

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 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 Hartkapsel enthält 100 mg Celecoxib.

*Celecoxib ratiopharm 200 mg Hartkapseln*  
Jede Hartkapsel enthält 200 mg Celecoxib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

*Celecoxib ratiopharm 100 mg Hartkapseln*  
Weiße, opake Hartkapseln (Größe 2) mit blauem Aufdruck „100“ auf der Kappe, gefüllt mit weißem bis cremeweißem Pulver.

*Celecoxib ratiopharm 200 mg Hartkapseln*  
Weiße, opake Hartkapseln (Größe 2) mit gelbem Aufdruck „200“ auf der Kappe, gefüllt mit weißem bis cremeweißem Pulver.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Celecoxib ratiopharm wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von Symptomen bei Osteoarthritis (OA), rheumatoider Arthritis (RA) und Spondylitis ankylosans (AS).

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Celecoxib sollte in der niedrigsten wirksamen Tagesdosis über einen möglichst kurzen Zeitraum verabreicht werden, da das kardiovaskuläre (KV)- Risiko einer Celecoxib-Therapie mit der Dosis und der Behandlungsdauer ansteigen kann. Die Therapienotwendigkeit sowie das Ansprechen auf die Therapie sollten regelmäßig überprüft werden, insbesondere bei Patienten mit Osteoarthritis (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.8 und 5.1).

#### *Osteoarthritis*

Die empfohlene Tagesdosis beträgt üblicherweise 200 mg einmal täglich oder aufgeteilt auf zwei Einzeldosen. Bei einigen Patienten mit unzureichender Symptomlinderung kann möglicherweise eine Dosis von 200 mg zweimal täglich die Wirksamkeit steigern. Falls sich innerhalb von zwei Wochen keine

Verbesserung des therapeutischen Nutzens zeigt, sollten andere Behandlungsoptionen in Erwägung gezogen werden.

#### *Rheumatoide Arthritis*

Die empfohlene Initialdosis beträgt 200 mg pro Tag, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen. Später kann die Dosis bei Bedarf auf 200 mg zweimal täglich erhöht werden. Falls sich innerhalb von zwei Wochen keine Verbesserung des therapeutischen Nutzens zeigt, sollten andere Behandlungsoptionen in Erwägung gezogen werden.

#### *Spondylitis ankylosans*

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 200 mg einmal täglich oder aufgeteilt auf zwei Einzeldosen. Bei einigen wenigen Patienten mit unzureichender Symptomlinderung kann möglicherweise eine Dosis von 400 mg (einmal täglich oder aufgeteilt auf zwei Einzeldosen) die Wirksamkeit steigern. Falls sich innerhalb von zwei Wochen keine Verbesserung des therapeutischen Nutzens zeigt, sollten andere Behandlungsoptionen in Erwägung gezogen werden.

Die empfohlene Tageshöchstdosis beträgt für alle Anwendungsgebiete 400 mg.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Wie bei jüngeren Erwachsenen sollte die Initialdosis 200 mg betragen. Später kann die Dosis 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 ist nicht angezeigt für die Anwendung bei Kindern.

##### *Schlechte CYP-2C9-Metabolisierer*

Bei Patienten, die aufgrund ihres Genotyps oder der bisherigen Anamnese/Erfahrung mit anderen CYP-2C9-Substraten bekanntermaßen oder vermutlich schlechte CYP-2C9-Metabolisierer sind, sollte Celecoxib mit Vorsicht angewendet werden, da das Risiko für dosisabhängige Nebenwirkungen erhöht ist. Eine Reduzierung der Dosis auf die Hälfte der niedrigsten empfohlenen Dosis ist zu erwägen (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Die Erfahrungen mit der Anwendung von Celecoxib bei Patienten mit leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörungen sind begrenzt. Daher ist bei der Behandlung solcher Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Celecoxib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Für Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken der Kapseln haben, kann der Inhalt der Celecoxib-Kapsel zu Apfelmus, Reisbrei, Joghurt oder zerdrückter Banane gegeben werden. Hierzu muss der gesamte Inhalt der Kapsel vorsichtig auf einen gestrichenen Teelöffel Apfelmus, Reisbrei, Joghurt oder zerdrückter Banane – alles gekühlt oder zimmerwarm – gegeben werden und sofort zusammen mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide.
- Aktive peptische Ulzera oder gastrointestinale Blutungen.
- Patienten, die nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) einschließlich COX-2-Hemmern mit Asthma, akuter Rhinitis, Nasenpolypen, angioneurotischen Ödemen, Urtikaria oder anderen allergischen Reaktionen reagiert haben.
- In der Schwangerschaft sowie bei gebärfähigen Frauen, außer wenn diese eine sichere Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6). In tierexperimentellen Untersuchungen an zwei Tierspezies verursachte Celecoxib Missbildungen (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3). Das potentielle Risiko für eine Schwangerschaft beim Menschen ist nicht bekannt, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.
- In der Stillzeit (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).
- Schwere Leberfunktionsstörung (Serumalbumin <25 g/l oder Child-Pugh-Score  $\geq 10$ ).
- Geschätzte Kreatinin-Clearance <30 ml/min.
- Entzündliche Darmerkrankungen.
- Dekompensierte Herzinsuffizienz (NYHA II-IV).
- Klinisch gesicherte ischämische Herzerkrankungen, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskuläre Erkrankungen.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Gastrointestinale (GI) Wirkungen

Unter Celecoxib wurden Komplikationen im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt (Perforationen, Ulzera und Blutungen [PUB]) beobachtet, einige verliefen tödlich. Daher ist bei der Behandlung von Patienten mit besonders hohem Risiko für gastrointestinale Komplikationen unter NSAR Vorsicht geboten. Zu dieser Gruppe gehören ältere Patienten, Patienten, die gleichzeitig andere NSAR oder Thrombozytenaggregationshemmer (wie z.B. Acetylsalicylsäure) oder Glukokortikoide anwenden, bei Alkohol konsumierenden Patienten oder bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen wie Ulzera oder GI Blutungen in der Vorgeschichte.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Celecoxib und Acetylsalicylsäure (auch in niedriger Dosierung) steigt das Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen von Celecoxib (Ulzera und andere Komplikationen) weiter an. In klinischen Langzeitstudien konnte kein signifikanter Unterschied in der gastrointestinalen Sicherheit zwischen selektiven COX-2-Hemmern + Acetylsalicylsäure und NSAR + Acetylsalicylsäure nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).

##### Gleichzeitige Anwendung mit NSAR

Die gleichzeitige Anwendung von Celecoxib mit anderen NSAR außer Acetylsalicylsäure ist zu vermeiden.

##### Kardiovaskuläre Wirkungen

In einer placebokontrollierten Langzeitstudie an Patienten mit sporadischen adenomatösen Polypen, die zweimal täglich Celecoxib in einer Dosierung von 200 mg bzw. 400 mg erhielten, wurde im Vergleich zu Placebo eine erhöhte Zahl schwerer kardiovaskulärer (KV) Ereignisse, insbesondere Myokardinfarkt (MI), beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

Celecoxib sollte in der niedrigsten wirksamen Tagesdosis über einen möglichst kurzen Zeitraum verabreicht werden, da das kardiovaskuläre Risiko einer Celecoxib-Therapie mit der Dosis und der Behandlungsdauer ansteigen kann. 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. Die Therapienotwendigkeit sowie das Ansprechen auf die Therapie sollten regelmäßig überprüft werden, Die Therapienotwendigkeit sowie das Ansprechen auf die Therapie sollten regelmäßig überprüft werden, insbesondere bei Patienten mit Osteoarthritis (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.8 und 5.1).

Patienten mit erheblichen Risikofaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) sollten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung mit Celecoxib behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1). Aufgrund der fehlenden thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung sind selektive COX-2-Hemmer kein Ersatz für Acetylsalicylsäure zur Prophylaxe von kardiovaskulären thromboembolischen Erkrankungen. Daher darf eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie nicht abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### Flüssigkeitsretention und Ödeme

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

#### Hypertonie

Wie bei allen NSAR kann auch durch Celecoxib eine Hypertonie oder die Verschlechterung einer bestehenden Hypertonie ausgelöst werden, was in jedem Fall zu einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse beitragen kann. Daher sollte zu Beginn und während der Celecoxib-Therapie der Blutdruck engmaschig überwacht werden.

#### Einfluss auf die Leber- und Nierenfunktion

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 mit Celecoxib wurden ähnliche renale Effekte wie unter NSAR-Vergleichspräparaten beobachtet. Das höchste Risiko für das Auftreten einer Nierentoxizität besteht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Herzinsuffizienz oder Leberinsuffizienz, Patienten unter Behandlung mit Diuretika, Hemmern des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmern), Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sowie bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.5). Diese Patienten müssen während der Celecoxib-Therapie sorgfältig überwacht werden.

Unter der Therapie mit Celecoxib wurden einige Fälle von schwerwiegenden Leberreaktionen beschrieben. Hierbei handelte es sich u. a. um fulminante Hepatitis (manchmal mit letalem Ausgang), Lebernekrose und Leberversagen (manchmal mit letalem Ausgang oder einer Lebertransplantation als Folge). In den Fällen, in denen der Beginn der Reaktionen dokumentiert wurde, entwickelten sich die meisten schwerwiegenden hepatischen Nebenwirkungen innerhalb eines Monats nach Beginn der Celecoxib-Therapie (siehe Abschnitt 4.8).

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

#### CYP2D6-Hemmung

Celecoxib hemmt CYP2D6. Obwohl Celecoxib kein starker Inhibitor dieses Enzyms ist, muss möglicherweise die Dosis von Arzneimitteln, die über CYP2D6 metabolisiert werden und bei denen eine individuelle Dosiseinstellung erforderlich ist, reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Schlechte CYP2C9-Metabolisierer

Bei Patienten, die bekanntermaßen schlechte CYP-2C9-Metabolisierer sind, sollte die Behandlung mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 5.2.).

#### Hautreaktionen und systemische Überempfindlichkeitsreaktionen

In Verbindung mit der Anwendung von Celecoxib wurde sehr selten über schwerwiegende, in einigen Fällen letal verlaufende Hautreaktionen einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und

toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint in einem frühen Therapiestadium zu bestehen, da die Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten.

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie, Angioödem und DRESS (Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) oder Überempfindlichkeitssyndrom) wurden bei Patienten berichtet, die Celecoxib erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit bekannter Allergie gegen Sulfonamide oder andere Arzneimittel besteht möglicherweise ein höheres Risiko für schwerwiegende Hautreaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.3). Bei ersten Anzeichen von Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder anderen Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion ist Celecoxib abzusetzen.

#### Allgemein

Celecoxib kann Fieber und andere Anzeichen einer Entzündung maskieren.

#### Anwendung zusammen mit oralen Antikoagulanzen

Unter Begleittherapie mit Warfarin wurden schwerwiegende Blutungen, einige davon mit tödlichem Ausgang, berichtet. Es wurde über eine verlängerte Prothrombinzeit (INR) unter der Begleittherapie berichtet. Daher sollte diese bei Patienten, welche Warfarin oder andere orale Antikoagulanzen vom Cumarintyp erhalten, streng überwacht werden, insbesondere bei Beginn der Behandlung mit Celecoxib und wenn die Celecoxib-Dosis geändert wird (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von NSAR kann unter Umständen das Blutungsrisiko erhöhen.

Daher soll Celecoxib bei Kombination mit Warfarin oder anderen oralen Antikoagulanzen einschließlich neuartiger Antikoagulanzen (z.B. Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban) mit Vorsicht angewendet werden.

#### Sonstige Bestandteile

##### *Natrium*

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### *Pharmakodynamische Wechselwirkungen*

#### Antikoagulanzen

Bei Patienten, die gleichzeitig Warfarin oder andere Antikoagulanzen einnehmen, soll – insbesondere in den ersten Tagen nach Behandlungsbeginn oder nach einer Dosisänderung von Celecoxib – die Gerinnungsaktivität überwacht werden, da bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen besteht. Daher ist bei Patienten unter oralen Antikoagulanzen vor allem in den ersten Behandlungstagen bzw. nach einer Dosisänderung von Celecoxib die Thromboplastinzeit (INR) engmaschig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.4). Vor allem bei älteren Patienten, die Celecoxib zusammen mit Warfarin erhielten, wurden Blutungsereignisse (manche davon mit letalem Ausgang) in Verbindung mit einer verlängerten Thromboplastinzeit 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 Anwendung einer Kombination von ACE-Hemmern bzw. Angiotensin II-Antagonisten und/oder Diuretika mit NSAR, einschließlich Celecoxib, bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierten, solche unter Behandlung mit Diuretika oder älteren Patienten) das Risiko einer (für gewöhnlich reversiblen) akuten Niereninsuffizienz erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4). Deshalb sollte eine solche Kombination insbesondere bei älteren Patienten mit Vorsicht verabreicht werden. Die Patienten sollen ausreichend hydriert sein und eine Überwachung der Nierenfunktion zu Beginn der Begleittherapie sowie anschließend in regelmäßigen Abständen sollte erwogen werden.

In einer 28-tägigen klinischen Studie an mit Lisinopril behandelten Hypertonie-Patienten im Stadium I und II führte die Gabe von 200 mg Celecoxib zweimal täglich im Vergleich zu Placebo zu keiner klinisch relevanten Erhöhung des mittleren Tageswerts für den systolischen oder diastolischen Blutdruck (ambulante 24-Stunden-Messung). Beim letzten Besuchstermin im Rahmen der Studie zeigten 48 % der mit zweimal täglich 200 mg Celecoxib behandelten Patienten kein Ansprechen auf Lisinopril (definiert als diastolischer Blutdruck von >90 mmHg [Messung mit Armmanschette] oder Anstieg des diastolischen Blutdrucks um >10 % im Vergleich zu Baseline [Messung mit Armmanschette]) gegenüber 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 oder Tacrolimus verstärken. Die Nierenfunktion soll überwacht werden, wenn Celecoxib mit einem dieser Arzneimittel kombiniert wird.

#### Acetylsalicylsäure

Celecoxib kann zusammen mit niedrigdosierter Acetylsalicylsäure verabreicht werden, ist jedoch kein Ersatz für Acetylsalicylsäure als Anwendung zur kardiovaskulären Prophylaxe. In den eingereichten Studien zeigte sich – wie auch bei anderen NSAR – bei gemeinsamer Anwendung von Celecoxib 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*

#### Wirkung von Celecoxib auf andere Arzneimittel

##### *CYP2D6-Hemmung*

Celecoxib hemmt das Enzym CYP2D6. Die Plasmakonzentrationen 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 (Trizyklika und SSRI), Neuroleptika und Antiarrhythmika. Möglicherweise muss die Dosis von individuell eingestellten CYP2D6-Substraten bei Beginn der Celecoxib-Therapie reduziert bzw. nach Ende der Celecoxib-Therapie erhöht werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von zweimal täglich 200 mg Celecoxib führte zu einem 2,6-fachen bzw. 1,5-fachen Anstieg der Plasmakonzentration von Dextromethorphan und Metoprolol (CYP2D6-Substrate). Diese Anstiege gehen auf die gehemmte Metabolisierung von CYP2D6-Substraten durch die Hemmung durch Celecoxib zurück.

##### *CYP2C19-Hemmung*

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Celecoxib in einem gewissen Ausmaß den über CYP2C19 katalysierten Metabolismus hemmen kann. Die klinische Relevanz dieses *in-vitro*-Befundes ist nicht bekannt. Beispiele für Arzneimittel, die über CYP2C19 metabolisiert werden, sind Diazepam, Citalopram und Imipramin.

##### *Methotrexat*

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigte Celecoxib keine statistisch signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik (Plasmaclearance bzw. renale Clearance) von Methotrexat (in bei rheumatischen Erkrankungen üblicher Dosierung). Dennoch sollten die Patienten bei gleichzeitiger Verabreichung dieser beiden Arzneimittel angemessen im Hinblick auf eine Methotrexat-Toxizität überwacht werden.

##### *Lithium*

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe von 200 mg Celecoxib zweimal täglich und 450 mg Lithium zweimal täglich zu einem mittleren Anstieg der  $C_{max}$  von Lithium um 16 % und der Lithium-Gesamtplasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) um 18 %. Daher sind Patienten, die mit Lithium behandelt werden, bei Beginn oder Beendigung einer Celecoxib-Therapie engmaschig zu überwachen.

##### *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 (CYP2C9-Substrat) oder Glibenclamid.

### Wirkung anderer Arzneimittel auf Celecoxib

#### *Schlechte CYP2C9-Metabolisierer*

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

#### *CYP2C9-Inhibitoren und -Induktoren*

Da Celecoxib vorwiegend über CYP2C9 metabolisiert wird, ist bei Patienten, die Fluconazol erhalten, die Hälfte der empfohlenen Celecoxib-Dosis anzuwenden. Die gleichzeitige Anwendung von 200 mg Celecoxib als Einzeldosis und einmal täglich 200 mg Fluconazol (ein starker CYP2C9-Hemmer) führte zu einem mittleren Anstieg der  $C_{\max}$  von Celecoxib um 60 % und der AUC um 130 %. Eine gleichzeitige Anwendung mit CYP2C9-Induktoren wie Rifampicin, Carbamazepin und Barbituraten könnte die Plasmakonzentration von Celecoxib senken.

#### *Ketoconazol und Antazida*

Ketoconazol oder Antazida zeigten keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Celecoxib.

### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

In tierexperimentellen Studien an Ratten und Kaninchen wurde eine Reproduktionstoxizität einschließlich Missbildungen beobachtet (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3). Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann eine unerwünschte Wirkung auf die Schwangerschaft haben. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko spontaner Fehlgeburten nach Anwendung von Prostaglandin-Synthese-Hemmern in der frühen Schwangerschaft hin. Das potentielle Risiko für eine Schwangerschaft beim Menschen ist nicht bekannt, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Celecoxib kann wie andere Prostaglandinsynthesehemmer die Wehentätigkeit hemmen und im letzten Trimenon einen vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus verursachen.

Bei einer Anwendung im zweiten oder dritten Trimenon der Schwangerschaft können NSAR einschließlich Celecoxib eine Nierenfunktionsstörung beim Fetus auslösen, die zu einer Verringerung des Fruchtwasservolumens führen oder in schwerwiegenden Fällen eine Oligohydramnie zur Folge haben kann. Derartige Effekte können kurz nach Behandlungsbeginn auftreten und sind in der Regel bei nach Absetzen reversibel.

Celecoxib ist in der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4). Wenn eine Frau während der Behandlung schwanger wird, muss Celecoxib abgesetzt werden.

### Stillzeit

Bei säugenden Ratten wird Celecoxib in Konzentrationen, die der Plasmakonzentration entsprechen, in die Muttermilch ausgeschieden. Bei der Gabe von Celecoxib an eine begrenzte Anzahl stillender Frauen ging Celecoxib in sehr geringer Menge in die Muttermilch über. Frauen, die Celecoxib einnehmen, dürfen nicht stillen.

### Fertilität

Basierend auf dem Wirkmechanismus kann die Anwendung von NSAR, einschließlich Celecoxib, die Ruptur der Follikel verzögern oder verhindern, was bei einigen Frauen mit einer reversiblen Unfruchtbarkeit in Zusammenhang gebracht wurde.

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

Celecoxib kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Patienten, bei denen unter Celecoxib Schwindel, Vertigo oder Somnolenz auftreten, dürfen weder aktiv am Straßenverkehr teilnehmen noch Maschinen bedienen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in **Tabelle 1** nach Systemorganklassen aufgeführt und nach Häufigkeit geordnet, wobei Daten aus folgenden Quellen berücksichtigt werden:

- Nebenwirkungen, die in 12 Placebo- und/ oder aktiv kontrollierten klinischen Studien mit bis zu 12 Wochen Dauer bei Patienten mit Osteoarthritis und Patienten mit rheumatoider Arthritis mit einer Inzidenz von mehr als 0,01 % und häufiger als unter Placebo beobachtet wurden; die Patienten erhielten Celecoxib in einer Dosierung von 100 mg bis 800 mg pro Tag. In weiteren Studien mit nicht selektiven NSAR-Vergleichspräparaten wurden etwa 7.400 Arthritispatienten mit Celecoxib in einer Dosierung von bis zu 800 mg pro Tag behandelt, wobei etwa 2.300 dieser Patienten Celecoxib ein Jahr oder länger einnahmen. Die in diesen zusätzlichen Studien unter Celecoxib beobachteten Nebenwirkungen stimmten mit den in **Tabelle 1** für Patienten mit Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis angegebenen Nebenwirkungen überein.
- Nebenwirkungen, die in Langzeitstudien zur Prävention von Polypen mit einer Dauer von bis zu drei Jahren mit einer täglichen Dosis von 400 mg Celecoxib häufiger als unter Placebo berichtet wurden (Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) und Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PreSAP) Studie, siehe Abschnitt 5.1 Kardiovaskuläre Sicherheit – Langzeitstudien an Patienten mit sporadischen adenomatösen Polypen).
- Nebenwirkungen aus der Anwendungsbeobachtung nach Markteinführung, also aus Spontanberichten während eines Zeitraums, in dem schätzungsweise mehr als 70 Millionen Patienten mit Celecoxib (mit verschiedenen Dosierungen, verschiedener Behandlungsdauer und verschiedenen Indikationen) behandelt wurden. 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 Metaanalyse mit gepoolter Auswertung von Studien, die eine Exposition (Anwendung) bei insgesamt 38102 Patienten umfassten.

**Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Celecoxib und der Anwendungsbeobachtung nach Markteinführung (MedDRA-Terminologie)<sup>1,2</sup>**

<u>Systemorgan-</u> <u>klasse</u>	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	<u>Sehr häufig</u> (≥ 1/10)	<u>Häufig</u> (≥1/100 bis <1/10)	<u>Gelegentlich</u> (≥1/1.000 bis <1/100)	<u>Selten</u> (≥1/10.000 bis <1/1.000)	<u>Sehr selten</u> ( <u>&lt;1/10.000</u> )	<u>Nicht bekannt</u> (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sinusitis, Infektionen der oberen Atemwege, Pharyngitis, Harnwegsinfektio- nen				
Erkrankungen des Blutes und des			Anämie	Leukopenie, Thrombozytop- enie	Panzytopenie <sup>4</sup>	

Lymphsystems						
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit			anaphylaktischer Schock <sup>4</sup> , anaphylaktische Reaktion <sup>4</sup>	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperkaliämie			
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Angstzustände, Depression, Fatigue	Verwirrungszustand, Halluzinationen <sup>4</sup>		
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, erhöhter Muskeltonus, Kopfschmerzen <sup>4</sup>	Insult <sup>1</sup> , Parästhesie, Somnolenz	Ataxie, Geschmacksstörung	intrakranielle Blutung (einschließlich intrakranieller Blutung mit tödlichem Ausgang) <sup>4</sup> , aseptische Meningitis <sup>4</sup> , Epilepsie (einschließlich Verschlechterung einer Epilepsie) <sup>4</sup> , Geschmacksverlust <sup>4</sup> , Verlust des Geruchsinns <sup>4</sup>	
Augenerkrankungen			verschwommenes Sehen, Konjunktivitis <sup>4</sup>	Augenblutung <sup>4</sup>	Verschluss einer Netzhautarterie <sup>4</sup> , Verschluss einer Netzhautvene <sup>4</sup>	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus, verminderte Hörleistung <sup>1</sup>			
Herzerkrankungen		Herzinfarkt <sup>1</sup>	Herzinsuffizienz, Palpitationen, Tachykardie	Arrhythmie <sup>4</sup>		
Gefäßerkrankungen	Hypertonie <sup>1</sup> (einschließlich Verschlechterung einer Hypertonie)			Lungenembolie <sup>4</sup> , Flush <sup>4</sup>	Vaskulitis <sup>4</sup>	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Rhinitis, Husten, Dyspnoe <sup>1</sup>	Bronchospasmus <sup>4</sup>	Pneumonitis <sup>4</sup>		
Erkrankungen		Übelkeit <sup>4</sup> ,	Obstipation, Gastritis,	gastrointestinale Blutungen <sup>4</sup> ,		

des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Flatulenz, Erbrechen <sup>1</sup> , Dysphagie <sup>1</sup>	Stomatitis, gastrointestinale Entzündung (einschließlich Verschlechterung einer gastrointestinalen Entzündung), Aufstoßen	Ulkus duodeni, Magengeschwür, Ösophagusulkus, Darmulkus, Dickdarmulkus, Darmperforation, Ösophagitis, Melaena, Pankreatitis, Colitis <sup>4</sup>		
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberfunktion abnormal, Leberenzym erhöht (einschließlich Erhöhung von SGOT und SGPT)	Hepatitis <sup>4</sup>	Leberinsuffizienz <sup>4</sup> (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang oder mit Bedarf für eine Lebertransplantation), Hepatitis fulminant verlaufend <sup>4</sup> (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang), Lebernekrose <sup>4</sup> , Cholestase <sup>4</sup> , Hepatitis cholestatisch <sup>4</sup> , Gelbsucht <sup>4</sup>	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellschichtes		Ausschlag, Pruritus (einschließlich generalisierter Pruritus)	Urtikaria, Ekchymose <sup>4</sup>	Angioödem <sup>4</sup> , Alopezie, Lichtempfindlichkeit	Dermatitis exfoliativa <sup>4</sup> , Erythema multiforme <sup>4</sup> , Stevens-Johnson-Syndrom <sup>4</sup> , toxische epidermale Nekrolyse <sup>4</sup> , Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) <sup>4</sup> , akute generalisierte exanthematische Pustulose	

					(AGEP) <sup>4</sup> , Dermatitis bullös <sup>4</sup>	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs und Knochenerkrankungen		Arthralgie <sup>4</sup>	Muskelspasmen (Beinkrämpfe)		Myositis <sup>4</sup>	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Kreatinin im Blut erhöht, Blutharnstoff erhöht	Nierenversagen akut <sup>4</sup> , Hyponatriämie <sup>4</sup>	tubulointerstitielle Nephritis <sup>4</sup> , nephrotisches Syndrom <sup>4</sup> , Glomerulonephritis minimal proliferierend <sup>4</sup>	
Erkrankungen Der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Menstruationsstörungen <sup>4</sup>		Unfruchtbarkeit der Frau (verminderte Fertilität bei Frauen) <sup>3</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		grippeartige Erkrankung, Ödem peripher/ Flüssigkeitsretention	Gesichtsödem, Brustschmerzen <sup>4</sup>			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Verletzung (versehentliche Verletzung)				

SGOT – Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

SGPT – Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase

<sup>1</sup> Nebenwirkungen, die in 2 klinischen Studien zur Prävention von Polypen (APC- und PreSAP-Studie) bei Patienten auftraten, die bis zu 3 Jahre lang täglich 400 mg Celecoxib erhielten. Aus den Studien zur Prävention von Polypen sind in dieser Tabelle nur diejenigen Nebenwirkungen aufgeführt, die zuvor bereits im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach Markteinführung erfasst wurden oder häufiger auftraten als in den Arthritis-Studien.

<sup>2</sup> Des Weiteren traten folgende zuvor unbekannte Nebenwirkungen in 2 klinischen Studien zur Prävention von Polypen (APC- und PreSAP-Studie) bei Patienten auf, die bis zu 3 Jahre lang täglich 400 mg Celecoxib erhielten. Häufig: Angina pectoris, Reizdarmsyndrom, Nephrolithiasis, Anstieg der Kreatininkonzentration im Blut, benigne Prostatahyperplasie, Gewichtszunahme. Gelegentlich: Helicobacter-Infektion, Herpes zoster, Erysipel, Bronchopneumonie, Labyrinthitis, Zahnfleischinfektion, Lipom, Mouches Volantes, Bindehautblutungen, tiefe Venenthrombose, Dysphonie, Hämorrhoidalblutungen, häufiger Stuhlgang, Mundulzera, allergische Dermatitis, Ganglion, Nykturie, Vaginalblutungen, druckempfindliche Brust, Fraktur einer unteren Extremität, Anstieg der Natriumkonzentration im Blut.

<sup>3</sup> Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sind von allen Studien ausgeschlossen, daher war eine Häufigkeitsabfrage für diese Nebenwirkung in der Studiendatenbank nicht sinnvoll.

<sup>4</sup> Häufigkeitsangaben beruhen auf einer kumulativen Metaanalyse mit gemeinsamer Auswertung von klinischen Studien mit Exposition (Anwendung) bei insgesamt 38102 Patienten.

Nach den bereits bewerteten endgültigen Daten aus der APC- und der PreSAP-Studie an Patienten, die bis zu 3 Jahre lang täglich mit 400 mg Celecoxib behandelt wurden (gepoolte Daten aus beiden Studien; siehe Abschnitt 5.1 zu den Ergebnissen der einzelnen Studien), war die Rate der Myokardinfarkte im Vergleich zu Placebo um 7,6 Fälle pro 1.000 Patienten (gelegentlich) höher und 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Überdosierung vor. Gesunde Probanden erhielten 9 Tage lang Einzeldosen bis zu 1.200 mg Celecoxib und Mehrfachdosen bis 1.200 mg Celecoxib zweimal täglich. Es wurden keine klinisch relevanten Nebenwirkungen beobachtet. Im Falle einer möglichen Überdosierung sind geeignete unterstützende Therapiemaßnahmen einzuleiten, z. B. Magenspülung, ärztliche Überwachung in einem Krankenhaus und gegebenenfalls 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, NSAR, Coxibe.  
ATC-Code: M01AH01.

#### Wirkmechanismus

Celecoxib ist ein oraler, und innerhalb des klinischen Dosierungsbereichs (200-400 mg pro Tag) selektiver Cyclooxygenase-2(COX-2)-Hemmer. In diesem Dosierungsbereich 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 für die Prostaglandinbildung verantwortlich. Es wurden zwei Isoformen, COX-1 und COX-2, identifiziert. 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. COX-2 spielt offenbar auch bei der Ovulation, der Implantation, dem Verschluss des Ductus arteriosus, der Regulierung der Nierenfunktion und Funktionen des zentralen Nervensystems (Fieberinduktion, Schmerzempfinden und kognitive Funktion) eine Rolle. Möglicherweise ist COX-2 auch an der Abheilung von Ulzera beteiligt. Beim Menschen wurde die COX-2 in Geweben um Magenerkrankungen gefunden. Ihre Relevanz im Rahmen des Heilungsprozesses von Ulzera beim Menschen ist jedoch noch nicht nachgewiesen.

Der Unterschied in der thrombozytenaggregationshemmenden Aktivität zwischen einigen COX-1-hemmenden NSAR und selektiven COX-2-Hemmern könnte bei Patienten mit einem Risiko für thromboembolische Reaktionen von klinischer Relevanz sein. Selektive COX-2-Hemmer reduzieren die Bildung von systemischem (und damit möglicherweise auch endothelalem) Prostazyklin, ohne das Thromboxan in den Thrombozyten zu beeinflussen.

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

Nach Gabe hoher Celecoxib-Dosen wurde eine dosisabhängige Wirkung auf die Bildung von TxB<sub>2</sub> beobachtet. Allerdings hatte Celecoxib in kleinen Studien mit Mehrfachgabe bei gesunden Probanden, die zweimal täglich 600 mg (das dreifache der empfohlenen Höchstdosis) erhielten, im Vergleich zu Placebo keinen Einfluss auf die Thrombozytenaggregation und die Blutungszeit.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In mehreren klinischen Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Celecoxib bei Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis und Spondylitis ankylosans belegt. Celecoxib wurde bei ungefähr 4.200 Patienten im Rahmen von placebo- und aktiv-kontrollierten, bis zu 12 Wochen dauernden Studien zur Behandlung von Entzündungen und Schmerzen bei Osteoarthritis des Knies und der Hüfte untersucht. Darüber hinaus wurde im Rahmen von placebo- und aktiv-kontrollierten, bis zu 24 Wochen dauernden Studien an ungefähr 2100 Patienten mit rheumatoider Arthritis die Wirkung auf Entzündungen und Schmerzen beurteilt. Celecoxib führte bei einer täglichen Gabe von 200 mg-400 mg innerhalb von 24 Stunden nach Verabreichung zur Schmerzlinderung. Die symptomatische Behandlung einer Spondylitis ankylosans mit Celecoxib wurde im Rahmen von placebo- und aktiv-kontrollierten, bis zu 12 Wochen dauernden Studien an 896 Patienten untersucht. In diesen Studien bewirkte Celecoxib in Dosierungen von 100 mg zweimal täglich, 200 mg einmal täglich, 200 mg zweimal täglich und 400 mg einmal täglich eine signifikante Verbesserung der Schmerzen, der allgemeinen Krankheitsaktivität und der Funktionsfähigkeit bei Spondylitis ankylosans.

In fünf randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studien (Celecoxib-Dosen von 50 mg-400 mg zweimal täglich) wurde bei etwa 4.500 Patienten, die zu Studienbeginn keine Ulzera aufwiesen, unter anderem eine planmäßige Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts durchgeführt. In 12-wöchigen Endoskopiestudien war das Risiko für gastroduodenale Ulzera unter Celecoxib (100-800 mg pro Tag) signifikant geringer als unter Naproxen (1.000 mg pro Tag) und Ibuprofen (2.400 mg pro Tag). Im Vergleich mit Diclofenac (150 mg pro Tag) ergaben sich keine einheitlichen Daten. Bei zwei dieser 12-wöchigen Studien zeigte der Vergleich zwischen Placebo und 200 mg bzw. 400 mg Celecoxib 2mal täglich keine signifikanten Unterschiede für den Prozentsatz von Patienten mit endoskopischen festgestellten Duodenalulzera.

In einer prospektiven Langzeit-Sicherheitsstudie (CLASS-Studie, Dauer 6-15 Monate) erhielten 5.800 Patienten mit Osteoarthritis und 2.200 Patienten mit rheumatoider Arthritis zweimal täglich 400 mg Celecoxib (das Vier- bzw. Zweifache der empfohlenen Dosis für Osteoarthritis bzw. rheumatoide Arthritis), dreimal täglich 800 mg Ibuprofen oder zweimal täglich 75 mg Diclofenac (jeweils in therapeutischer Dosierung). Von den teilnehmenden Patienten nahmen 22 % vorwiegend zur kardiovaskulären Prophylaxe gleichzeitig Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung ( $\leq 325$  mg/ Tag) ein. 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 0,41-1,46, 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 0,45-0,97), für den Vergleich zwischen Celecoxib und Diclofenac traf dies jedoch nicht zu. Bei Patienten, die gleichzeitig Celecoxib und niedrig dosierte Acetylsalicylsäure einnahmen, wurde eine viermal höhere Inzidenz von komplizierten Ulzera als unter Celecoxib allein beobachtet. Die Inzidenz eines klinisch signifikanten Hämoglobinabfalls ( $>2$  g/dL), die auch durch Kontrolltests bestätigt wurde, war bei den Patienten unter Celecoxib signifikant geringer als in der NSAR-Gruppe (relatives Risiko 0,29, 95%-KI 0,17-0,48). Die signifikant geringere Inzidenz dieses Ereignisses unter Celecoxib wurde mit und ohne Anwendung von Acetylsalicylsäure beobachtet.

In einer prospektiven, randomisierten, 24-wöchigen Sicherheitsstudie an Patienten im Alter von  $\geq 60$  Jahren oder mit anamnestisch bekannten gastroduodenalen Ulzera [Patienten, die Acetylsalicylsäure (ASS) anwendeten, waren ausgeschlossen] waren die Prozentsätze der Patienten mit vermindertem Hämoglobin ( $\geq 2$  g/dL) und/oder Hämatokrit ( $\geq 10$  %) aus eindeutiger oder vermuteter gastrointestinaler Ursache in der Gruppe, die zweimal täglich 200 mg Celecoxib erhielt (N=2.238), geringer als bei den zweimal täglich mit 75 mg Diclofenac SR plus einmal täglich 20 mg Omeprazol behandelten Patienten (N=2.246) (0,2 % vs. 1,1 % für eindeutige gastrointestinale Ursache,  $p=0,004$ ; 0,4 % vs. 2,4 % für vermutete gastrointestinale Ursache,  $p = 0,0001$ ). Die Raten für klinisch manifeste gastrointestinale Komplikationen wie Perforation, Obstruktion oder Blutungen waren sehr gering und ließen keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erkennen (4-5 pro Gruppe).

### Kardiovaskuläre Sicherheit – Langzeitstudien an Patienten mit sporadischen adenomatösen Polypen

Es wurden zwei Celecoxib-Studien an Patienten mit sporadischen adenomatösen Polypen durchgeführt, nämlich die APC-Studie (Adenoma Prevention with Celecoxib) und die PreSAP-Studie (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). In der APC-Studie kam es in einem Behandlungszeitraum von drei Jahren unter Celecoxib im Vergleich zu Placebo zu einer dosisabhängig erhöhten Häufigkeit des kombinierten Endpunktes aus tödlichem Herz-Kreislaufversagen, Myokardinfarkt oder Schlaganfall (bewertet). In der PreSAP-Studie wurde für den gleichen kombinierten Endpunkt kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko festgestellt.

In der APC-Studie betrug das relative Risiko im Vergleich zu Placebo für einen bewerteten kombinierten Endpunkt aus tödlichem Herz-Kreislaufversagen, Myokardinfarkt oder Schlaganfall unter 400 mg Celecoxib zweimal täglich 3,4 (95%-KI 1,4-8,5) und unter 200 mg Celecoxib zweimal täglich 2,8 (95%-KI 1,1-7,2). Für diesen kombinierten Endpunkt betrug die kumulative Rate über drei Jahre 3,0 % (20 von 671 Patienten) bzw. 2,5 % (17 von 685 Patienten), verglichen mit 0,9 % (6 von 679 Patienten) unter Placebo. Die im Vergleich zu Placebo erhöhten Werte in den beiden Celecoxib-Gruppen waren hauptsächlich auf eine erhöhte Inzidenz von Myokardinfarkten zurückzuführen.

In der PreSAP-Studie betrug das relative Risiko im Vergleich zu Placebo für den gleichen kombinierten Endpunkt (bewertet) unter 400 mg Celecoxib einmal täglich 1,2 (95%-KI 0,6-2,4). Die kumulative Rate über drei Jahre betrug für diesen kombinierten Endpunkt 2,3 % (21 von 933 Patienten) bzw. 1,9 % (12 von 628 Patienten). Die Inzidenz für Myokardinfarkte (bewertet) betrug unter 400 mg Celecoxib 1 % (9 von 933 Patienten) und unter Placebo 0,6 % (4 von 628 Patienten).

Daten aus einer dritten Langzeitstudie (ADAPT, The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) zeigten für 200 mg Celecoxib zweimal täglich im Vergleich zu Placebo kein signifikant erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Im Vergleich zu Placebo betrug das relative Risiko für einen ähnlichen kombinierten Endpunkt (tödliches Herz-Kreislaufversagen, Myokardinfarkt, Schlaganfall) unter 200 mg Celecoxib zweimal täglich 1,14 (95%-KI 0,61-2,12). Die Inzidenz für Myokardinfarkte betrug unter 200 mg Celecoxib zweimal täglich 1,1 % (8 von 717 Patienten) und unter Placebo 1,2 % (13 von 1.070 Patienten).

Studie zur prospektiven, randomisierten Bewertung der Sicherheit von Celecoxib gegenüber Ibuprofen oder Naproxen (prospective randomized evaluation of celecoxib integrated safety vs. ibuprofen or naproxen, PRECISION)

Die PRECISION-Studie war eine Doppelblind-Studie zur kardiovaskulären Sicherheit von Patienten mit Osteoarthritis (OA) oder rheumatoider Arthritis (RA) mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Behandlung mit Celecoxib (200–400 mg täglich) verglichen mit Naproxen (750–1000 mg täglich) und Ibuprofen (1800–2400 mg täglich). Der primäre Endpunkt gemäß den Antiplatelet Trialists Collaboration (APTC)-Kriterien war ein unabhängig beurteilter kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Todesfall (inklusive hämorrhagischem Tod), nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall. Die Studie war mit einer Wahrscheinlichkeit von 80 % zur Beurteilung der Nichtunterlegenheit geplant. Alle Patienten erhielten zusätzlich eine Open-label-Behandlung mit Esomeprazol (20–40 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 waren kardiovaskuläre, gastrointestinale und

renale Outcomes. Im Durchschnitt wurden folgende Dosen verabreicht:  $209 \pm 37$  mg/Tag Celecoxib,  $2045 \pm 246$  mg/Tag Ibuprofen bzw.  $852 \pm 103$  mg/Tag Naproxen.

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

Weitere unabhängig adjudizierte 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 adjudizierten kombinierten APTC-Endpunkts**

<b>Intent-To-Treat Analyse (ITT, bis Monat 30)</b>			
	<b>Celecoxib 100-200 mg bid</b>	<b>Ibuprofen 600-800 mg tid</b>	<b>Naproxen 375-500 mg bid</b>
N	8,072	8,040	7,969
Teinehmer mit Ereignissen	188 (2,3%)	218 (2,7%)	201 (2,5%)
Paarweiser Vergleich	<b>Celecoxib vs. Naproxen</b>	<b>Celecoxib vs. Ibuprofen</b>	<b>Ibuprofen vs. Naproxen</b>
HR (95% KI)	0,93 (0,76, 1,13)	0,86 (0,70, 1,04)	1,08 (0,89, 1,31)
<b>Modifizierte Intent-To-Treat Analyse (mITT, On Treatment bis Monat 43)</b>			
	<b>Celecoxib 100-200 mg bid</b>	<b>Ibuprofen 600-800 mg tid</b>	<b>Naproxen 375-500 mg bid</b>
N	8,030	7,990	7,933
Teinehmer mit Ereignissen	134 (1,7%)	155 (1,9%)	144 (1,8%)
Paarweiser Vergleich	<b>Celecoxib vs. Naproxen</b>	<b>Celecoxib vs. Ibuprofen</b>	<b>Ibuprofen vs. Naproxen</b>
HR (95% KI)	0,90 (0,72, 1,14)	0,81 (0,64, 1,02)	1,12 (0,889, 1,40)

HR – hazard Ratio

BID – bis in die

TID – ter in die

Die Ergebnisse der sekundären und tertiären Endpunkte waren im gesamten für die Celecoxib- bzw. Vergleichsgruppen numerisch ähnlich und unerwartete Sicherheitsbedenken wurden nicht gemeldet.

Insgesamt zeigt die Studie PRECISION, dass Celecoxib in der niedrigsten zugelassenen Dosis von 100 mg zweimal täglich Ibuprofen in einem Dosisbereich von 600–800 mg dreimal täglich bzw. Naproxen in einem Dosisbereich von 375–500 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 Dosierungspläne mit höheren Celecoxib-Dosen übertragen werden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

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

Bei gesunden erwachsenen Probanden entsprach die systemische Gesamtexposition (AUC) von Celecoxib bei Verabreichung als intakte Kapsel derjenigen bei Verteilen des Kapselinhalts auf Apfelmus. Bei Verabreichung des Kapselinhalts auf Apfelmus kam es zu keinen signifikanten Änderungen von  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  oder  $T_{1/2}$ .

### Verteilung

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

### Biotransformation

Der Celecoxib-Metabolismus wird hauptsächlich durch Cytochrom P450 2C9 katalysiert. Beim Menschen wurden drei Metaboliten festgestellt, die inaktiv in Bezug auf die COX-1- oder COX-2-Hemmung sind: ein primärer Alkohol, die entsprechende Karbonsäure und ihr Glukuronid-Konjugat.

Die Wirksamkeit des Cytochrom P450 2C9 ist bei Personen mit einem genetischen Polymorphismus, der zu einer verminderten Enzymaktivität führt (z. B. homozygote Träger des CYP2C9\*3-Polymorphismus), vermindert.

In einer Pharmakokinetikstudie an gesunden Probanden, die entweder als CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3 oder CYP2C9\*3/\*3 genotypisiert wurden und einmal täglich 200 mg Celecoxib erhielten, betragen bei den als CYP2C9\*3/\*3 genotypisierten Personen die mediane  $C_{max}$  und die  $AUC_{0-24}$  von Celecoxib am Tag 7 etwa das 4-fache bzw. das 7-fache der anderen Genotypen. In drei unterschiedlichen Einzeldosis-Studien mit insgesamt 5 als CYP2C9\*3/\*3 genotypisierten Personen erhöhte sich die  $AUC_{0-24}$  der Einzeldosis im Vergleich zu den Personen mit normaler Metabolisierung um etwa das 3-fache. Die Häufigkeit des homozygoten Genotyps \*3/\*3 liegt bei unterschiedlichen ethnischen Gruppen schätzungsweise zwischen 0,3 und 1,0 %.

Bei Patienten, die aufgrund der bisherigen Anamnese/Erfahrung mit anderen CYP2C9-Substraten bekanntermaßen oder vermutlich schlechte CYP2C9-Metabolisierer sind, ist Celecoxib mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Bei älteren Frauen (>65 Jahre) ist die Plasmakonzentration von Celecoxib um etwa 100 % erhöht.

Im Vergleich zu Personen mit normaler Leberfunktion zeigten Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung einen mittleren Anstieg der  $C_{max}$  von Celecoxib um 53 % und der  $AUC$  um 26 %. Bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung waren die entsprechenden Werte 41 % bzw. 146 %. Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Funktionsstörungen korrelierte die Metabolisierungsrate am ehesten mit den Albuminwerten. Die Behandlung von Patienten mit klinisch manifesten, mäßigen Leberfunktionsstörungen (Serumalbumin 25-35 g/l) ist mit der Hälfte der empfohlenen Dosis zu beginnen. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Serumalbumin <25 g/l) wurden nicht untersucht. Bei dieser Patientengruppe ist Celecoxib kontraindiziert.

Über die Anwendung von Celecoxib bei Nierenfunktionsstörungen liegen wenige Erfahrungen vor. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurde die Pharmakokinetik von Celecoxib nicht untersucht, es ist jedoch unwahrscheinlich, dass sie bei diesen Patienten deutlich verändert ist. Dennoch ist bei der Behandlung von Patienten mit Nierenfunktionsstörungen Vorsicht geboten. 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 Wirkstoff-Exposition variiert um das ca. 10fache. Celecoxib zeigt innerhalb des therapeutischen Dosierungsbereichs, 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, Mutagenität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, die über die bereits in den Abschnitten 4.4, 4.6 und 5.1 der Fachinformation genannten Gefahren hinausgehen.

Celecoxib verursachte bei Einnahme von über 150 mg/kg/Tag (ungefähr das Doppelte der menschlichen

Exposition bei 200 mg zweimal täglich, gemessen anhand AUC<sub>0-24</sub>) bei der Behandlung von Kaninchen während der Organogenese eine gesteigerte Inzidenz von Ventrikelseptumdefekten, einem seltenen Ereignis, sowie von fetalen Alterationen wie Synostose der Rippen, Synostose der Sternebrae sowie Fehlbildungen der Sternebrae. Ein dosisabhängiges Auftreten von Diaphragmahernien wurde bei der Behandlung von Ratten mit Celecoxib bei Einnahme von über 30 mg/kg/Tag (ungefähr das 6-Fache der menschlichen Exposition bei 200 mg zweimal täglich, gemessen anhand AUC<sub>0-24</sub>) während der Organogenese beobachtet. Diese Effekte sind als Folge der Prostaglandinsynthesehemmung zu erwarten. Bei Ratten führte die Verabreichung von Celecoxib während der frühen Embryonalentwicklung zu Verlusten vor und nach der Implantation und Verringerung des Embryo-/Fetus-Überlebens.

Bei Ratten wird Celecoxib in die Milch ausgeschieden. In einer peri-/postnatalen Studie an Ratten wurden toxische Wirkungen bei Jungtieren beobachtet.

In einer zweijährigen Toxizitätsstudie wurde bei männlichen Ratten mit hohen Dosierungen eine Zunahme nicht-adrenaler Thrombosen beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### *Kapselinhalt*

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat  
Natriumdodecylsulfat  
Crospovidon (Typ B)  
Povidon (K30)  
Povidon (K90)  
Magnesiumstearat

#### *Kapselhülle*

Gelatine  
Gereinigtes Wasser  
Titandioxid (E171)

#### *Drucktinte*

Schellack  
Propylenglycol  
*Celecoxib ratiopharm 100 mg Hartkapseln*  
Indigocarmin-Aluminiumlack (E132)  
*Celecoxib ratiopharm 200 mg Hartkapseln*  
Gelbes Eisenoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

#### *Tablettenbehältnisse:*

Haltbarkeit nach Anbruch: 6 Monate.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

*ALU/ALU-Blisterpackung*

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

*PVC/PVDC/ALU-Blisterpackung*

Nicht über 30 °C lagern.

*Tablettenbehältnis*

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackung aus Aluminium/Aluminium (ALU/ALU) oder Polyvinylchlorid (PVC)/Polyvinylidenchlorid (PVDC)/Aluminium (ALU).

Tablettenbehältnis aus High Density Polyethylen (HDPE) mit einem Schraubdeckel aus Polypropylen (PP).

Blisterpackungen mit 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90 und 100 Hartkapseln.

Packung mit 50 x 1 Hartkapseln in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen.

Packung mit 100 Hartkapseln in Tablettenbehältnis.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

TEVA B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Niederlande

Tel.Nr.: +43/1/97007-0

Fax-Nr.: +43/1/97007-66

e-mail: info@ratiopharm.at

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*Celecoxib ratiopharm 100 mg Hartkapseln: 1-31615*

*Celecoxib ratiopharm 200 mg Hartkapseln: 1-31616*

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der erteilten Zulassung: 11.10.2012

Verlängerung der Zulassung: 30.11.2015

## **10. STAND DER INFORMATION**

06/2024

## **REZEPTFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten