Doppelblind-Studie zur kardiovaskulären Sicherheit von Patienten mit Osteoarthrose (OA) oder rheumatoider Arthritis (RA) mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Behandlung mit Celecoxib (200 bis 400 mg täglich) verglichen mit Naproxen (750 bis 1.000 mg täglich) und Ibuprofen (1.800 bis 2.400 mg täglich). Der primäre Endpunkt, Antiplatelet Trialists Collaboration (APTC), war ein unabhängig beurteilter kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Todesfall (inklusive hämorrhagischer Tod), nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall. Die Studie war mit einer Power von 80 % zur Beurteilung der Nichtunterlegenheit geplant. Alle Patienten erhielten zusätzlich eine Open-label-Behandlung mit Esomeprazol (20 bis 40 mg) zum Schutz des Magens. Patienten, die niedrig dosierte Acetylsalicylsäure einnahmen, durften die Einnahme fortsetzen. Zu Beginn der Studie nahmen knapp die Hälfte der Teilnehmer Acetylsalicylsäure ein. Sekundäre und tertiäre Endpunkte schlossen kardiovaskuläre, gastrointestinale und renale Ergebnisse ein. Im Durchschnitt wurden folgende Dosen verabreicht: 209 ± 37 mg/Tag Celecoxib, 2 045 ± 246 mg/Tag Ibuprofen bzw. 852 ± 103 mg/Tag Naproxen.

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

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

Tabelle 2: Primäre Analyse des anerkannten kombinierten APTC-Endpunkts

Intent-To-Treat-Analyse (ITT, bis Monat 30)			
	Celecoxib 100-200 mg zweimal täglich	**Ibuprofen 600-800 mg dreimal täglich**	**Naproxen 375-500 mg zweimal täglich**
n	8.072	8.040	7.969
Teilnehmer mit Ereignissen	188 (2,3 %)	218 (2,7 %)	201 (2,5 %)
Paarweiser Vergleich	**Celecoxib vs. Naproxen**	**Celecoxib vs. Ibuprofen**	**Ibuprofen vs. Naproxen**
HR (95-%-KI)	0,93 (0,76; 1,13)	0,86 (0,70; 1,04)	1,08 (0,89, 1,31)
Modifizierte Intent-To-Treat-Analyse (mITT, On-Treatment bis Monat 43)			
	Celecoxib 100-200 mg zweimal täglich	**Ibuprofen 600-800 mg dreimal täglich**	**Naproxen 375-500 mg zweimal täglich**
n	8.030	7.990	7.933

Teilnehmer mit Ereignissen	134 (1,7 %)	155 (1,9 %)	144 (1,8 %)
Paarweiser Vergleich	**Celecoxib vs. Naproxen**	**Celecoxib vs. Ibuprofen**	**Ibuprofen vs. Naproxen**
HR (95-%-KI)	0,90 (0,72; 1,14)	0,81 (0,64; 1,02)	1,12 (0,889; 1,40)

HR - Hazard Ratio

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Bei gesunden erwachsenen Probanden entsprach die systemische Gesamtexposition (AUC) von Celecoxib bei Verabreichung als intakte Kapsel derjenigen bei Verteilen des Kapselinhalts auf Apfelmus. Bei Verabreichung des Kapselinhalts auf Apfelmus kam es zu keinen signifikanten Änderungen von C_{max}, T_{max} oder $T_{½}$.

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 P450 2C9 katalysiert. Drei Metaboliten, die inaktiv als COX-1- oder COX-2-Inhibitoren sind, wurden beim Menschen im Plasma festgestellt: ein primärer Alkohol, die entsprechende Carbonsäure 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 CYP 2C9*3-Polymorphismus sind, verringert.

In einer Pharmakokinetikstudie mit einmal täglich 200 mg Celecoxib bei gesunden Probanden, die entweder als CYP 2C9*1/*1, CYP 2C9*1/*3 oder CYP 2C9*3/*3 typisiert wurden, betrugen bei den als CYP 2C9*3/*3 typisierten Personen am 7. Tag die mediane C_{max} und die AUC_{0-24} von Celecoxib jeweils etwa das 4-Fache und das 7-Fache der anderen Genotypen. In drei unterschiedlichen Einzeldosisstudien bei insgesamt 5 als CYP 2C9*3/*3 typisierten Personen erhöhte sich die AUC_{0-24} der Einzeldosis im Vergleich zu den Normalmetabolisierern um etwa das 3-Fache. Die Häufigkeit des homozygoten Genotyps *3/*3 liegt bei unterschiedlichen ethnischen Gruppen vermutlich zwischen 0,3 und 1,0 %.

Patienten, die aus der Vorgeschichte/aufgrund früherer Erfahrungen mit anderen 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 kaukasischer Herkunft 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 Funktionseinschränkungen 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. 10-Fache. Celecoxib zeigt innerhalb des therapeutischen Dosisbereichs dosis- und zeitunabhängige pharmakokinetische Eigenschaften.
Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 8 bis 12 Stunden. Steady-State-Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 5 Behandlungstagen erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Celecoxib verursachte bei Einnahme oraler Dosen von ≥ 150 mg/kg/Tag (ungefähr das Doppelte der Humanexposition bei 200 mg zweimal täglich, gemessen als AUC_{0-24}) bei der Behandlung von Kaninchen während der Organogenese eine gesteigerte Inzidenz von Ventrikelseptumdefekten, einem seltenen Ereignis, sowie von fetalen Alterationen wie Synostose der Rippen und Synostose und Verformungen der Sternumsegmente. Eine dosisabhängige Zunahme von Diaphragmahernien wurde beobachtet, wenn Ratten Celecoxib in oralen Dosen von ≥ 30 mg/kg/Tag (ungefähr das 6-Fache der Humanexposition bei 200 mg zweimal täglich, basierend auf der AUC_{0-24}) während der Organogenese verabreicht wurde. Diese Effekte sind als Folge der Prostaglandinsynthesehemmung zu erwarten.
Bei Ratten führte die Verabreichung von Celecoxib während der frühen Embryonalentwicklung zu prä- und post-implantären Verlusten und zu einer reduzierten embryo/fetalen Überlebensrate.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Natriumdodecylsulfat
Lactose-Monohydrat
Crospovidon Typ A
Povidon K 30
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Kapselhülle
Gelatine
Titandioxid (E 171)
Natriumdodecylsulfat

Drucktinte (*Celecoxib-ratiopharm 100 mg Hartkapseln*)
Schellack
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)

Drucktinte (*Celecoxib-ratiopharm 200 mg Hartkapseln*)
Schellack
Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

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/Al oder weiße, opake Blisterpackungen aus PVC/Al mit 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 oder 100 Kapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Celecoxib-ratiopharm 100 mg Hartkapseln
7011778.00.00

Celecoxib-ratiopharm 200 mg Hartkapseln
7011779.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Juli 2025

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig