

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

*Celecoxib Mylan 100 mg Hartkapseln*  
*Celecoxib Mylan 200 mg Hartkapseln*

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG*****Celecoxib Mylan 100 mg***

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Celecoxib.  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
Jede Kapsel enthält 24,20 mg Lactose-Monohydrat.

***Celecoxib Mylan 200 mg***

Jede Hartkapsel enthält 200 mg Celecoxib.  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
Jede Kapsel enthält 48,40 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel

*Celecoxib Mylan 100 mg Hartkapseln* sind Hartgelatine-Kapseln bestehend aus einem opak-weißen Oberteil mit einem blauen Ring und einem opak-weißen Unterteil, das auf dem blauen Ring den Aufdruck „100“ trägt. Die Kapseln enthalten weißes, körniges Pulver.

*Celecoxib Mylan 200 mg Hartkapseln* sind Hartgelatine-Kapseln bestehend aus einem opak-weißen Oberteil mit einem gelben Ring und einem opak-weißen Unterteil, das auf dem gelben Ring den Aufdruck „200“ trägt. Die Kapseln enthalten weißes, körniges Pulver.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete****Erwachsene**

Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen), chronischer Polyarthrit (rheumatoide Arthritis) und Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew).

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Da das kardiovaskuläre Risiko von Celecoxib mit Dosis und Dauer der Exposition ansteigen kann, sollte die kürzest mögliche Behandlungsdauer und die niedrigste wirksame Tagesdosis angewendet werden. Die Therapienotwendigkeit sowie das Ansprechen auf die Therapie sollten regelmäßig überprüft werden, insbesondere bei Patienten mit aktivierter Arthrose (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.8 und 5.1).

**Dosierung:****Reizzustände degenerativer Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen):**

Die empfohlene Tagesdosis beträgt einmal täglich 200 mg oder zweimal täglich 100 mg. Bei einigen Patienten mit unzureichender Wirksamkeit kann eine Dosis von 200 mg zweimal täglich die Wirkung steigern.

Falls sich nach Dosiserhöhung innerhalb von zwei Wochen keine Verbesserung der Wirksamkeit zeigt, sollten andere therapeutische Möglichkeiten in Erwägung gezogen werden.

**Rheumatoide Arthritis:**

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

**Spondylitis ankylosans:**

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

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

**Ältere Patienten (über 65 Jahre):**

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

**Patienten mit Leberfunktionsstörungen:**

Die Behandlung von Patienten mit klinisch manifesten, mäßigen Leberfunktionsstörungen (Serumalbumin 25 bis 35 g/l) 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).

**Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:**

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

**Schlechte CYP2C9-Metabolisierer:**

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

**Kinder und Jugendliche**

Celecoxib ist für die Anwendung bei Kindern nicht angezeigt. Die Sicherheit und Wirksamkeit von *Celecoxib Mylan* bei Kindern wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

**Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

*Celecoxib Mylan* kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide.
- Aktive peptische Ulzera oder gastrointestinale (GI-)Blutungen.
- Patienten, die nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder nicht steroidal Antirheumatika (NSAR) einschließlich COX-2 (Cyclooxygenase-2)-Hemmern mit Asthma, akuter Rhinitis, Nasenschleimhautpolypen, angioneurotischen Ödemen, Urtikaria oder sonstigen allergischen Erkrankungen reagiert haben.
- In der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, dass sie eine sichere Methode zur Schwangerschaftsverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.5). 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  $\geq$  10).
- Geschätzte Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.
- Entzündliche Darmerkrankungen.
- Herzinsuffizienz (NYHA II bis IV).
- Klinisch gesicherte koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskuläre Erkrankungen.

# Celecoxib Mylan Hartkapseln



## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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, z. B. bei älteren Patienten, bei Patienten, die gleichzeitig andere NSAR oder Acetylsalicylsäure anwenden, oder bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen wie Ulzera oder gastrointestinalen Blutungen in der Vorgeschichte.

Das Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen von Celecoxib (gastrointestinale Ulzera 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).

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

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

Da das kardiovaskuläre Risiko von Celecoxib mit Dosis und Dauer der Exposition ansteigen kann, sollten die kürzest mögliche Behandlungsdauer und die niedrigste wirksame Tagesdosis angewendet werden. Die Therapienotwendigkeit sowie das Ansprechen auf die Therapie sollten regelmäßig überprüft werden, insbesondere bei Patienten mit aktivierter Arthrose (siehe Abschnitte 4.2, 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).

Wie bei anderen Prostaglandinsynthese-Hemmern wurden unter Celecoxib 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 Prostaglandinsynthese-Hemmung zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zu einer vermehrten Flüssigkeitsretention führen kann. Ebenfalls ist Vorsicht angebracht bei Patienten, die mit Diuretika behandelt werden oder bei denen anderweitig das Risiko einer Hypovolämie besteht.

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

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

Unter der Therapie mit Celecoxib wurden einige Fälle von schwerwiegenden Leberreaktionen beschrieben. Hierbei handelte es sich u. a. um fulminante Hepatitis (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang), Lebernekrose und Leberversagen (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang oder mit einer Lebertransplantation als Folge). Bei den Fällen, bei denen das Auftreten der Reaktionen dokumentiert werden konnte, entwickelten sich die meisten schwerwiegenden hepatischen Neben-

wirkungen innerhalb 1 Monats nach Beginn der Behandlung mit Celecoxib (siehe Abschnitt 4.8).

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

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 Doseinstellung erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.5).

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

In Verbindung mit der Anwendung von Celecoxib wurde sehr selten über schwerwiegende, in einigen Fällen tödlich verlaufende Hautreaktionen einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch-epidermaler Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie, Angioödem und arzneimittelbedingtem Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS oder Hypersensitivitätssyndrom]) wurden bei Patienten berichtet, die Celecoxib erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit bekannter Allergie gegen Sulfonamide oder andere Arzneimittel könnte ein höheres Risiko für schwerwiegende Hautreaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen bestehen (siehe Abschnitt 4.3). Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Celecoxib abgesetzt werden.

Celecoxib kann Fieber und andere Zeichen einer Entzündung maskieren.

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

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

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

##### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Bei Patienten, die gleichzeitig Warfarin oder andere orale Antikoagulanzen einnehmen, soll die Blutgerinnung überwacht werden – insbesondere in den ersten Tagen nach Behandlungsbeginn oder nach einer Dosisänderung von Celecoxib, da bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen besteht. Bei Patienten, die orale Antikoagulanzen erhalten, sollte daher engmaschig die Thromboplastinzeit (INR) kontrolliert werden, vor allem in den ersten Tagen nach Behandlungsbeginn oder nach einer Änderung der Celecoxib-Dosis (siehe Abschnitt 4.4). Es wurden, vor allem bei älteren Patienten, die Celecoxib gleichzeitig mit Warfarin erhielten, Fälle von Blutungen, einige mit tödlichem Verlauf, in Verbindung mit einer verlängerten Prothrombinzeit beschrieben.

NSAR können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva verringern. Wie bei NSAR kann auch bei Celecoxib in Kombination mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Antagonisten das Risiko einer, normalerweise reversiblen, akuten Niereninsuffizienz bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten, Patienten unter Diuretikatherapie oder ältere Patienten) erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4). Deshalb sollte eine solche Kombination besonders bei älteren Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten angemessen hydratisiert sein, und eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn der Begleittherapie und anschließend in periodischen Abständen sollte erwogen werden.

In einer 28-tägigen klinischen Studie bei mit Lisinopril behandelten Patienten mit Stadium-I- und -II-Hypertonie führte die Gabe von zweimal täglich 200 mg Celecoxib im Vergleich zu Placebo zu keiner klinisch signifikanten Erhöhung des mittleren täglichen systolischen oder diastolischen Blutdrucks. Die Bestimmung erfolgte hierbei mittels einer ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung. Von den mit zweimal 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.

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

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

##### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

###### Wirkungen von Celecoxib auf andere Arzneimittel

Celecoxib ist ein CYP-2D6-Inhibitor. Unter Celecoxib-Behandlung stiegen die Plasmaspiegel des CYP-2D6-Substrats Dextromethorphan um 136 % an. Die Plasmaspiegel von Arzneimitteln, die Substrate dieses Enzyms sind, können bei gleichzeitiger Gabe von Celecoxib erhöht sein. Arzneimittel, die über 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.

*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.

In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen hatte Celecoxib keine klinisch relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva (1 mg Norethisteron/35 µg Ethinylestradiol).

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

Celecoxib zeigte bei Patienten mit rheumatoider Arthritis keine statistisch signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik (Plasma- oder Nierenclearance) von Methotrexat (in bei rheumatischen Erkrankungen üblicher Dosierung). Dennoch sollte bei gleichzeitiger Anwendung die

ser beiden Arzneimittel eine angemessene Überwachung hinsichtlich der Toxizität von Methotrexat erwogen werden.

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

###### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Celecoxib

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

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.

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

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten über die Anwendung von Celecoxib bei Schwangeren vor. In Studien an Tieren (Ratten und Kaninchen) wurde Reproduktionstoxizität – einschließlich Missbildungen – beobachtet (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3). Ein mögliches Risiko beim Menschen während der Schwangerschaft ist nicht bekannt, kann aber nicht ausgeschlossen werden. Celecoxib kann wie andere Prostaglandinsynthese-Hemmer eine Hemmung der Wehentätigkeit und einen vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus während des letzten Trimenons verursachen. Celecoxib ist in der Schwangerschaft und bei Frauen, die schwanger werden können, kontraindiziert (siehe

# Celecoxib Mylan Hartkapseln



Abschnitte 4.3 und 4.4). Wenn eine Frau während der Behandlung schwanger wird, muss Celecoxib abgesetzt werden.

## Stillzeit

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

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 auf Seite 5 und 6 nach Organklassen aufgeführt und nach Häufigkeit geordnet, wobei sie Daten aus den folgenden Quellen reflektieren:

- Nebenwirkungen, die in 12 placebo- und/oder aktiv kontrollierten klinischen Studien mit bis zu 12 Wochen Behandlungsdauer bei Patienten mit aktivierten Arthrosen und Patienten mit rheumatoider Arthritis mit einer Häufigkeit von mehr als 0,01 % und häufiger als unter Placebo berichtet wurden; die Patienten erhielten Celecoxib-Dosen von 100 bis 800 mg täglich. In weiteren Studien mit nichtselektiven NSAR-Vergleichspräparaten wurden ungefähr 7400 Rheumapatienten mit Celecoxib in Dosen von bis zu 800 mg täglich behandelt. Ungefähr 2300 dieser Patienten nahmen Celecoxib 1 Jahr oder länger ein. Die in diesen weiteren Studien bei Celecoxib beobachteten Nebenwirkungen stimmten überein mit den in Tabelle 1 aufgeführten bei Patienten mit aktivierten Arthrosen und rheumatoider Arthritis.

- Nebenwirkungen, die in Langzeitstudien zur Prävention von Polypen mit einer Behandlungsdauer von bis zu 3 Jahren mit einer täglichen Dosis von 400 mg Celecoxib häufiger als unter Placebo berichtet wurden (APC- und PreSAP-Studie; siehe Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften: Kardiovaskuläre Sicherheit – Langzeitstudien mit Patienten mit sporadischen adenomatösen Polypen“).

- Nebenwirkungen aus der Beobachtung nach Markteinführung, also aus Spontanberichten während eines Zeitraums, in dem schätzungsweise mehr

als 70 Millionen Patienten mit Celecoxib behandelt wurden (mit verschiedenen Dosen, unterschiedlicher Behandlungsdauer und verschiedenen Indikationen). Da nicht alle Nebenwirkungen dem Inhaber der Zulassung berichtet werden und in die Sicherheitsdaten Eingang finden, lassen sich die Häufigkeiten dieser Ereignisse nicht zuverlässig bestimmen.

Nach den bereits bewerteten endgültigen Daten aus der APC- und der PreSAP-Studie bei Patienten, die bis zu 3 Jahre mit 400 mg Celecoxib täglich behandelt wurden (gepoolte Daten aus beiden Studien; siehe Abschnitt 5.1 zu den Ergebnissen aus den einzelnen Studien), war die Rate der Herzinfarkte im Vergleich zu Placebo um 7,6 pro 1 000 Patienten (gelegentlich) höher. Für alle Schlaganfälle insgesamt zeigte sich unter Celecoxib keine Erhöhung im Vergleich zu Placebo.

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

## 4.9 Überdosierung

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Überdosierung vor. Gesunden Freiwilligen wurden Einzeldosen bis zu 1200 mg Celecoxib und Mehrfachdosen von bis zu zweimal täglich 1200 mg Celecoxib über 9 Tage verabreicht. Dabei wurden keine klinisch signifikanten Nebenwirkungen beobachtet.

Im Falle einer möglichen Überdosierung sollen geeignete unterstützende Therapiemaßnahmen eingeleitet werden, z. B. Entfernen des Mageninhalts, ärztliche Überwachung in einem Krankenhaus und, falls erforderlich, Durchführung einer symptomatischen Behandlung. Aufgrund der hohen Proteinbindung von Celecoxib ist die Dialyse vermutlich keine geeignete Methode zur Entfernung des Arzneimittels.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: nicht-steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika; Coxibe  
ATC-Code: M01AH01

Celecoxib ist ein oraler und innerhalb des klinischen Dosierungsbereichs (200 mg bis 400 mg pro Tag) selektiver Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmer. In diesem Dosisbereich wurde bei gesunden Freiwilligen keine statistisch signifikante COX-1-Hemmung beobachtet (gemessen als *ex-vivo*-Hemmung der Thromboxan-B<sub>2</sub>[TxB<sub>2</sub>]-Bildung).

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 Magenzulera gefunden. Ihre Bedeutung im Rahmen des Heilungsprozesses von Ulzera beim Menschen ist jedoch noch nicht nachgewiesen.

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

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

Eine dosisabhängige Wirkung auf die Bildung von TxB<sub>2</sub> 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.

Es wurden mehrere klinische Studien durchgeführt, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Celecoxib bei Arthrose,

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Celecoxib und der Beobachtung nach Markteinführung (MedDRA-Terminologie)<sup>1,2,3</sup>

Häufigkeit der Nebenwirkungen				
Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100 bis <1/10)	Gelegentlich (≥1/1000 bis <1/100)	Selten (≥1/10 000 bis <1/1000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) (Erfahrungen nach Markteinführung) <sup>3</sup>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>				
	Sinusitis, Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen			
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				
		Anämie	Leukopenie, Thrombozytopenie	Panzytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>				
	Verschlechterung einer Allergie			Schwere allergische Reaktionen, anaphylaktischer Schock, Anaphylaxie
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>				
		Hyperkaliämie		
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>				
	Schlaflosigkeit	Angstzustände, Depression, Müdigkeit	Verwirrtheit	Halluzinationen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
	Schwindel, erhöhter Muskeltonus	Parästhesie, Somnolenz, Hirninfarkt <sup>1</sup>	Ataxie, Veränderungen der Geschmacksempfindung	Kopfschmerzen, Verschlechterung einer Epilepsie, aseptische Meningitis, Ageusie, Anosmie, intrakranielle Blutung mit letalem Ausgang
<b>Augenerkrankungen</b>				
		Verschwommenes Sehen		Konjunktivitis, okuläre Blutung, Verschluss einer Netzhautarterie oder -vene
<b>Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths</b>				
		Tinnitus, Hyperakusis <sup>1</sup>		
<b>Herzerkrankungen</b>				
	Myokardinfarkt <sup>1</sup>	Herzinsuffizienz, Herzrasen, Tachykardie		Arrhythmie
<b>Gefäßerkrankungen</b>				
Hypertonie <sup>1</sup>		Verschlechterung einer Hypertonie		Hitzegefühl, Vaskulitis, Lungenembolie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>				
	Pharyngitis, Rhinitis, Husten, Dyspnoe <sup>1</sup>			Bronchospasmus
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
	Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Flatulenz, Erbrechen <sup>1</sup> , Dysphagie <sup>1</sup>	Obstipation, Eruktion, Gastritis, Stomatitis, Verschlechterung einer gastrointestinalen Entzündung	Zwölffingerdarm-, Magen-, Ösophagus-, Dünndarm- und Dickdarmulzera, Darmperforation, Ösophagitis, Meläna, Pankreatitis	Übelkeit, gastrointestinale Blutungen, Auftreten oder Verschlechterung einer Kolitis

## Celecoxib Mylan Hartkapseln

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Celecoxib und der Beobachtung nach Markteinführung (MedDRA-Terminologie)<sup>1,2,3</sup>

Häufigkeit der Nebenwirkungen				
Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100 bis <1/10)	Gelegentlich (≥1/1000 bis <1/100)	Selten (≥1/10 000 bis <1/1000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) (Erfahrungen nach Markteinführung) <sup>3</sup>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>				
		Leberfunktionsstörung, Erhöhung von SGOT und SGPT	Leberenzyme erhöht	Leberversagen (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang oder mit einer Lebertransplantation als Folge), fulminante Hepatitis (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang), Lebernekrose, Hepatitis, Ikterus
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>				
	Ausschlag, Pruritus	Urtikaria	Alopezie, Photosensitivität	Ekchymosen, bullöse Dermatitis, exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, arzneimittelbedingter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) oder Hypersensitivitätssyndrom, Angioödem, akute generalisierte exanthematische Pustulose
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>				
		Beinkrämpfe		Arthralgie, Myositis
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>				
		Erhöhte Kreatininwerte, erhöhter Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN)		Akute Niereninsuffizienz, interstitielle Nephritis, Hyponatriämie
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>				
				Menstruationsstörungen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
	Grippeähnliche Symptome, periphere Ödeme/ Flüssigkeitsretention			Thoraxschmerz

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Die folgenden zuvor unbekanntes 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, Reizkolo-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.

<sup>3</sup> Nebenwirkungen, die spontan an die Sicherheitsdatenbank gemeldet wurden, in einem Zeitraum, in dem schätzungsweise mehr als 70 Millionen Patienten mit Celecoxib behandelt wurden (mit verschiedenen Dosen, unterschiedlicher Behandlungsdauer und verschiedenen Indikationen). Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen kann folglich nicht zuverlässig bestimmt werden. Es sind nur solche Nebenwirkungen nach Markteinführung aufgeführt, die nicht bereits unter Nebenwirkungen aus den Arthritis-Studien und Studien zur Prävention von Polypen genannt werden.

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 2100 Patienten im Rahmen von kontrollierten, bis zu 24 Wochen dauernden Studien (Studien mit einer Placebo- und/oder Kontrollgruppe) untersucht. Celecoxib bewirkte bei einer täglichen Dosis von 200 mg bis 400 mg innerhalb von 24 Stunden nach Anwendung eine Schmerzlinderung. Für die symptomatische Behandlung einer Spondylitis ankylosans wurde Celecoxib bei 896 Patienten im Rahmen von kontrollierten, bis zu 12 Wochen dauernden Studien (Studien mit einer Placebo- und/oder Kontrollgruppe) untersucht. In diesen klinischen Studien zeigte Celecoxib in Dosen von 100 mg zweimal täglich, 200 mg einmal täglich, 200 mg zweimal täglich und 400 mg einmal täglich eine signifikante Besserung von Schmerzen, allgemeiner Krankheitsaktivität und Funktionsfähigkeit bei Spondylitis ankylosans.

Fünf randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudien mit einer geplanten Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts wurden durchgeführt, an denen ca. 4500 Patienten, die keine Ulzera hatten, teilgenommen haben (Celecoxib-Dosen von zweimal täglich 50 mg bis 400 mg). In 12-wöchigen Endoskopiestudien ergab sich mit Celecoxib (100 bis 800 mg pro Tag) ein signifikant geringeres Risiko für gastroduodenale Ulzera als mit Naproxen (1000 mg pro Tag) und Ibuprofen (2400 mg pro Tag). Für den Vergleich mit Diclofenac (150 mg pro Tag) ergaben sich keine einheitlichen Daten. Bei zwei dieser 12-wöchigen Studien zeigten sich in der Häufigkeit von Patienten mit endoskopischen gastroduodenalen Ulzera keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo und Celecoxib 200 mg zweimal täglich und 400 mg zweimal täglich.

In einer prospektiven Langzeit-Sicherheitsstudie (Dauer: 6 bis 15 Monate; CLASS-Studie) erhielten 5800 Patienten mit aktivierten Arthrosen und 2200 Patienten mit rheumatoider Arthritis 400 mg Celecoxib zweimal täglich (das 4- bzw. 2-Fache der empfohlenen Dosis bei aktivierter Arthrose bzw. rheumatoider Arthritis), 800 mg Ibuprofen dreimal täglich oder 75 mg Diclofenac

zweimal täglich (jeweils die therapeutische Dosis). Von den teilnehmenden Patienten nahmen 22 % gleichzeitig Acetylsalicylsäure in niedriger Dosis (< 325 mg/Tag) ein – vorwiegend zur kardiovaskulären Prophylaxe. Für den primären Endpunkt, komplizierte Ulzera (definiert als gastrointestinale Blutung, Perforation oder Obstruktion), ergaben sich für Celecoxib keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Ibuprofen bzw. Diclofenac alleine. Ebenso zeigte sich für die kombinierte NSAR-Gruppe kein statistisch signifikanter Unterschied für komplizierte Ulzera (relatives Risiko: 0,77; 95 %-Konfidenzintervall: 0,41 bis 1,46, bezogen auf die gesamte Studiendauer). Für den kombinierten Endpunkt, komplizierte und symptomatische Ulzera, war die Inzidenz in der Celecoxib-Gruppe signifikant geringer als in der NSAR-Gruppe (relatives Risiko: 0,66; 95 %-Konfidenzintervall: 0,45 bis 0,97), jedoch nicht zwischen Celecoxib und Diclofenac. Bei Patienten, die gleichzeitig Celecoxib und Acetylsalicylsäure in niedriger Dosis einnahmen, zeigten sich um das 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 %-Konfidenzintervall: 0,17 bis 0,48). Die signifikant geringere Inzidenz solcher Ereignisse unter Celecoxib ließ sich mit oder ohne Anwendung von Acetylsalicylsäure feststellen.

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

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

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

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

In der PreSAP-Studie betrug das relative Risiko im Vergleich zu Placebo für den gleichen anerkannten zusammengesetzten Endpunkt unter einmal täglich 400 mg Celecoxib 1,2 (95 %-KI: 0,6 bis 2,4). Die Kumulativraten über 3 Jahre für diesen zusammengesetzten Endpunkt betragen 2,3 % (21 von 933 Personen) und 1,9 % (12 von 628 Personen). Die Inzidenz für Herzinfarkt betrug 1 % (9 von 933 Personen) unter einmal täglich 400 mg Celecoxib und 0,6 % (4 von 628 Personen) unter Placebo.

Die Daten aus einer dritten Langzeitstudie, ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), zeigten im Vergleich mit Placebo kein signifikant erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für zweimal täglich 200 mg Celecoxib. Im Vergleich zu Placebo betrug das relative Risiko für einen ähnlich zusammengesetzten Endpunkt (tödliches Herz-Kreislauf-Versagen, Herzinfarkt, Schlaganfall) unter zweimal täglich 200 mg Celecoxib 1,14 (95 %-KI: 0,61 bis 2,12). Die Inzidenz für Herzinfarkt betrug unter zweimal täglich 200 mg Celecoxib 1,1 % (8 von 717 Patienten) und unter Placebo 1,2 % (13 von 1 070 Personen).

# Celecoxib Mylan Hartkapseln



## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Celecoxib wird gut resorbiert und erreicht die maximalen Plasmakonzentrationen nach ca. 2 bis 3 Stunden. Die Einnahme zu den Mahlzeiten (fettreiches Essen) verzögert die Resorption um ungefähr 1 Stunde.

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 Plasmaproteinbindung beträgt bei therapeutischen Plasmakonzentrationen ca. 97 %. Celecoxib wird nicht bevorzugt an Erythrozyten gebunden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 8 bis 12 Stunden. Steady-State-Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 5 Behandlungstagen erreicht. Nur die Ausgangssubstanz zeigt pharmakologische Aktivität. Die im Blut gefundenen Hauptmetaboliten zeigen keine nachweisbare Hemmung der COX-1- oder COX-2-Aktivität.

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

Die Aktivität des Cytochrom P450 2C9 ist bei Personen mit einem genetischen Polymorphismus, der zu einer verminderten Enzymaktivität führt wie bei solchen, die homozygot für den CYP2C9\*3-Polymorphismus sind, verringert.

In einer Pharmakokinetikstudie mit einmal täglich 200 mg Celecoxib bei gesunden Probanden, die entweder als CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3 oder CYP2C9\*3/\*3 typisiert wurden, betrug bei den als CYP2C9\*3/\*3 typisierten Personen am 7. Tag die mediane  $C_{max}$  und die  $AUC_{0-24}$  von Celecoxib jeweils etwa das 4-Fache und das 7-Fache der anderen Genotypen. In drei unterschiedlichen Einzeldosisstudien bei insgesamt 5 als CYP2C9\*3/\*3 typisierten Personen erhöhte sich die  $AUC_{0-24}$  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 bekannter-

maßen oder vermutlich schlechte CYP-2C9-Metabolisierer sind, sollte Celecoxib nur mit Vorsicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

Im Vergleich zu Personen mit normaler Leberfunktion zeigten Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung einen durchschnittlichen Anstieg der  $C_{max}$  von Celecoxib um 53 % und der AUC um 26 %. Die entsprechenden Werte bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung waren 41 % bzw. 146 %. Die Metabolisierungsrate bei Patienten mit leichten bis mäßigen 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.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Standarduntersuchungen zur embryofetalen Toxizität ergaben ein dosisabhängiges Auftreten von Zwerchfellhernien bei Rattenföten und von kardiovaskulären Missbildungen bei Kaninchenföten bei einer systemischen Exposition für den freien Wirkstoff, die ungefähr 5-fach (Ratte) und 3-fach (Kaninchen) höher als diejenige war, die bei der höchsten empfohlenen Tagesdosis für den Menschen (400 mg) erreicht wurde.

Zwerchfellhernien wurden auch bei einer Studie zur peri- und postnatalen Toxizität bei Ratten beobachtet, die eine Exposition während der organogenetischen Periode einschloss. Bei dieser Studie wies die niedrigste systemische Exposition, bei der diese Anomalie bei einem Tier auftrat, einen geschätzten

Sicherheitsabstand relativ zu der höchsten empfohlenen Tagesdosis beim Menschen von ca. 3 auf.

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

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

Standarduntersuchungen zur Genotoxizität oder Karzinogenität ergaben keinen Hinweis auf spezielle Risiken für den Menschen, die über die bereits in anderen Kapiteln der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ genannten Risiken hinausgehen. In einer 2-jährigen Toxizitätsstudie wurde bei männlichen Ratten mit hohen Dosen eine Zunahme von nicht adrenalen Thrombosen beobachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Kapselinhalt:

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

#### Kapselhülle:

Titandioxid (E 171)  
Gelatine  
Natriumdodecylsulfat

#### Drucktinte:

Schellack  
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132) (*Celecoxib Mylan 100 mg*)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172) (*Celecoxib Mylan 200 mg*)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige oder opak-weiße Blisterpackungen aus PVC/Aluminium

*Celecoxib Mylan 100 mg*  
Packungen zu 20, 50, 100 Hartkapseln

*Celecoxib Mylan 200 mg*  
Packungen zu 20, 50, 100 Hartkapseln

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 ZULASSUNGEN**

Mylan dura GmbH  
Postfach 10 06 35  
64206 Darmstadt

Telefon: 06151-95 12-0  
Telefax: 06151-95 12-471

E-Mail: [info@mylan-dura.de](mailto:info@mylan-dura.de)  
[www.mylan-dura.de](http://www.mylan-dura.de)

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:  
06131-19240 (Giftnotrufzentrale Mainz)

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

89512.00.00  
89513.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN**

5. Mai 2014

**10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2014

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig