Celebrex® 100 mg-Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Hartkapsel enthält 100 mg mg Celecoxib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Lactose (jede Kapsel enthält 149,7 mg Lactose-Monohydrat; siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel.

100 mg: Opak, weiß, mit zwei blauen Ringen, gekennzeichnet mit 7767 und 100.

200 mg: Opak, weiß, mit zwei goldenen Ringen, gekennzeichnet mit 7767 und 200.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Celebrex wird angewendet bei Erwachsenen für die symptomatische Linderung der Beschwerden bei der Behandlung von Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis und Spondylitis ankylosans.

Bei der Entscheidung, einen selektiven Cyclooxigenase-2-Hemmer (COX2-Hemmer) zu verschreiben, muss das individuelle Gesamtrisiko des Patienten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Osteoarthritis

Die übliche empfohlene Tagesdosis beträgt 200 mg einmal täglich oder aufgeteilt auf zwei Einzeldosen. Bei einigen Patienten mit unzureichender Linderung der Symptome kann eine erhöhte Dosis von 200 mg zweimal täglich die Wirksamkeit steigern. Falls sich nach Dosiserhöhung innerhalb von zwei Wochen keine Verbesserung des therapeutischen Nutzens zeigt, sollten andere therapeutische Möglichkeiten in Erwägung gezogen werden.

Rheumatoide Arthritis

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

Spondylitis ankylosans

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

Die empfohlene Tageshöchstdosis für alle Anwendungsgebiete beträgt 400 mg.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (>65 Jahre)

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

Kinder und Jugendliche

Celecoxib ist für die Anwendung bei Kindern nicht angezeigt.

Schlechte CYP2C9 Metabolisierer

Bei Patienten, bei denen aufgrund einer Genotypbestimmung oder anhand ihrer Anamnese bzw. vorhergehender Erfahrungen mit anderen CYP2C9 Substraten bekannt ist oder zu vermuten ist, dass sie schlechte CYP2C9 Metabolisierer sind, muss Celecoxib mit Vorsicht angewendet werden, da das Risiko für dosisabhängige Nebenwirkungen erhöht ist. Eine Reduzierung der Dosis auf die Hälfte der niedrigsten empfohlenen Dosis wird empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Behandlung von Patienten mit klinisch manifesten, mäßigen Leberfunktionsstörungen (Serum-Albumin 25 – 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).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen
Celebrex kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Für Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken der Kapseln haben, kann der Inhalt einer Celecoxib-Kapsel zu Apfelmus, Reisbrei, Joghurt oder zerdrückter Banane gegeben werden. Hierzu muss der gesamte Inhalt der Kapsel vorsichtig auf einen gestrichenen Teelöffel mit Apfelmus, Reisbrei, Joghurt oder zerdrückter Banane – alles gekühlt oder zimmerwarm – gegeben werden und sofort zusammen mit 240 ml Wasser eingenommen werden. Der auf Apfelmus, Reisbrei oder Joghurt gestreute Kapselinhalt ist gekühlt (2 – 8°C) 6 Stunden lang haltbar. Auf zerdrückte Banane gestreuter Kapselinhalt sollte nicht gekühlt gelagert, sondern unverzüglich eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Bekannte Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide.
Aktive peptische Ulzera oder gastrointestinale (GI) Blutungen.
Patienten, die nach Einnahme von Acetylsalicylsäure (Aspirin) oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) einschließlich COX-2-Hemmern mit Asthma, akuter Rhinitis, Nasenschleimhautpolypen, angioneurotischen Ödemen, Urtikaria oder sonstigen allergischen Erkrankungen reagiert haben.
In der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, es sei denn, dass sie eine sichere Methode zur Schwangerschaftsverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6). In den tierexperimentellen Untersuchungen an 2 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 (Serum-Albumin <25 g/l oder Child-Pugh-Score ≥10).
Geschätzte Kreatinin-Clearance <30 ml/min.
Entzündliche Darmerkrankungen.
Dekompensierte Herzinsuffizienz (NYHA II bis IV).
Klinisch gesicherte ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskuläre Erkrankungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Gastrointestinale Wirkungen
Unter Celecoxib 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 gastrointestinale Komplikationen unter NSAR Vorsicht geboten: z.B. bei älteren Patienten, bei Patienten, die gleichzeitig andere NSAR oder Acetylsalicylsäure anwenden, Glukokortikoide, bei Alkohol konsumierenden Patienten oder bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen wie Ulzera oder gastrointestinalen Blutungen in der Vorgeschichte.
Das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen (Geschwüre und andere Komplikationen) erhöht sich weiter bei gleichzeitiger Anwendung von Celecoxib und Acetylsalicylsäure (auch bei niedrig dosierter ASS).
In klinischen Langzeitstudien konnte kein signifikanter Unterschied in der gastrointestinalen Verträglichkeit zwischen selektiven COX2-Hemmern + ASS und konventionellen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) + ASS beobachtet werden (siehe Abschnitt 5.1).
Gleichzeitige Anwendung mit NSAR
Eine gleichzeitige Anwendung von Celecoxib mit anderen NSAR abgesehen von ASS muss vermieden werden.
Kardiovaskuläre Wirkungen
In einer placebokontrollierten Langzeitstudie mit einer Dosierung von 2 x 200 mg bzw. 2 x 400 mg Celecoxib täglich, welche Patienten mit sporadischen adenomatösen Polypen untersuchte, wurde im Vergleich zu Placebo eine erhöhte Zahl schwerer kardiovaskulärer Ereignisse, insbesondere Herzinfarkt, beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).
Celecoxib sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum verabreicht werden, da das kardiovaskuläre Risiko einer Celecoxib-Therapie mit Dosis und Behandlungsdauer ansteigen kann. Die Therapienotwendigkeit sowie das Ansprechen auf die Therapie sollten regelmäßig überprüft werden, insbesondere bei Patienten mit Osteoarthritis (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.8 und 5.1).
Patienten mit erheblichen Risikofaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (z.B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) sollten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung mit Celecoxib behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).
Selektive COX-2-Hemmer sind aufgrund der fehlenden Wirkung auf die Blutplättchen kein Ersatz für Acetylsalicylsäure zur Prophylaxe von kardiovaskulären thromboembolischen Erkrankungen. Daher sollte eine gerinnungshemmende Therapie nicht abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).
Flüssigkeitsretention und Ödeme
Wie bei anderen Prostaglandinsynthese-Hemmern wurden unter Celecoxib Flüssigkeitsretention und Ödembildung beobachtet. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, linksventrikulärer Dysfunktion, Hypertonie oder Ödemen jeglicher Ursache in der Vorgeschichte soll Celecoxib mit Vorsicht angewendet werden, da die Prostaglandinsynthesehemmung zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zu einer vermehrten Flüssig-

keitsretention führen kann. Ebenfalls ist Vorsicht angebracht bei Patienten, die mit Diuretika behandelt werden oder bei denen anderweitig das Risiko einer Hypovolämie besteht.

Hypertonie

Wie bei allen NSAR kann auch Celecoxib zum Neuauftreten einer Hypertonie oder zu einer Verschlechterung einer bestehenden Hypertonie führen, wobei beides zu einer erhöhten Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse beitragen könnte. Daher muss zu Beginn und während der Therapie mit Celecoxib der Blutdruck engmaschig überwacht werden.

Einfluss auf die Leber- und Nierenfunktion

Bei älteren Patienten besteht häufiger eine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion sowie insbesondere eine kardiale Dysfunktion. Daher sollen ältere Patienten unter angemessener ärztlicher Beobachtung stehen. NSAR einschließlich Celecoxib können zu Nierentoxizität führen. In klinischen Studien wurden unter Celecoxib ähnliche renale Effekte wie unter den NSAR-Vergleichspräparaten beobachtet. Das höchste Risiko für das Auftreten einer Nierentoxizität haben Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Herzinsuffizienz, Lebererkrankungen, Patienten unter Behandlung mit Diuretika, ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sowie ältere Menschen (siehe Abschnitt 4.5). Diese Patienten müssen unter der Behandlung mit Celecoxib sorgfältig überwacht werden.

Es wurden unter Behandlung mit Celecoxib einige Fälle von schweren Leberreaktionen beschrieben, unter anderem fulminante Hepatitis (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang), Lebernekrose und Leberinsuffizienz (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang oder mit Bedarf für eine Lebertransplantation). Für jene Fälle, bei denen der Zeitpunkt des Auftretens gemeldet wurde, weiß man, dass die schwersten Leberreaktionen innerhalb von einem Monat nach Behandlungsbeginn mit Celecoxib auftraten (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.

CYP2D6-Hemmung

Celecoxib hemmt CYP2D6. Obwohl es kein stark wirkender Inhibitor dieses Enzyms ist, kann eine Dosisreduzierung bei Arzneimitteln notwendig werden, die über die CYP2D6 metabolisiert werden und bei denen eine individuelle Dosiseinstellung erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.5).

Schlechte CYP2C9-Metabolisierer

Patienten, die bekanntermaßen schlechte Metabolisierer von CYP2C9 sind, sollen mit Vorsicht behandelt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Hautreaktionen und systemische Überempfindlichkeitsreaktionen

In Verbindung mit der Anwendung von Celecoxib wurde sehr selten über schwerwiegende, in einigen Fällen tödlich verlaufende Hautreaktionen einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer 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 DRESS (Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) oder Überempfindlichkeitssyndrom)) wurden für Patienten berichtet, die Celecoxib erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit bekannter Allergie gegen Sulfonamide oder andere Arzneimittel könnte ein höheres Risiko für schwerwiegende Hautreaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen bestehen (siehe Abschnitt 4.3). Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Celecoxib abgesetzt werden.

Allgemein

Celecoxib kann Fieber und andere Zeichen einer Entzündung maskieren.

Anwendung zusammen mit oralen Antikoagulanzien

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

Sonstige Bestandteile

Celebrex 100 mg und 200 mg Kapseln enthalten Lactose (149,7 mg bzw. 49,8 mg). Patienten mit den seltenen hereditären Störungen Galactoseintoleranz, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorptions-Syndrom sollten dieses Arzneimittel nicht verwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Antikoagulanzien

Bei Patienten, die gleichzeitig Warfarin oder andere orale Antikoagulanzien einnehmen, soll die Blutgerinnung überwacht werden - insbesondere in den ersten Tagen nach Behandlungsbeginn oder nach einer Dosisänderung von Celecoxib, da bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen besteht.

Patienten, die orale Antikoagulanzien 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 Celecoxib (siehe Abschnitt 4.4). Es wurden, vor allem bei älteren Patienten, die Celecoxib gleichzeitig mit Warfarin erhielten, Fälle von Blutungen, einige mit tödlichem Verlauf, in Verbindung mit einer verlängerten Prothrombinzeit beschrieben.

Antihypertensiva

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

In einer 28-tägigen kontrollierten klinischen Studie bei Patienten mit Hypertonie Stadium I oder II unter Behandlung mit Lisinopril 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 bei Bestimmung mittels ambulanter 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 Blutdruckmanschette oder Erhöhung des mittels einmaliger Messung mit Blutdruckmanschette gemessenen diastolischen Blutdrucks um >10% gegenüber dem Ausgangswert) im Vergleich zu 27% der mit Placebo behandelten Patienten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

Ciclosporin und Tacrolimus

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

Acetylsalicylsäure

Celecoxib kann zusammen mit niedrigdosierter Acetylsalicylsäure verabreicht werden, aber Celecoxib ist kein Ersatz für Acetylsalicylsäure zur kardiovaskulären Prophylaxe. In den vorgelegten klinischen 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 Ulzerationen und andere gastrointestinale Komplikationen (siehe Abschnitt 5.1).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkungen von Celecoxib auf andere Arzneimittel

CYP2D6-Hemmung

Celecoxib ist ein CYP2D6-Inhibitor. Die Plasmaspiegel von Arzneimitteln, die Substrate dieses Enzyms sind, können bei gleichzeitiger Gabe von Celecoxib erhöht sein. Arzneimittel, die über CYP2D6 metabolisiert werden, sind u.a. Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva und selektive Serotonin- Wiederaufnahme-Hemmer = SSRIs), Neuroleptika, Antiarrhythmika, etc. Es ist möglich, dass die Dosis von individuell eingestellten CYP2D6-Substraten bei Beginn der Behandlung reduziert bzw. nach Ende der Behandlung mit Celecoxib erhöht werden muss.

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

CYP2C19-Hemmung

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Celecoxib den über CYP2C19 katalysierten Stoffwechsel geringfügig hemmen kann. Die klinische Bedeutung dieses In-vitro-Befundes ist nicht bekannt. Über CYP2C19 werden u.a. Diazepam, Citalopram und Imipramin metabolisiert.

Methotrexat

Celecoxib zeigte bei Patienten mit rheumatoider Arthritis keine statistisch signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik (Plasma- oder Nieren-Clearance) von Methotrexat (in bei rheumatischen Erkrankungen üblicher Dosierung). Dennoch sollen Patienten bei gleichzeitiger Verabreichung von Celecoxib und Methotrexat hinsichtlich der Toxizität von Methotrexat angemessen überwacht werden.

Lithium

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

Orale Kontrazeptiva

In einer Wechselwirkungsstudie hatte Celecoxib keine klinisch relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik

oraler Kontrazeptiva (1 mg Norethisteron/35 µg Ethinylestradiol).

Glibenclamid/Tolbutamid

Celecoxib zeigt keine klinisch relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Tolbutamid (CYP2C9-Substrat) oder Glibenclamid.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Celecoxib

Schlechte CYP2C9-Metabolisierer

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

CYP2C9-Inhibitoren und -Induktoren

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

Ketoconazol und Antazida

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

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In Studien an Tieren (Ratten und Kaninchen) wurde Reproduktionstoxizität – einschließlich Missbildungen – beobachtet (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3). Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann eine unerwünschte Wirkung auf die Schwangerschaft haben. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko spontaner Fehlgeburten nach Anwendung von Prostaglandin-Synthese-Hemmern in der frühen Schwangerschaft hin. Das mögliche Risiko beim Menschen während der Schwangerschaft ist nicht bekannt, kann aber nicht ausgeschlossen werden. Celecoxib kann wie andere Prostaglandinsynthese-Hemmer eine Hemmung der Wehentätigkeit und einen vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus während des letzten Trimenons verursachen. Celecoxib ist in der Schwangerschaft und bei Frauen, die schwanger werden können, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Wenn eine Frau während der Behandlung schwanger wird, muss Celecoxib abgesetzt werden.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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 in Tabelle 1 sind nach Organklassen und Häufigkeit geordnet. Die Daten stammen aus den folgenden Quellen:

- Nebenwirkungen, die in 12 Placebo- und/oder aktiv kontrollierten klinischen Studien über bis zu 12 Wochen bei Patienten mit Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis mit einer Häufigkeit von mehr als 0,01% und häufiger als unter Placebo berichtet wurden; die Patienten erhielten dabei Celecoxib in Dosierungen von 100 bis 800 mg täglich. In weiteren Studien mit nicht-selektiven NSAR als Vergleichspräparate wurden ungefähr 7400 Arthritis-Patienten 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 mit Celecoxib beobachteten Nebenwirkungen entsprachen den in Tabelle 1 für Patienten mit Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis aufgeführten.
- Nebenwirkungen, die in Langzeitstudien zur Prävention von Polypen über bis zu 3 Jahren mit einer Dosis von 400 mg Celecoxib täglich mit größerer Häufigkeit berichtet wurden als unter Placebo (APC-Studie [Adenoma Prevention with Celecoxib] und PreSAP-Studie [Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps], siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften, Kardiovaskuläre Sicherheit – Langzeitstudien mit Patienten mit sporadischen adenomatösen Polypen).

- Nebenwirkungen aus der Beobachtung nach Markteinführung, d.h. aus Spontanmeldungen während eines Zeitraums, in dem schätzungsweise mehr als 70 Millionen Patienten mit Celecoxib behandelt wurden (mit verschiedenen Dosierungen, verschiedener Behandlungsdauer und verschiedenen Indikationen). Auch wenn diese als Nebenwirkungen aus der Beobachtung nach Markteinführung beschrieben wurden, wurde die Häufigkeit unter Berücksichtigung der Studiendaten schätzungsweise bestimmt. Die angegebenen Häufigkeiten basieren auf einer Metaanalyse mit gepoolter Auswertung von Studien, die eine Exposition (Anwendung) bei insgesamt 38102 Patienten umfassten.

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

Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen					
Sehr häufig (≥1/10)	***Häufig*** (≥1/100, <1/10)	***Gelegentlich*** (≥1/1.000, <1/100)	***Selten*** (≥1/10.000, <1/1.000)	***Sehr selten*** (<1/10.000)	***Häufigkeit nicht bekannt***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
	Sinusitis, Infektionen der oberen Atemwege, Pharyngitis, Harnwegsinfektionen				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
		Anämie	Leukopenie, Thrombozytopenie	Panzytopenie[4]	
Erkrankungen des Immunsystems					
	Überempfindlichkeit			anaphylaktischer Schock[4], anaphylaktische Reaktion[4]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
		Hyperkaliämie			
Psychiatrische Erkrankungen					
	Schlaflosigkeit	Angstzustände, Depression, Fatigue	Verwirrungszustand, Halluzinationen[4]		
Erkrankungen des Nervensystems					
	Schwindel, erhöhter Muskeltonus, Kopfschmerzen[4]	Insult[1], Parästhesie, Somnolenz	Ataxie, Geschmacksstörung	intrakranielle Blutung (einschließlich intrakranieller Blutung mit tödlichem Ausgang)[4], aseptische Meningitis[4], Epilepsie (einschließlich Verschlechterung einer Epilepsie)[4], Geschmacksverlust[4], Verlust des Geruchsinns[4]	
Augenerkrankungen					
		verschwommenes Sehen, Konjunktivitis[4]	Augenblutung[4]	Verschluss einer Netzhautarterie[4], Verschluss einer Netzhautvene[4]	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
		Tinnitus,			

		verminderte Hörleistung[1]			
Herzerkrankungen					
	Herzinfarkt[1]	Herzinsuffizienz, Palpitationen, Tachykardie	Arrhythmie[4]		
Gefäßerkrankungen					
Hypertonie[1] (einschließlich Verschlechterung einer Hypertonie)			Lungenembolie[4], Flush[4]	Vaskulitis[4]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
	Rhinitis, Husten, Dyspnoe[1]	Bronchospasmus[4]	Pneumonitis[4]		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
	Übelkeit[4], Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Flatulenz, Erbrechen[1], Dysphagie[1]	Obstipation, Gastritis, Stomatitis, gastrointestinale Entzündung (einschließlich Verschlechterung einer Gastrointestinalen Entzündung), Aufstoßen	Gastrointestinale Blutungen[4], Ulkus duodeni, Magengeschwür, Ösophagusulkus, Darmulkus und Dickdarmulkus, Darmperforation, Ösophagitis, Melaena, Pankreatitis, Colitis[4]		
Leber- und Gallenerkrankungen					
		Leberfunktion abnormal, Leberenzym erhöht (einschließlich Erhöhung von SGOT und SGPT)	Hepatitis[4]	Leberinsuffizienz[4] (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang oder mit Bedarf für eine Lebertransplantation), Hepatitis fulminant verlaufend[4] (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang), Lebernekrose[4], Cholestase[4], Hepatitis cholestatisch[4], Gelbsucht[4]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
	Ausschlag, Pruritus (einschließlich generalisierter Pruritus)	Urtikaria, Ekchymose[4]	Angioödem[4], Alopezie, Lichtempfindlichkeit	Dermatitis exfoliativa[4], Erythema multiforme[4], Stevens-Johnson-Syndrom[4], toxische epidermale Nekrolyse[4], Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie	

				und systemischen Symptomen (DRESS)[4], akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)[4], Dermatitis bullös[4]	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
	Arthralgie[4]	Muskelspasmen (Beinkrämpfe)		Myositis[4]	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
		Kreatinin im Blut erhöht, Blutharnstoff erhöht	Nierenversagen akut[4], Hyponatriämie[4]	tubulo-interstitielle Nephritis[4], nephrotisches Syndrom[4], Glomerulonephritis minimal proliferierend[4]	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
			Menstruationsstörungen[4]		Unfruchtbarkeit der Frau (verminderte Fertilität bei Frauen)[3]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	grippeartige Erkrankung, Ödem peripher/ Flüssigkeitsretention	Gesichtsödeme, Brustschmerzen[4]			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
	Verletzung (versehentliche Verletzung)				

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

[2] Die folgenden zuvor unbekannten Nebenwirkungen traten darüber hinaus in den Studien zur Prävention von Polypen auf, und zwar bei Personen mit 400 mg Celecoxib täglich in 2 klinischen Studien mit bis zu 3 Jahren Dauer (APC- und PreSAP-Studie): ***Häufig:*** Angina pectoris, Reizkolon- Syndrom, Nephrolithiasis, erhöhte Kreatininwerte, benigne Prostatahyperplasie, Gewichtszunahme. ***Gelegentlich:*** Helicobacter-Infektion, Herpes zoster, Erysipel, Bronchopneumonie, Labyrinthitis, Zahnfleischinfektion, Lipom, Mouches volantes, Bindehautblutung, tiefe Venenthrombose, Dysphonie, Hämorrhoidalblutung, häufiger Stuhlgang, Mundulzeration, allergische Dermatitis, Ganglion, Nykturie, vaginale Blutung, schmerzempfindliche Brust, Fraktur einer unteren Extremität, Natrium im Blut erhöht.

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

[4] Häufigkeitsangaben beruhen auf einer kumulativen Metaanalyse mit gemeinsamer Auswertung von klinischen Studien mit Exposition (Anwendung) bei insgesamt 38102 Patienten.

Nach den bereits bewerteten endgültigen Daten aus der APC- und der PreSAP-Studie an Patienten, die bis zu 3 Jahre lang mit 400 mg Celecoxib täglich behandelt wurden (gepoolte Daten aus beiden Studien; siehe Abschnitt 5.1 zu den Ergebnissen der einzelnen Studien), war die Rate der Herzinfarkte im Vergleich zu Placebo um 7,6 Fälle pro 1000 Patienten (gelegentlich) höher und für alle Schlaganfälle insgesamt zeigte sich unter Celecoxib keine Erhöhung im Vergleich zu Placebo.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermög-

licht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Überdosierung vor. 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, NSAR, Coxibe.
ATC-Code: M01AH01.

Wirkmechanismus

Celecoxib ist ein oraler und innerhalb des klinischen Dosierungsbereichs (200 mg – 400 mg pro Tag) selektiver Cyclooxigenase-2(COX-2)-Hemmer. In diesem Dosierungsbereich wurde bei gesunden Freiwilligen keine statistisch signifikante COX-1-Hemmung beobachtet (gemessen als Ex-vivo-Hemmung der Thromboxan B_2 [TxB_2]-Bildung).

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Cyclooxigenase ist verantwortlich für die Prostaglandinbildung. Es wurden zwei Isoformen, COX-1 und COX-2, identifiziert. Die COX-2 ist diejenige Isoform des Enzyms, für die eine Induktion durch proinflammatorische Stimuli gezeigt wurde. Es wurde postuliert, dass sie in erster Linie für die Synthese prostanoider Mediatoren im Rahmen von Schmerzen, Entzündungen und Fieber verantwortlich ist. Offenbar spielt die COX-2 auch bei der Ovulation, der Implantation, beim Verschluss des Ductus arteriosus, der Regulierung der Nierenfunktion und Funktionen des zentralen Nervensystems (Fieberinduktion, Schmerzempfindung und kognitive Funktion) eine Rolle. COX-2 könnte auch an der Abheilung von Ulzera beteiligt sein. Beim Menschen wurde die COX-2 in Geweben um Magenulzera gefunden. Ihre Bedeutung im Rahmen des Heilungsprozesses von Ulzera beim Menschen ist jedoch noch nicht nachgewiesen.
Der Unterschied in der thrombozytenhemmenden Aktivität zwischen einigen COX-1-hemmenden NSAR und selektiven COX-2-Hemmem könnte bei Patienten mit einem Risiko für thromboembolische Reaktionen von klinischer Signifikanz sein. COX-2-Hemmer reduzieren die Bildung von systemischen (und damit möglicherweise auch endothelialem) Prostacyclin, ohne das Thromboxan der Plättchen zu beeinflussen.
Celecoxib ist ein Diaryl-substituiertes Pyrazol, das chemisch Ähnlichkeiten mit anderen Nicht-Arylamin-Sulfonamiden (z.B. Thiazide, Furosemid) aufweist, sich aber von Arylamin-Sulfonamiden (z.B. Sulfamethoxizol und anderen Sulfonamid-Antibiotika) unterscheidet.
Eine dosisabhängige Wirkung auf die Bildung von TxB_2 wurde nach hohen Dosen von Celecoxib beobachtet. Allerdings hatte Celecoxib in kleinen Studien mit Mehrfachgabe bei gesunden Freiwilligen mit 600 mg zweimal täglich (das Dreifache der empfohlenen Höchstdosis) im Vergleich zu Placebo keinen Einfluss auf die Thrombozytenaggregation und Blutungszeit.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden mehrere klinische Studien durchgeführt, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Celecoxib bei Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis und Spondylitis ankylosans belegen. Celecoxib wurde bei ungefähr 4200 Patienten im Rahmen von kontrollierten (mit einer Placebo- und/oder Vergleichsgruppe), klinischen, bis zu 12 Wochen dauernden Studien zur Behandlung von Entzündungen und Schmerzen bei Osteoarthritis des Knies und der Hüfte untersucht. Darüber hinaus wurde es für die Behandlung von Entzündungen und Schmerzen bei rheumatoider Arthritis bei ungefähr 2100 Patienten im Rahmen von kontrollierten, klinischen, bis zu 24 Wochen dauernden Studien (Studien mit einer Placebo- und/oder Vergleichsgruppe) untersucht. Celecoxib bewirkte bei einer täglichen Dosis von 200 mg – 400 mg innerhalb von 24 Stunden nach Verabreichung eine Schmerzlinderung. Für die symptomatische Behandlung bei Spondylitis ankylosans wurde Celecoxib bei 896 Patienten im Rahmen von kontrollierten, klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu 12 Wochen untersucht. Bei diesen 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 Verbesserung von Schmerzen, genereller Krankheitsaktivität und Funktionsfähigkeit bei Spondylitis ankylosans.
Fünf randomisierte, kontrollierte Doppelblind-Studien mit einer geplanten Gastroskopie des oberen Gastroin-

testinaltrakts wurden an etwa 4500 Patienten ohne Ulzera durchgeführt (Celecoxib-Dosen von zweimal täglich 50 mg – 400 mg). In 12-wöchigen Endoskopiestudien ergab sich mit Celecoxib (100 – 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 zeigte 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 Osteoarthritis und 2200 Patienten mit rheumatoider Arthritis 400 mg Celecoxib zweimal täglich (das Vier- bzw. Zweifache der empfohlenen Dosis bei Osteoarthritis bzw. rheumatoider Arthritis), 800 mg Ibuprofen dreimal täglich oder 75 mg Diclofenac zweimal täglich (jeweils in therapeutischer Dosierung). Von den teilnehmenden Patienten verwendeten 22% gleichzeitig Acetylsalicylsäure in niedriger Dosis (≤325 mg/Tag) 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 – 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 – 0,97), doch nicht zwischen Celecoxib und Diclofenac. Bei Patienten, die gleichzeitig Celecoxib und Acetylsalicylsäure in niedriger Dosis einnahmen, zeigten sich um das Vierfache höhere Raten von komplizierten Ulzera als unter Celecoxib alleine. Die Inzidenz einer klinisch signifikanten Senkung von Hämoglobin (>2 g/dl), die 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 – 0,48). Die signifikant geringere Inzidenz solcher Ereignisse unter Celecoxib ließ sich mit oder ohne Anwendung von Acetylsalicylsäure feststellen.
In einer prospektiven, randomisierten Sicherheitsstudie über 24 Wochen an Patienten im Alter von ≥60 Jahren oder mit einer Anamnese mit gastroduodenalen Ulzera (Patienten, die Acetylsalicylsäure verwendeten, waren ausgeschlossen) waren die Prozentsätze der Patienten mit vermindertem Hämoglobin (≥2 g/dl) und/oder Hämatokrit (≥10%) mit eindeutiger oder vermuteter gastrointestinaler Ursache bei den mit Celecoxib 200 mg zweimal täglich behandelten Patienten (N=2238) geringer als bei den mit Diclofenac SR 75 mg zweimal täglich plus Omeprazol 20 mg einmal täglich behandelten Patienten (N=2246) (0,2% vs. 1,1% für eindeutige gastrointestinale Ursache, p=0,004; 0,4% vs. 2,4% für vermutete gastrointestinale Ursache, p = 0,0001). Die Raten für klinisch manifeste gastrointestinale Komplikationen wie Perforation, Obstruktion oder Blutung waren sehr gering und ließen keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erkennen (4 – 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, nämlich die APC-Studie (Adenoma Prevention with Celecoxib) und die PreSAP-Studie (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). Bei einem Behandlungszeitraum von drei Jahren kam es unter Celecoxib in der APC-Studie zu einer dosisabhängig erhöhten Häufigkeit des kombinierten Endpunktes aus tödlichem Herzkreislaufversagen, Myokardinfarkt oder Schlaganfall (bewertet) im Vergleich zu Placebo. In der PreSAP-Studie zeigte sich kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für den gleichen kombinierten Endpunkt.
In der APC-Studie betrug das relative Risiko im Vergleich zu Placebo für einen bewerteten kombinierten Endpunkt aus tödlichem Herzkreislaufversagen, Myokardinfarkt oder Schlaganfall unter zweimal täglich 400 mg Celecoxib 3,4 (95% CI 1,4 bis 8,5) und unter zweimal täglich 200 mg Celecoxib 2,8 (95% CI 1,1 bis 7,2). Die kumulativen Daten über drei Jahre für diesen kombinierten Endpunkt betrugen 3% (20 von 671 Personen) bzw. 2,5% (17 von 685 Personen), verglichen mit 0,9% (6 von 679 Personen) unter Placebo. Die im Vergleich zu Placebo erhöhten Werte bei den beiden Celecoxib-Dosierungen waren hauptsächlich auf eine erhöhte Inzidenz von Myokardinfarkten zurückzuführen.
In der PreSAP-Studie betrug das relative Risiko im Vergleich zu Placebo für den gleichen kombinierten Endpunkt (bewertet) unter einmal täglich 400 mg Celecoxib 1,2 (95% CI 0,6 bis 2,4). Die kumulativen Daten über drei Jahre für diesen kombinierten Endpunkt betrugen 2,3% (21 von 933 Personen) und 1,9% (12 von 628 Personen). Die Inzidenz von Myokardinfarkt (bewertet) betrug unter 400 mg Celecoxib 1% (9 von 933 Personen) und unter Placebo 0,6% (4 von 628 Personen).
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 ähnlichen kombinierten Endpunkt (tödliches Herzkreislaufversagen, Myokardinfarkt, Schlaganfall) unter zweimal täglich 200 mg Celecoxib 1,14 (95 % CI 0,61 bis 2,12). Unter zweimal täglich 200 mg Celecoxib betrug die Inzidenz von Myokardinfarkt 1,1% (8 von 717 Personen) und unter Placebo 1,2% (13 von 1070 Personen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Celecoxib wird gut resorbiert und erreicht die maximalen Plasmakonzentrationen nach ca. 2 bis 3 Stunden.

Die Einnahme zu den Mahlzeiten (fettreiches Essen) verzögert die Resorption von Celecoxib um ungefähr 1 Stunde, was zu einer T_{max} von ungefähr 4 Stunden führt und die Bioverfügbarkeit um ungefähr 20% erhöht.
Bei gesunden erwachsenen Probanden entsprach die systemische Gesamtexposition (AUC) von Celecoxib bei Verabreichung als intakte Kapsel derjenigen bei Verteilen des Kapselinhalts auf Apfelmus. Bei Verabreichung des Kapselinhalts auf Apfelmus kam es zu keinen signifikanten Änderungen von C_{max}, T_{max} oder $T_{1/2}$.

Verteilung

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

Biotransformation

Der Celecoxib-Metabolismus wird hauptsächlich durch Cytochrom P450 2C9 katalysiert. Drei Metaboliten, nämlich ein primärer Alkohol, die entsprechende Karbonsäure und ihr Glukuronid-Konjugat, wurden beim Menschen festgestellt. Alle drei sind inaktiv bezüglich COX-1 oder COX-2 Hemmung.
Die Wirksamkeit des Cytochrom P450 2C9 ist bei Personen mit einem genetischen Polymorphismus, der zu einer verminderten Enzymaktivität führt (z.B. homozygote Träger des CYP2C9*3 Polymorphismus), 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 genotypisiert wurden, betrugen bei den als CYP2C9*3/*3 genotypisierten Personen am siebten Tag die mediane C_{max} und die AUC_{0-24} von Celecoxib etwa das 4fache bzw. das 7fache der anderen Genotypen. In drei unterschiedlichen Einzeldosis-Studien bei insgesamt 5 als CYP2C9*3/*3 genotypisierten Personen erhöhte sich die AUC_{0-24} der Einzeldosis im Vergleich zu den Personen mit normaler Metabolisierung um etwa das 3fache. Die Häufigkeit des homozygoten Genotyps *3/*3 liegt bei unterschiedlichen ethnischen Gruppen vermutlich zwischen 0,3 und 1,0%.
Bei Patienten, bei denen anhand ihrer Anamnese bzw. vorhergehender Erfahrungen mit anderen CYP2C9 Substraten bekannt ist oder zu vermuten ist, dass sie schlechte CYP2C9 Metabolisierer sind, muss Celecoxib mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).
Zwischen älteren Afro-Amerikanern 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 Versuchspersonen 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 – 35 g/l) soll mit der Hälfte der empfohlenen Dosis begonnen werden. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Serumalbumin <25 g/l) wurden nicht untersucht. Celecoxib ist bei dieser Patientengruppe kontraindiziert.
Es liegen wenige Erfahrungen über die Anwendung von Celecoxib bei Nierenfunktionsstörungen vor. Die Pharmakokinetik von Celecoxib wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht, es ist jedoch unwahrscheinlich, dass diese deutlich verändert ist. Dennoch soll man bei der Behandlung von Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vorsichtig sein. Schwere Niereninsuffizienz ist eine Kontraindikation.

Elimination

Celecoxib wird vorwiegend durch Metabolisierung eliminiert. Weniger als 1% der verabreichten Dosis wird unverändert über den Urin ausgeschieden. Die interindividuelle Variabilität bezüglich der Wirkstoff-Exposition variiert um das ca. 10fache. Celecoxib zeigt innerhalb des therapeutischen Dosierungsbereichs, dosis- und zeitunabhängige pharmakokinetische Eigenschaften. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 8 bis 12 Stunden. Steady-State-Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 5 Behandlungstagen erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Mutagenität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, die über die bereits in den Abschnitten 4.4, 4.6 und 5.1 der Fachinformation genannten Gefahren hinausgehen.
Celecoxib verursachte bei Einnahme von über 150 mg/kg/Tag (ungefähr das Doppelte der menschlichen Exposition bei 200 mg zweimal täglich, gemessen anhand AUC_{0-24}) bei der Behandlung von Kaninchen während der Organogenese eine gesteigerte Inzidenz von Ventrikelseptumdefekten, einem seltenen Ereignis, sowie von fetalen Alterationen wie Synostose der Rippen, Synostose der Sternebrae sowie Fehlbildungen der Sternebrae. Ein dosisabhängiges Auftreten von Diaphragmahernien wurde bei der Behandlung von Ratten mit Celecoxib bei Einnahme von über 30 mg/kg/Tag (ungefähr das 6-Fache der menschlichen Exposition bei 200 mg zweimal täglich, gemessen anhand AUC_{0-24}) während der Organogenese beobachtet. Diese Effekte sind als Folge der Prostaglandinsynthesehemmung zu erwarten. Bei Ratten führte die Verabreichung von Celecoxib während der frühen Embryonalentwicklung zu Verlusten vor und nach der Implantation und Verringerung des Embryo-/Fetus-Überlebens.
Celecoxib geht in die Rattenmilch über. Bei einer peri-postnatalen Studie an Ratten wurden toxische Wirkungen bei Jungtieren beobachtet.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:
Lactose-Monohydrat
Natriumdodecylsulfat
Povidon
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Kapselhülle:
Gelatine
Titandioxid (E171)
Natriumdodecylsulfat
Sorbitanmonolaurat
Drucktinte:
Indigotin E132 (nur 100 mg)
Eisenoxid E172 (nur 200 mg)
Schellack
Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente oder opake PVC/Aluminium-Blister.
Packungen zu 2, 5, 6, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 10x10, 10x30, 10x50, 1x50 Einzeldosen, 1x100 Einzeldosen, 5x (10x10).
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. Zulassungsnummer

1–23601

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

26. April 2000 / 3. Dezember 2009

10. Stand der Information

März 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.
Verfügbare Packungsgrößen in Österreich:
Packungen zu 10 und 30 Hartkapseln.