

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Bextra® 10 mg Filmtabletten
 Bextra® 20 mg Filmtabletten
 Bextra® 40 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Bextra 10 mg Filmtabletten
 Eine Filmtablette enthält 10 mg Valdecoxib.

Bextra 20 mg Filmtabletten
 Eine Filmtablette enthält 20 mg Valdecoxib.

Bextra 40 mg Filmtabletten
 Eine Filmtablette enthält 40 mg Valdecoxib.

Sonstige Bestandteile siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Bextra 10 mg Filmtabletten
 Weiß, kapselförmig, mit Prägung "10" auf einer und "7815" auf der anderen Seite.

Bextra 20 mg Filmtabletten
 Weiß, kapselförmig, mit Prägung "20" auf einer und "7815" auf der anderen Seite.

Bextra 40 mg Filmtabletten
 Weiß, kapselförmig, mit Prägung "40" auf einer und "7815" auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von Osteoarthrose oder rheumatoider Arthritis.
 Behandlung der primären Dysmenorrhoe.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Bextra wird oral angewendet.
 Bextra kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Bextra sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum verabreicht werden, da das kardiovaskuläre

Risiko einer Bextra-Therapie mit Dosis und Behandlungsdauer ansteigen kann. Die Therapienotwendigkeit sowie das Ansprechen auf die Therapie sollten regelmäßig überprüft werden, insbesondere bei Patienten mit aktivierter Arthrose (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)

Osteoarthrose und rheumatoide

Arthritis: Die empfohlene Dosierung beträgt einmal täglich 10 mg. Für einige Patienten kann sich mit einer Dosierung von 20 mg einmal täglich ein zusätzlicher Nutzen ergeben. Als Maximaldosis werden 20 mg einmal täglich empfohlen. Falls sich nach Dosiserhöhung innerhalb von zwei Wochen keine Verbesserung der Wirksamkeit zeigt, sollten andere therapeutische Möglichkeiten in Erwägung gezogen werden.

Behandlung der primären

Dysmenorrhoe: Die empfohlene Dosierung für die symptomatische Behandlung beträgt 40 mg einmal täglich. Am ersten Behandlungstag kann bei Bedarf eine zusätzliche Dosis von 40 mg eingenommen werden. Danach beträgt die empfohlene Maximaldosis 40 mg einmal täglich.

Ältere Patienten: Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre), insbesondere bei solchen mit einem Körpergewicht unter 50 kg, ist die Behandlung mit der niedrigsten empfohlenen Dosis für Osteoarthrose und rheumatoide Arthritis (10 mg einmal täglich) zu beginnen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen: Bei einer leichten Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Score 5 - 6) ist im Allgemeinen eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Die Behandlung von Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh Score 7 - 9) sollte mit Vorsicht begonnen werden. Für die Behandlung von Osteoarthrose und rheumatoider Arthritis sollte die niedrigste empfohlene Dosierung (10 mg einmal täglich) eingesetzt werden und bei primärer Dysmenorrhoe sollte die Dosis 20 mg nicht überschreiten. Es liegen keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Score ≥ 10) vor, daher ist die Anwendung bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Nierenfunktionsstörungen: Aufgrund der Pharmakokinetik ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger (Kreatinin-Clearance 30 - 80 ml / min) oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml / min) keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder bei Patienten mit Neigung zur Flüssigkeits-

retention Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche: Bextra wurde bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht. Deshalb wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Aktive peptische Ulzera oder gastrointestinale (GI) Blutungen.

Patienten, die nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) einschließlich COX-2(Cyclooxygenase-2)-Hemmern mit Asthma, akuter Rhinitis, Nasenschleimhautpolypen, angioneurotischen Ödemen, Urtikaria oder sonstigen allergischen Erkrankungen reagiert haben.

Drittes Trimenon der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

Schwere Leberfunktionsstörung (Serum-Albumin < 25 g / l oder Child-Pugh Score ≥ 10).

Entzündliche Darmerkrankungen.

Schwere dekompensierte Herzinsuffizienz (NYHA II - IV).

Behandlung postoperativer Schmerzen nach einer koronaren Bypass-Operation (CABG) (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Klinisch gesicherte koronare Herzkrankheit und / oder zerebrovaskuläre Erkrankungen.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund der Möglichkeit von verstärkten Nebenwirkungen bei höheren Dosen von Valdecoxib, anderen COX-2-Hemmern oder NSAR sollte bei Patienten, die mit Valdecoxib behandelt werden, nach einer Dosiserhöhung eine entsprechende Kontrolle erfolgen. Falls sich keine verbesserte Wirksamkeit feststellen lässt, sollten andere therapeutische Möglichkeiten erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Bextra sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum

verabreicht werden, da das kardiovaskuläre Risiko einer Bextra-Therapie mit Dosis und Behandlungsdauer ansteigen kann. Die Therapienotwendigkeit sowie das Ansprechen auf die Therapie sollten regelmäßig überprüft werden, insbesondere bei Patienten mit aktivierter Arthrose (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3)

Patienten mit erheblichen Risikofaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (z. B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) oder periphere arterielle Verschlusskrankheit sollten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung mit Bextra behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Im Falle von Anzeichen einer Verschlechterung der spezifischen klinischen Symptome bei solchen Patienten, sind entsprechende Maßnahmen zu ergreifen und ein Absetzen der Behandlung mit Valdecoxib ist in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 5.1).

Abgesehen von koronaren Bypass-Operationen ist Bextra bei anderen Eingriffen zur kardiovaskulären Revaskularisation nicht untersucht worden. Studien zu anderen chirurgischen Eingriffen außer Bypass-Operationen schlossen nur Patienten mit dem ASA (American Society of Anesthesiology)-Status I – III ein.

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).

Unter Valdecoxib wurden gastrointestinale Komplikationen (Perforationen, Ulzera und Blutungen (PUBs)) beobachtet, einige von diesen verliefen tödlich. Daher ist bei der Behandlung von Patienten, mit besonders hohem Risiko für die Entwicklung gastrointestinaler 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 Magen-Darm-Blutungen in der Vorgeschichte.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Acetylsalicylsäure (selbst in niedriger Dosis) besteht unter Valdecoxib, anderen COX-2-Hemmern oder NSAR ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen. Das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen

(Geschwüre und andere Komplikationen) erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von Valdecoxib und Acetylsalicylsäure (ASS), selbst bei niedriger Dosierung. In klinischen Langzeitstudien konnte kein signifikanter Unterschied in der gastrointestinalen Verträglichkeit zwischen selektiven COX-2-Hemmern + ASS und NSAR + ASS beobachtet 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. Da Valdecoxib die Thrombozytenaggregation nicht hemmt, sollten thrombozytenaggregationshemmende Therapien (z. B. mit Acetylsalicylsäure) nicht abgesetzt werden bzw. bei Patienten mit einem Risiko für oder einer Anamnese mit kardiovaskulären oder anderen thrombotischen Ereignissen (Vorgeschichte mit Myokardinfarkt, Angina pectoris, ischämischer Herzkrankheit, atherosklerotischer Herzkrankheit, zerebrovaskulären Ereignissen, zerebraler Ischämie, koronaren Bypassoperationen oder peripheren Gefäßoperationen) in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5 und 5.1).

Aufgrund der oben beschriebenen pharmakodynamischen Eigenschaften von selektiven COX-2-Hemmern ist bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit in der Krankengeschichte Vorsicht geboten. Im Falle von Anzeichen einer Verschlechterung der spezifischen klinischen Symptome bei solchen Patienten, sind entsprechende Maßnahmen zu ergreifen und ein Absetzen der Behandlung mit Valdecoxib ist in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 5.1). Abgesehen von koronaren Bypass-Operationen ist Bextra bei anderen Eingriffen zur kardiovaskulären Revaskularisation nicht untersucht worden.

Nach der Marktzulassung wurden in Verbindung mit der Anwendung von Valdecoxib über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit tödlichem Ausgang, einschließlich Erythema multiforme, exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko für solche Ereignisse scheint für die Patienten zu Beginn der Behandlung am höchsten zu sein; in der Mehrzahl der Fälle trat das Ereignis in den ersten beiden Behandlungswochen auf.

Beim ersten Anzeichen einer Hautreaktion, einer Schleimhautläsion oder irgendwelchen anderen Überempfindlichkeitssymptomen sollte Valdecoxib abgesetzt werden. Im Vergleich mit anderen selektiven COX-2-Hemmern scheint die Melderate für schwer-

wiegende Hautreaktionen mit Valdecoxib höher zu liegen. Bei Patienten mit bekannter Allergie gegen Sulfonamide könnte ein erhöhtes Risiko für Hautreaktionen bestehen (siehe Abschnitt 4.3). Auch bei Patienten ohne bekannte Allergie gegen Sulfonamide könnte ein Risiko für schwerwiegende Hautreaktionen bestehen.

Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie und Angioödem) wurden nach der Marktzulassung bei Patienten berichtet, die Valdecoxib erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Einige dieser Reaktionen traten bei Patienten mit bekannter Allergie gegen Sulfonamide auf (siehe Abschnitt 4.3). Beim ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Valdecoxib abgesetzt werden.

Bei Patienten mit Hypertonie, Herzinsuffizienz oder einer Neigung zur vermehrten Flüssigkeitsretention in der Anamnese ist Vorsicht geboten. Da die Prostaglandinsynthese-Hemmung zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zu einer vermehrten Flüssigkeitsretention führen kann, ist bei der Anwendung von Valdecoxib an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2). Wie bei anderen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) wurden bei einigen Patienten unter Langzeitanwendung von Valdecoxib in einer Dosierung von 10 bis 20 mg pro Tag Flüssigkeitsretention, Ödeme und Bluthochdruck beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Diese Effekte können dosisabhängig sein und werden bei Dosierungen, die höher sind als die für die Langzeitanwendung empfohlenen, häufiger beobachtet. Bei Patienten mit Hypertonie, Herzinsuffizienz oder Neigung zur vermehrten Flüssigkeitsretention in der Anamnese ist die Behandlung mit Valdecoxib in der niedrigsten empfohlenen Dosierung einzuleiten.

Bei Patienten mit Dehydratation muss die Behandlung mit Valdecoxib mit Vorsicht begonnen werden. In diesem Fall ist es ratsam, die Patienten zunächst zu rehydrieren und dann mit der Valdecoxib-Therapie zu beginnen.

Valdecoxib darf bei Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh Score 7 - 9) nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Falls es während der Behandlung zu einer Verschlechterung der oben beschriebenen Störungen kommt, sollten geeignete Maßnahmen ergriffen und Bextra gegebenenfalls abgesetzt werden.

Valdecoxib kann Fieber und andere Zeichen einer Entzündung maskieren (siehe Abschnitt

5.1). Im Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR und in nichtklinischen Studien mit Valdecoxib wurde in Einzelfällen eine Verschlimmerung von Weichteilinfektionen beschrieben (siehe Abschnitt 5.3). Die Operationswunde bei Patienten, die mit Valdecoxib behandelt werden, sollte sehr sorgfältig auf Anzeichen einer Infektion beobachtet werden.

Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Valdecoxib mit Warfarin oder anderen oralen Antikoagulanzen ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Wie bei anderen Arzneimitteln, die bekannterweise die Cyclooxygenase- / Prostaglandin-synthese hemmen, wird die Anwendung von Valdecoxib bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.6 und 5.1).

Bextra 10 mg, 20 mg und 40 mg Filmtabletten enthalten Lactose (103 mg, 206 mg bzw. 186 mg). Patienten mit den seltenen hereditären Störungen einer Galactoseintoleranz, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorptions-Syndrom dürfen diese Arzneimittel nicht verwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die Therapie mit Antikoagulanzen muss insbesondere in den ersten Tagen nach Beginn oder Änderung der Valdecoxib-Therapie bei Patienten überwacht werden, die Warfarin oder andere orale Antikoagulanzen erhalten, da bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen besteht. Patienten, die orale Antikoagulanzen erhalten, sollten daher engmaschig auf ihre Thromboplastinzeit (INR) überwacht werden, vor allem in den ersten Tagen nach Beginn der Behandlung oder nach einer Änderung der Dosis von Valdecoxib (siehe Abschnitt 4.4). Valdecoxib hat keine Wirkung auf die durch Acetylsalicylsäure vermittelte Hemmung der Thrombozytenaggregation oder auf die Blutungszeiten. Dies zeigte sich bei parenteraler Gabe des Prodrug Parecoxib-Natrium gemeinsam mit Acetylsalicylsäure. In klinischen Studien zeigte sich - wie auch bei anderen NSAR - bei gemeinsamer Anwendung mit niedrigdosierter Acetylsalicylsäure ein gegenüber der alleinigen Anwendung von Valdecoxib erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzerationen und andere gastrointestinale Komplikationen (siehe Abschnitt 5.1). NSAR können die Wirkung von Diuretika und

Antihypertensiva reduzieren. Wie bei NSAR kann das Risiko einer akuten Niereninsuffizienz ansteigen, wenn Valdecoxib zusammen mit ACE-Hemmern oder Diuretika angewendet wird.

Es wird angenommen, dass bei gleichzeitiger Anwendung von NSAR und Cyclosporin oder Tacrolimus die nierenschädigende Wirkung von Cyclosporin oder Tacrolimus verstärkt wird. Die Nierenfunktion muss überwacht werden, wenn Valdecoxib mit einem dieser Arzneimittel zusammen angewendet wird.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Valdecoxib

Beim Menschen wird Valdecoxib hauptsächlich über die Isoenzyme CYP3A4 und 2C9 metabolisiert. Deshalb ist bei gleichzeitiger Anwendung von Valdecoxib mit Arzneimitteln, die CYP3A4 und 2C9 inhibieren, Vorsicht geboten.

Die Valdecoxib-Plasmaexposition (AUC) war bei gleichzeitiger Anwendung mit Fluconazol (ein vorwiegender CYP2C9-Hemmer) um 62 %, bei gleichzeitiger Anwendung mit Ketoconazol (CYP3A4-Hemmer) um 38 % erhöht. Bei Patienten, die Fluconazol oder Ketoconazol erhalten, sollte eine Valdecoxib-Behandlung daher mit der niedrigsten empfohlenen Dosierung eingeleitet werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Valdecoxib (40 mg zweimal täglich) und Phenytoin (300 mg einmal täglich), einem CYP3A4-Induktor, wurde nach 12 Tagen eine Verringerung der Plasmaexposition (AUC) von Valdecoxib um 27 % beobachtet. Die Abnahme der Valdecoxib-Plasmaexposition war aufgrund der bekannten enzyminduzierenden Wirkung von Phenytoin zu erwarten und wurde als nicht klinisch relevant angesehen, deshalb ist eine Erhöhung der Valdecoxib-Dosis bei gleichzeitiger Anwendung von Phenytoin nicht erforderlich. Diese Ergebnisse müssen jedoch von Ärzten berücksichtigt werden, wenn Valdecoxib gemeinsam mit CYP3A4-Induktoren wie etwa Carbamazepin oder Dexamethason angewendet wird. Eine klinisch signifikante Abnahme der AUC von Valdecoxib kann bei gleichzeitiger Anwendung von stärkeren Enzyminduktoren wie etwa Rifampicin auftreten.

Die gleichzeitige Anwendung von Valdecoxib mit einem Antazidum (Aluminium-Magnesium-Hydroxid) hatte keinen signifikanten Einfluss auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Valdecoxib.

Wirkung von Valdecoxib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Eine Behandlung mit Valdecoxib (40 mg zweimal täglich über 7 Tage) führte bei

Dextromethorphan (CYP2D6-Substrat) zu einem 3fachen Anstieg der Plasmakonzentration. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Valdecoxib und Arzneimitteln, die hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert werden und einen engen therapeutischen Bereich besitzen (z. B. Flecainid, Propafenon, Metoprolol), Vorsicht geboten.

Die Omeprazol-Plasmaexposition (CYP2C19-Substrat) von 40 mg einmal täglich war nach Anwendung von Valdecoxib 40 mg zweimal täglich für 7 Tage um 46 % erhöht, während die Plasmaexposition von Valdecoxib unverändert war. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Valdecoxib - obwohl es nicht durch CYP2C19 metabolisiert wird - ein Hemmer dieses Isoenzym sein kann. Daher ist bei der Anwendung von Valdecoxib zusammen mit Arzneimitteln, die bekannterweise CYP2C19-Substrate sind (z. B. Omeprazol, Phenytoin, Diazepam oder Imipramin), Vorsicht geboten.

Bei Wechselwirkungsstudien an Patienten mit rheumatoider Arthritis, die wöchentlich intramuskulär Methotrexat erhielten, hatte oral gegebenes Valdecoxib (40 mg zweimal täglich) keine klinisch signifikante Wirkung auf die Plasmakonzentration von Methotrexat. Allerdings sollte bei gleichzeitiger Anwendung dieser beiden Arzneimittel eine angemessene Überwachung der Methotrexat-bedingten Toxizität in Erwägung gezogen werden.

Eine gleichzeitige Anwendung von Valdecoxib (40 mg zweimal täglich über 7 Tage) und Lithium führte zu einer signifikanten Abnahme der Serum-Clearance (25 %) und der renalen Clearance (30 %) von Lithium mit einer um 34 % höheren Serumexposition, als bei Behandlung mit Lithium alleine. Die Serumkonzentration von Lithium muss bei Patienten, die Lithium erhalten, zu Beginn oder bei einer Änderung der Valdecoxib-Therapie engmaschig überwacht werden. Lithiumcarbonat (450 mg zweimal täglich über 7 Tage) hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Valdecoxib.

Valdecoxib (40 mg zweimal täglich) hemmt den Metabolismus des kombinierten oralen Kontrazeptivums Ethinylestradiol (35 Mikrogramm) / Norethindron (1 mg), wobei sich die Plasmaexposition für Ethinylestradiol um 34 % und für Norethindron um 20 % erhöht. Dieser Anstieg der Plasmakonzentration von Ethinylestradiol sollte bei der Auswahl eines Kontrazeptivums zur gleichzeitigen Anwendung mit Valdecoxib berücksichtigt werden. Eine Erhöhung der Plasmaexposition für Ethinylestradiol kann zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen in Verbindung mit oralen Kontrazeptiva führen (z. B. venöse thrombo-

embolische Ereignisse bei Frauen mit erhöhtem Risiko).

Die gemeinsame Anwendung von Valdecoxib und Glibenclamid (CYP3A4-Substrat) hatte weder einen Einfluss auf die Pharmakokinetik (Exposition) noch auf die Pharmakodynamik (Blutzucker- und Insulinspiegel) von Glibenclamid.

Injizierbare Anästhetika: Weder die Pharmakokinetik (Metabolismus und Exposition) noch die Pharmakodynamik (EEG-Effekte, psychomotorische Untersuchungen und Erwachen aus der Sedierung) von i.v.-verabreichtem Propofol (CYP2C9-Substrat) oder i.v.-verabreichtem Midazolam (CYP3A4-Substrat) wird durch die Gabe von Valdecoxib nach Anwendung des Prodrugs, Parecoxib-Natrium, beeinflusst. Die gleichzeitige Anwendung von Valdecoxib hat auch keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die CYP3A4-vermittelte hepatische oder intestinale Metabolisierung von oral verabreichtem Midazolam. Die gleichzeitige i.v.-Anwendung von Parecoxib-Natrium zeigt, dass Valdecoxib keine signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von i.v.-verabreichtem Fentanyl und i.v.-verabreichtem Alfentanil (CYP3A4-Substrate) hat.

Inhalierbare Anästhetika: Es wurden keine spezifischen Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Bei Studien, in denen Valdecoxib präoperativ angewendet wurde, ergab sich kein Hinweis auf pharmakodynamische Wechselwirkungen zwischen vor der Operation verabreichtem Valdecoxib und Lachgas oder Isofluran (siehe Abschnitt 5.1).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Wie bei anderen Arzneimitteln, die COX-2 hemmen, wird die Anwendung von Valdecoxib bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen. (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.3).

Die Anwendung von Valdecoxib im letzten Trimenon der Schwangerschaft ist kontraindiziert, da es wie andere Arzneimittel, für die eine Hemmung der Prostaglandinsynthese bekannt ist, einen vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli oder Wehenschwäche verursachen kann (siehe Abschnitte 4.3, 5.1 und 5.3). Valdecoxib darf deshalb während der ersten beiden Trimester der Schwangerschaft oder während des Geburtsvorgangs nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Patientin ist größer als das mögliche Risiko für den Fötus. Es liegen keine adäquaten Daten zur Anwen-

dung von Valdecoxib bei Schwangeren oder während des Geburtsvorgangs vor. Studien an Tieren haben Wirkungen auf die Reproduktionsfähigkeit gezeigt (siehe Abschnitte 5.1 und 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Stillzeit:

Valdecoxib und ein aktiver Metabolit des Valdecoxib gehen in die Milch von Ratten über. Es ist nicht bekannt, ob Valdecoxib beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Valdecoxib darf nicht bei stillenden Frauen angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Valdecoxib auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch dürfen Patienten, die sich unter Behandlung mit Valdecoxib benommen, schwindelig oder schläfrig fühlen, weder aktiv am Straßenverkehr teilnehmen noch Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die klinische Unbedenklichkeit von Valdecoxib ist an mehr als 10.000 Patienten untersucht worden; dabei wurden mehr als 2.500 Arthritis-Patienten länger als 6 Monate und mehr als 600 Arthritis-Patienten mindestens ein Jahr lang behandelt.

Die folgenden unerwünschten Ereignisse wurden häufiger als bei Placebo beobachtet, und innerhalb einer Gruppe von insgesamt 4824 Patienten berichtet, denen im Rahmen von 24 Placebo-kontrollierten Studien bei akutem Schmerz (nach Operationen im Mundbereich, gynäkologischen Operationen, Leistenbruch-Operationen, orthopädischen Operationen oder aortokoronaren Bypass-Operationen ebenso wie bei primärer Dysmenorrhoe) oder rheumatischen Erkrankungen (Osteoarthritis und rheumatoide Arthritis) 10 – 40 mg Valdecoxib als Einzel- oder Mehrfachdosen bis zu 80 mg täglich angewendet wurden. Bei den Studien zum akuten Schmerz und zur Arthrose lagen die Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen bei den mit Valdecoxib behandelten Patienten bei 2,3 % bzw. 6,8 % und bei den mit Placebo behandelten Patienten bei 1,6 % bzw. 6,0 %.

[Sehr häufig (> 1 / 10), häufig (> 1 / 100, < 1 / 10), gelegentlich (> 1 / 1000, < 1 / 100), selten (> 1 / 10.000, < 1 / 1000), sehr selten

(< 1 / 10.000 einschließlich Einzelfälle)]

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Sinusitis, Harnwegsinfektionen
Gelegentlich: abnormale seröse Wunddrainage im Sternum, Wundinfektion, Moniliasis, Virusinfektion

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie
Selten: Thrombozytopenie, Leukopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Verschlechterung einer Allergie

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit, Somnolenz
Gelegentlich: Angstzustände, Verwirrtheit, Nervosität
Selten: Depression

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Synkope, erhöhter Muskeltonus, Hypoästhesie, Parästhesie, Veränderung des Geschmacksinns
Selten: Dysphonie, zerebrovaskuläre Störungen

Augenerkrankungen

Gelegentlich: periorbitale Schwellungen, verschwommenes Sehen, Konjunktivitis

Herzkrankungen

Gelegentlich: Herzinsuffizienz, Palpitationen

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypertonie
Gelegentlich: Verschlechterung einer bestehenden Hypertonie, Hämatom

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten, Pharyngitis
Gelegentlich: Bronchospasmus, Pneumonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Völlegefühl, Bauchschmerzen, alveoläre Osteitis, Diarrhoe, Dyspepsie, Aufstoßen, Übelkeit, Mundtrockenheit
Gelegentlich: Duodenitis, Gastroenteritis, Gastroduodenalulzera, gastroösophagealer Reflux, Stomatitis
Selten: Blutstuhl, Bluterbrechen, Darmverschluss

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus, Ausschlag
Gelegentlich: Ekchymose, Urtikaria
Selten: Angioödem, Lichtempfindlichkeit

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Albuminurie, Hämaturie, Oligurie
Selten: Nephritis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: periphere Ödeme
Gelegentlich: generalisierte Ödeme

Untersuchungen

Gelegentlich: Erhöhung von AST und ALT, erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhte BUN-Werte, erhöhtes Kreatinin, erhöhte Kreatinphosphokinase, Gewichtszunahme

Bei Patienten, die sich einer aortokoronaren Bypass-Operation unterzogen haben, besteht nach Anwendung von Valdecoxib ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse, wie etwa kardiovaskuläre / thromboembolische Ereignisse, tiefe chirurgische Infektionen oder Komplikationen bei der sternalen Wundheilung. Die kardiovaskulären / thromboembolischen Ereignisse schließen Myokardinfarkt, Schlaganfall / transitorische ischämische Attacken (TIA), Lungenembolie und tiefe Venenthrombosen ein (siehe Abschnitt 4.3 und 5.1).

Bei der Anwendung nach Markteinführung wurden die folgenden Nebenwirkungen beobachtet: Anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, Myokardinfarkt, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (siehe Abschnitt 4.4).

Die folgenden seltenen schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden beschrieben: akute Niereninsuffizienz, Hepatitis, Leberversagen, Pankreatitis.

4.9 Überdosierung

Es wurde kein Fall einer Valdecoxib-Überdosierung berichtet.

Patienten sollen im Falle einer Überdosierung symptomatisch und unterstützend behandelt werden. Valdecoxib wird durch Hämodialyse nicht entfernt. Diurese oder Alkalisierung des Urins sind aufgrund der hohen Proteinbindung von Valdecoxib nicht geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Coxibe,
ATC-Code: M01AH03

Valdecoxib ist ein oraler, und innerhalb des klinischen Dosierungsbereichs selektiver Cyclooxygenase-2(COX-2)-Hemmer. 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. Die COX-2 ist auch bei der Ovulation, der Implantation, beim Verschluss des Ductus arteriosus, der Regulierung der Nierenfunktion und Funktionen des zentralen Nervensystems (Fieberinduktion, Schmerzempfindung und kognitive Funktionen) beteiligt. Die COX-2 könnte auch bei der Abheilung von Ulzera eine Rolle spielen. Beim Menschen wurde die COX-2 in Geweben um Magenulzera gefunden. Ihre Bedeutung im Rahmen des Heilungsprozesses von Ulzera beim Menschen ist jedoch noch nicht nachgewiesen.

Der Unterschied in der thrombozytenaggregationshemmenden Aktivität zwischen einigen COX-1-hemmenden NSAR und selektiven COX-2-Hemmern könnte bei Patienten mit einem Risiko für thromboembolische Reaktionen von klinischer Signifikanz sein. COX-2-Hemmer reduzieren die Bildung von systemischem (und damit möglicherweise auch endotheliale) Prostacyclin, ohne das Thromboxan der Plättchen zu beeinflussen. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist bisher noch nicht geklärt.

Osteoarthritis: Valdecoxib wurde in sechs randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudien an ca. 2670 Osteoarthritis-Patienten über eine Dauer von 6 bis 52 Wochen untersucht. Valdecoxib 10 mg und 20 mg einmal täglich führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Besserung und zeigte in zwei Studien über 12 Wochen bei Patienten mit Osteoarthritis der Hüfte oder des Knies bei einer kombinierten Bewertung von Schmerz-, Steifigkeits- und Körperfunktions-Messgrößen eine mit Naproxen 500 mg zweimal täglich vergleichbare Wirksamkeit. Eine Linderung der Arthroseschmerzen wurde schon innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Anwendung berichtet. In einer Studie über 26 Wochen an Patienten mit Osteoarthritis der Hüfte oder des Knies (einige davon auch mit Osteoarthritis der Hand und / oder Wirbelsäule) konnte gezeigt werden, dass Valdecoxib 10 mg und 20 mg einmal täglich klinisch mit Diclofenac 75 mg zweimal täglich vergleichbar war.

Rheumatoide Arthritis: Valdecoxib wurde in fünf randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudien an 2684 Patienten über 6 bis 26 Wochen untersucht. 10 und 20 mg Valdecoxib zeigten in zwei Studien über 12 Wochen sowohl anhand kombinierter klinischer, Labor- und funktionaler Messgrößen als auch hinsichtlich einer Reduktion der Gelenkschmerzen und Empfindlichkeit bei rheumatoider Arthritis eine Überlegenheit gegenüber Placebo und eine mit Naproxen 500 mg zweimal täglich vergleichbare Wirkung. In einer 26-wöchigen Studie zeigte sich, dass 20 mg und 40 mg Valdecoxib einmal täglich eine mit Diclofenac 75 mg zweimal täglich vergleichbare Wirksamkeit hatte. Im Vergleich zu 20 mg erbrachten 40 mg Valdecoxib jedoch keinen zusätzlichen Effekt. Valdecoxib wurde in Kombination mit Kortikosteroiden und / oder DMARDs, wie z. B. Methotrexat, Goldsalzen und Hydroxychloroquin, erfolgreich angewendet.

Primäre Dysmenorrhoe: Bei primärer Dysmenorrhoe benötigte die Mehrzahl der Patientinnen nur eine Einzeldosis von 40 mg Valdecoxib zur Linderung der Menstruationsschmerzen.

Gastrointestinale Studien: In zwei Studien über 12 Wochen an 1866 Osteoarthritis-Patienten betrug die Häufigkeit endoskopisch festgestellter gastroduodenaler Ulzera unter Anwendung von Valdecoxib 10 mg und 20 mg täglich 3 - 7 % und war statistisch signifikant niedriger als bei mit Naproxen 500 mg zweimal täglich (13 %), Ibuprofen 800 mg dreimal täglich (16 %) oder Diclofenac 75 mg zweimal täglich (17 %). Die Häufigkeitsrate unter Placebo betrug 6 - 7 %.

In einer Studie über 26 Wochen, wurden nach 14 Wochen endoskopische Untersuchungen an insgesamt 1217 Patienten mit Osteoarthritis oder rheumatoider Arthritis durchgeführt. Die Patienten wurden entweder mit Valdecoxib 20 mg bzw. 40 mg zweimal täglich, oder Naproxen 500 mg zweimal täglich behandelt. Die Rate der gastroduodenalen Ulzera war bei den Patienten, die eine der beiden Valdecoxib-Dosen erhielten, signifikant geringer (4 bzw. 8 %) als bei denjenigen, die Naproxen erhielten (18 %). In einer zweiten Studie über 26 Wochen wurde eine Endoskopie nur am Ende der Studie an 722 Patienten mit rheumatoider Arthritis durchgeführt. Diese Patienten erhielten entweder Valdecoxib 20 mg bzw. 40 mg einmal täglich oder Diclofenac 75 mg zweimal täglich. Die Rate der gastroduodenalen Ulzera war bei den Patienten, die eine der beiden Valdecoxib-Dosen erhielten, signifikant niedriger (4 - 6 %) als bei den Patienten die Diclofenac erhielten (16 %).

In einer prospektiven Analyse von 8 kontrollierten Studien über 12 bis 26 Wochen mit 7434 Patienten mit Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis war unter Valdecoxib 5 - 80 mg pro Tag die auf ein Jahr berechnete Inzidenz von Ulkuskomplikationen (makroskopischen Blutungen, Perforationen oder Verschlüssen) signifikant niedriger (0,67 %) als die ebenfalls auf ein Jahr berechneten Inzidenzraten mit den NSAR-Vergleichssubstanzen (1,97 %), Naproxen 500 mg zweimal täglich, Ibuprofen 800 mg dreimal täglich und Diclofenac 75 mg zweimal täglich. Valdecoxib 5 - 80 mg pro Tag zeigte, obwohl numerisch höher, keinen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber Placebo. Der therapeutische Dosisbereich bei Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis liegt bei 10 - 20 mg pro Tag.

Postoperative CABG-Studien zur

Verträglichkeit: Zusätzlich zur routinemäßigen Erfassung von unerwünschten Ereignissen wurden im Voraus definierte Ereigniskategorien, die von einem unabhängigen Expertengremium bewertet wurden, in zwei placebokontrollierten Studien zur Verträglichkeit untersucht. Dabei erhielten die Patienten Parecoxib-Natrium über mindestens 3 Tage und wurden danach für 10 bis 14 Tage auf orales Valdecoxib umgestellt. Während der Behandlung erhielten alle Patienten eine analgetische Standardtherapie.

Bei beiden CABG-Studien erhielten die Patienten vor der Randomisierung und während der gesamten Studiendauer niedrig dosierte Acetylsalicylsäure.

Die erste CABG-Studie war eine 14-tägige, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Patienten wurden mindestens 3 Tage lang mit zweimal täglich 40 mg Parecoxib-Natrium i.v. gefolgt von zweimal täglich 40 mg Valdecoxib (Parecoxib-Natrium / Valdecoxib-Gruppe; n = 311) oder mit Placebo / Placebo (n = 151) behandelt. Es wurden neun im Voraus definierte Nebenwirkungskategorien untersucht (kardiovaskuläre / thromboembolische Ereignisse; Perikarditis; erstmaliges Auftreten oder Exazerbation einer Herzinsuffizienz; Nierenfunktionsstörung / Nierenversagen; Ulkuskomplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt; größere Blutungen ausserhalb des GI-Traktes; Infektionen; nichtinfektiöse Lungenbeschwerden und Tod). Im Vergleich zur Placebogruppe ergab sich in der Parecoxib-Natrium / Valdecoxib-Gruppe sowohl für die Phase der i.v.-Gabe (0,0 % vs. 2,2 %) wie auch über die gesamte Studiendauer (1,3 % vs. 4,8 %) eine signifikante ($p < 0,05$) höhere Inzidenz an kardiovaskulären / thromboembolischen Ereignissen (Myokard-

infarkt, Ischämie, zerebrovaskuläre Ereignisse, tiefe Venenthrombosen und Lungenembolie). Postoperative Wundheilungsstörungen (zumeist sternale Wundheilung) wurden unter der Parecoxib / Valdecoxib-Behandlung häufiger beobachtet.

In der zweiten CABG-Studie wurden vier im Voraus definierte Nebenwirkungskategorien untersucht (kardiovaskuläre / thromboembolische Ereignisse; Nierenfunktionsstörung / Nierenversagen; Ulkuskomplikationen / Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt; postoperative Wundheilungsstörungen). Innerhalb von 24 Stunden nach ihrer CABG-Operation wurden die Patienten randomisiert den folgenden Behandlungsgruppen zugeordnet: zunächst eine Initialdosis von 40 mg Parecoxib i.v. gefolgt von 20 mg i.v. alle 12 Stunden über mindestens 3 Tage und anschließend orales Valdecoxib (20 mg alle 12 Stunden) für den Rest der 10-tägigen Behandlungszeit (n = 544); zunächst i.v. Placebo dann orales Valdecoxib (n = 544); zunächst i.v. Placebo gefolgt von oralem Placebo (n = 548). Im Vergleich zur Placebo / Placebo-Gruppe (0,5 %) wurden in der Parecoxib / Valdecoxib-Gruppe (2,0 %) signifikant ($p = 0,033$) mehr Ereignisse der Kategorie „kardiovaskulär / thromboembolisch“ beobachtet. Die Behandlung mit Placebo und Valdecoxib war im Vergleich mit der Placebo / Placebo-Behandlung ebenfalls mit einer höheren Inzidenz kardiovaskulärer / thromboembolischer Ereignisse verbunden, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Drei der insgesamt sechs kardiovaskulären / thromboembolischen Ereignisse in der Placebo / Valdecoxib-Gruppe traten während der Placebo-Behandlung auf. Diese Patienten erhielten kein Valdecoxib. Die im Voraus definierten Ereignisse, die in allen drei Behandlungsgruppen am häufigsten auftraten, betrafen die Kategorie postoperative Wundheilungsstörungen und schlossen tiefe Infektionen von Operationswunden und Komplikationen bei der sternalen Wundheilung ein.

Bei keiner der im Voraus definierten, anderen Ereigniskategorien (Nierenfunktionsstörung / Nierenversagen; Ulkuskomplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt; postoperative Wundheilungsstörungen) ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Verum und Placebo.

Verträglichkeitsstudie bei allgemein-chirurgischen Eingriffen: In einer umfangreichen (n = 1050) Studie bei schweren orthopädischen / allgemein-chirurgischen Eingriffen erhielten die Patienten entweder zunächst eine Initialdosis von 40 mg Parecoxib

i.v., dann mindestens 3 Tage lang 20 mg Parecoxib i.v. alle 12 Stunden, gefolgt von 20 mg Parecoxib oral alle 12 Stunden für den Rest der insgesamt 10-tägigen Behandlungszeit (n = 525) oder Placebo i.v. gefolgt von oralem Placebo (n = 525). Bei diesen postoperativen Patienten ergab sich kein signifikanter Unterschied im generellen Verträglichkeitsprofil (einschließlich der vier oben in der zweiten CABG-Studie im Voraus definierten Nebenwirkungskategorien) zwischen der Parecoxib / Valdecoxib- und der Placebo-Behandlung.

Nierenfunktion: Die Wirkungen von Valdecoxib (10 mg oder 20 mg / Tag) auf die Nierenfunktion wurden bei 5 Placebo- und Verum-kontrollierten Arthritis-Studien mit einer Dauer von 12 Wochen an insgesamt 1806 Patienten mit Osteoarthritis oder rheumatoider Arthritis untersucht, wobei die Bewertung im Vergleich zu Placebo oder konventionellen NSAR anhand von prospektiv festgelegten gepoolten Analysen von im Voraus definierten renalen Ereignissen erfolgte. Die Häufigkeit der renalen Ereignisse, die bei dieser Analyse ermittelt wurden, war mit Valdecoxib 10 mg oder 20 mg täglich (3 - 4 %), Ibuprofen 800 mg dreimal täglich (7 %), Naproxen 500 mg zweimal täglich (2 %) und Diclofenac 75 mg zweimal täglich (4 %) signifikant höher als bei den mit Placebo behandelten Patienten (1 %). In allen Verumgruppen war die Mehrzahl der renalen Ereignisse entweder durch das Auftreten von Ödemen oder durch eine Verschlechterung des Blutdruckes bedingt.

Thrombozytenstudien: In einer Reihe von kleinen Studien mit mehrmaliger Gabe an gesunde junge und ältere (≥ 65 Jahre) Probanden zeigten bis zu 7 Tage verabreichte Einzel- und Mehrfachdosen von Valdecoxib (10 mg bis 40 mg zweimal täglich) im Vergleich zu Placebo keine Auswirkung auf die Thrombozytenaggregation oder die Blutungszeit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Valdecoxib wird rasch resorbiert und erreicht nach ca. 3 Stunden maximale Plasmakonzentrationen. Nach oraler Anwendung beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Valdecoxib 83 %. Nahrungsmittel haben keinen signifikanten Einfluss auf die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) oder das Ausmaß der Resorption (AUC). Wird Valdecoxib jedoch mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen, verzögert sich die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) um 1 - 2 Stunden. Die gleichzeitige Anwendung von Valdecoxib mit einem Antazidum (Aluminium-Magnesium-Hydroxid) hat keinen signifikanten

Einfluss auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Valdecoxib.

Die Bioverfügbarkeit von oral angewendetem Valdecoxib war klinisch nicht signifikant unterschiedlich zu jener von intravenös angewendetem Parecoxib-Natrium (Prodrug von Valdecoxib).

Für die Einmalgabe von Valdecoxib konnte hinsichtlich der Valdecoxib-Plasmaexposition (AUC) annähernde Dosisproportionalität gezeigt werden. Nach Anwendung von Mehrfachdosen (bis zu 100 mg täglich über 14 Tage) steigt die Valdecoxib-AUC ab einer Dosierung von mehr als 10 mg zweimal täglich nicht linear an. Verglichen zur AUC nach Einmalgabe wird dieser nicht lineare Anstieg von 25 - 45 % als klinisch nicht signifikant angesehen und erfordert keine Dosisreduktion. Steady-State-Plasmakonzentrationen werden vor Tag 4 erreicht.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Valdecoxib beträgt ca. 55 Liter. Die Plasmaproteinbindung (hauptsächlich an Albumin) beträgt ca. 98 % und ist über einen Bereich von 21 bis 2384 ng / ml konzentrationsunabhängig. Valdecoxib und sein aktiver Metabolit werden überwiegend an Erythrozyten gebunden, sodass ein Blut-Plasma-Verhältnis von ca. 2 : 1 entsteht.

Es konnte gezeigt werden, dass Valdecoxib die Plazenta von Ratten und Kaninchen passiert. Valdecoxib wird auch in der Cerebrospinalflüssigkeit von Ratten gefunden.

Metabolisierung

Valdecoxib unterliegt einer ausgeprägten hepatischen Metabolisierung über verschiedene Abbauewege, einschließlich über Isoenzyme Cytochrom P-450 (CYP) 3A4 und CYP2C9 sowie CYP-unabhängige direkte Glukuronidierung der Sulfonamid-Untereinheit. Nach Mehrfachgabe tritt keine klinisch signifikante Auto-Induktion des Valdecoxib-Abbaus auf.

Ein aktiver Metabolit von Valdecoxib wurde im menschlichen Plasma mit annähernd 10 % der Valdecoxib-Konzentration festgestellt. Dieser Metabolit, der ein COX-2-selektiver Hemmer mit geringerer Potenz als die Ausgangssubstanz ist, unterliegt ebenfalls einem ausgeprägten Metabolismus und macht weniger als 2 % der in Urin und Stuhl ausgeschiedenen Valdecoxib-Dosis aus. Er zeigt nach Mehrfachanwendung eine annähernd lineare Pharmakokinetik und hat eine mit Valdecoxib vergleichbare Eliminationshalbwertszeit. Aufgrund seiner geringen Konzentration im systemischen Kreislauf ist nicht

davon auszugehen, dass der Metabolit einen signifikanten Einfluss auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von Valdecoxib hat.

Eliminierung

Valdecoxib wird überwiegend über hepatische Metabolisierung eliminiert, wobei weniger als 5 % des Wirkstoffes unverändert über Urin und Faeces ausgeschieden werden. Ungefähr 70 % der Dosis werden in Form von inaktiven Metaboliten im Urin ausgeschieden, ca. 20 % als Valdecoxib-N-Glucuronid. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt ca. 8 - 11 Stunden und die Plasma-Clearance ca. 6 l / h.

Ältere Patienten

Valdecoxib wurde im Rahmen von Pharmakokinetik- und Therapie-Studien an 2.500 älteren Patienten zwischen 65 und 92 Jahren angewendet. Bei gesunden älteren Freiwilligen war die tatsächliche Clearance von Valdecoxib nach oraler Anwendung verringert, was verglichen mit gesunden jungen Freiwilligen, zu einer ungefähr 40 % höheren Plasmaexposition (AUC) von Valdecoxib führte. Bezogen auf das Körpergewicht war die Steady-State-Plasmaexposition von Valdecoxib bei älteren Frauen ca. 16 % höher als bei älteren Männern (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörungen

Da die renale Elimination für die Verteilung von Valdecoxib nicht wesentlich ist, wurde bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen oder bei Patienten mit Hämodialyse keine klinisch signifikante Veränderung der Valdecoxib-Clearance beobachtet. Zusätzlich bewirkt die Anwendung von Valdecoxib bei Patienten mit leichten bis schweren Nierenfunktionsstörungen keine signifikante Veränderung der durchschnittlichen Kreatinin-Clearance (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörungen

Für die Behandlung von Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis sollte die niedrigste empfohlene Dosis (10 mg einmal täglich) angewendet werden. Bei Behandlung der primären Dysmenorrhoe sollte die Tagesdosis 20 mg nicht überschreiten, da die Valdecoxib-Plasmakonzentration bei Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion signifikant (130 %) erhöht war. Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wurden nicht untersucht, deshalb ist die Anwendung von Valdecoxib bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten aus Standarduntersuchungen zu Sicherheitspharmakologie, chronischer Toxizität, Genotoxizität oder Karzinogenität erbrachten keinen Hinweis auf ein spezielles Risiko beim Menschen.

Bei chronischen Toxizitätsstudien wurden – wie bei anderen COX-Hemmern – Nebenwirkungen auf den Gastrointestinaltrakt und die Nieren beobachtet, die beim 2- bis 5fachen der therapeutischen Exposition, die beim Menschen bei chronischer Gabe von 20 mg / Tag erreicht wird, auftraten. Bei diesen Studien erhöhte sich die systemische Exposition von Valdecoxib mit der Anwendungsdauer und war mit einer erhöhten Häufigkeit an beobachteten Nebenwirkungen verbunden. Die Valdecoxib-Behandlung war mit einer Verschlimmerung und einer verzögerten Abheilung von Hautinfektionen assoziiert, ein Effekt, der wahrscheinlich mit der COX-2-Hemmung in Zusammenhang stehen dürfte.

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurde bei Ratten, in Abwesenheit maternaler Toxizität, eine Abnahme der Ovulationen, der Implantationen und der Zahl der lebenden Föten (vermehrte Prä- und Postimplantationsverluste sowie eine Tendenz zu erhöhter früher Resorption) beobachtet, bei Valdecoxib-Expositionsspiegeln, die vergleichbar mit der therapeutischen Exposition beim Menschen nach chronischer Gabe von 20 mg / Tag waren. Die Wirkungen auf die Ovulation erwiesen sich als reversibel. Die Exposition mit Valdecoxib beeinträchtigt die Fertilität männlicher Ratten einschließlich Spermazahlen, Spermamotilität oder Spermamorphologie nicht.

Valdecoxib wird bei Ratten und Kaninchen nicht als teratogen wirksam angesehen. Jedoch kam es beim Kaninchen bei Dosierungen, die keine maternale Toxizität bewirkten, zu einer vermehrten Häufigkeit von Resorptionen, einer verringerten Wurfgröße, einem geringfügig reduzierten Gewicht der Föten und zu einer möglicherweise behandlungsbedingten Erhöhung der Häufigkeit von Skelettmissbildungen.

Laktierende Ratten, denen Valdecoxib als Einzeldosis verabreicht wurde, wiesen in der Milch Konzentrationen an Valdecoxib und einem aktiven Valdecoxib-Metaboliten, vergleichbar denen im mütterlichen Plasma, auf. In einer peri- und postnatalen Studie an Ratten ergab sich eine erhöhte Inzidenz an postnataler Sterblichkeit der Nachkommen bei einer Exposition von ungefähr dem 5- bis 7fachen der therapeutischen Exposition beim Menschen nach Gabe von 20 mg / Tag. Bei allen Gruppen, die Valdecoxib erhielten, wurde eine verlängerte Trächtigkeitsdauer beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Maisstärke, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat.

Bextra 10 mg Filmtabletten

Bextra 20 mg Filmtabletten

Der Filmüberzug enthält Titandioxid (E 171), Hypromellose (E 464), Macrogol 400 und Polysorbat 80 (E 433).

Bextra 40 mg Filmtabletten

Der Filmüberzug enthält Titandioxid (E 171), Hypromellose (E 464), Macrogol 400, Polysorbat 80 (E 433) und gelbes Eisenoxidhydrat (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

10 / 20 mg Filmtabletten:

2 Filmtabletten
5 Filmtabletten
10 Filmtabletten
20 Filmtabletten
30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
100 Filmtabletten
PVC / Aluminium-Bliester

30 x 1 Filmtablette
100 x 1 Filmtablette
100 x 1 Filmtablette (5 Packungen à 20 x 1)
Perforierte PVC / Aluminium-Bliester zur Abgabe von Einzeldosen

300 Filmtabletten
500 Filmtabletten
HDPE-Flaschen

40 mg Filmtabletten:

2 Filmtabletten
5 Filmtabletten
PVC / Aluminium-Bliester

100 x 1 Filmtablette
100 x 1 Filmtablette (5 Packungen à 20 x 1)

Perforierte PVC / Aluminium-Bliester zur Abgabe von Einzeldosen

300 Filmtabletten
500 Filmtabletten
HDPE-Flaschen

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Keine besonderen Anforderungen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Pharmacia-Pfizer EEIG
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Bextra 10 mg Filmtabletten
EU/1/02/239/001 – 010, -025, -026

Bextra 20 mg Filmtabletten
EU/1/02/239/011 – 020, -027, -028

Bextra 40 mg Filmtabletten
EU/1/02/239/021 – 024, -029, -030

9. DATUM DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27. März 2003

10. STAND DER INFORMATION

~~Dezember 2004~~ Februar 2005

Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

Packungsgrößen in Deutschland

Bextra 10 mg Filmtabletten
Packungen mit 10 (N1), 30 (N2), 50 (N2) und 100 (N3) Filmtabletten.
PVC / Aluminium-Bliester
Klinikpackungen mit 100 x 1 (5 Packungen à 20 x 1) Filmtablette.
Perforierte PVC / Aluminium-Bliester zur Abgabe von Einzeldosen

300 Filmtabletten
HDPE-Flaschen

Bextra 20 mg Filmtabletten
Packungen mit 10 (N1), 30 (N2), 50 (N2) und 100 (N3) Filmtabletten.
PVC / Aluminium-Bliester

Klinikpackungen mit 100 x 1 (5 Packungen à 20 x 1) Filmtablette.
Perforierte PVC / Aluminium-Bliester zur Abgabe von Einzeldosen

300 Filmtabletten
HDPE-Flaschen

Bextra 40 mg Filmtabletten
Packungen mit 5 (N1) Filmtabletten
PVC / Aluminium-Bliester

Klinikpackungen mit 100 x 1 (5 Packungen à 20 x 1) Filmtablette.
Perforierte PVC / Aluminium-Bliester zur Abgabe von Einzeldosen

Klinikpackungen mit 300 Filmtabletten.
HDPE-Flaschen

Repräsentant in Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Pfizerstr. 1
76139 Karlsruhe
Tel.: (07 21) 61 01 – 90 00
Fax: (07 21) 62 03 – 90 00

spcde-5v6bex-ft-0