

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CELEBREX® 100 mg Hartkapseln

CELEBREX® 200 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Celebrex 100 mg / 200 mg Hartkapsel enthält 100 mg oder 200 mg Celecoxib.

Sonstige Bestandteile siehe unter 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

Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen) oder chronischer Polyarthrit (rheumatoide Arthritis).

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

Celebrex sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis über einen möglichst kurzen 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 aktivierter Arthrose (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.8 und 5.1)

Reizzustände degenerativer Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen):

Die empfohlene Tagesdosis beträgt einmal

täglich 200 mg Celecoxib oder zweimal täglich 100 mg Celecoxib. Bei einigen Patienten mit unzureichender Wirksamkeit kann eine Dosis von 200 mg zweimal täglich die Wirkung steigern. Falls sich nach Dosiserhöhung innerhalb von zwei Wochen keine Verbesserung der Wirksamkeit zeigt, sollten andere therapeutische Möglichkeiten in Erwägung gezogen werden.

Rheumatoide Arthritis:

Die empfohlene ~~Anfangs-Tages-~~ Anfangs-Tages-dosis beträgt 200 mg ~~bis 400 mg~~ Celecoxib 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 der Wirksamkeit zeigt, sollten andere therapeutische Möglichkeiten in Erwägung gezogen werden.

Für beide Anwendungsgebiete beträgt die empfohlene Tageshöchstdosis 400 mg. Celebrex kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Ältere Patienten:

Bei Patienten über 65 Jahren, vor allem bei einem Körpergewicht von unter 50 kg, soll anfänglich die niedrigere Dosis angewendet werden. Falls erforderlich, kann die Dosis später auf 400 mg pro Tag erhöht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Wie bei jüngeren Patienten sollte die Anfangsdosis 200 mg betragen. Die Dosis kann bei Bedarf auf 2 x 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).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen:

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:

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

Kinder:

Celecoxib ist für die Anwendung bei Kindern nicht angezeigt.

4.3 Gegenanzeigen

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

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide.

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.

In der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, es sei denn, dass sie eine sichere Methode zur Schwangerschaftsverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.5). 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 > 10).

Geschätzte Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.

Entzündliche Darmerkrankungen.

Schwere dekompensierte Herzinsuffizienz (NYHA III bis IV).

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 Celecoxib, anderen COX-2-Hemmern oder NSAR sollte bei Patienten, die mit Celecoxib 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).

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, oder bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen wie Ulzera oder gastrointestinalen Blutungen in der Vorgeschichte.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Acetylsalicylsäure (selbst in niedriger Dosis) besteht unter Celecoxib, 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 Celecoxib 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).

In einer plazebokontrollierten 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 Plazebo eine erhöhte Zahl schwerer kardiovaskulärer Ereignisse, insbesondere Herzinfarkt, beobachtet.

Celebrex sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis über einen möglichst kurzen 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 aktivierter Arthrose (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.8 und 5.1)

Patienten mit erheblichen Risikofaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (z. B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie,

Diabetes mellitus, Rauchen) oder periphere arterielle Verschlusskrankheit 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). Da Celecoxib die Thrombozytenaggregation nicht hemmt, sollten gerinnungshemmende 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 Celecoxib ist in Erwägung zu ziehen.

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

Bei älteren Patienten besteht häufiger eine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion sowie insbesondere eine kardiale Dysfunktion. Daher sollen ältere Patienten

unter angemessener ärztlicher Beobachtung stehen und die niedrigste wirksame Dosis erhalten. In klinischen Studien wurden unter Celecoxib ähnliche renale Effekte wie unter den NSAR-Vergleichspräparaten beobachtet.

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

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

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

Nach der Marktzulassung wurde in Verbindung mit der Anwendung von NSAR einschließlich Celecoxib über schwerwiegende Hautreaktionen einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie und Angioödem) wurden für Patienten berichtet, die Celecoxib erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit bekannter Allergie gegen Sulfonamide könnte ein höheres Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen bestehen (siehe Abschnitt 4.3). Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Celecoxib abgesetzt werden.

Celecoxib kann Fieber und andere Zeichen einer Entzündung maskieren.

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

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

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

NSAR können die Wirkung von Diuretika und blutdrucksenkenden Arzneimitteln herabsetzen. Wie bei NSAR kann das Risiko einer akuten Niereninsuffizienz ansteigen, wenn ACE-Hemmer mit Celecoxib kombiniert werden.

NSAR können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva verringern. Wie bei NSAR kann auch bei Celecoxib in Kombination mit ACE-Hemmern bzw. Angiotensin-II-Antagonisten das Risiko einer, üblicherweise reversiblen, akuten Niereninsuffizienz bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte oder ältere Patienten) erhöht sein. Deshalb sollte eine solche Kombination besonders bei älteren Patienten nur mit Vorsicht verabreicht werden. Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sollte geachtet werden. Nach Beginn der Kombinationstherapie sollte die Nierenfunktion regelmäßig überwacht werden.

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

Celecoxib kann zusammen mit niedrig-dosierter Acetylsalicylsäure verabreicht

werden, aber Celecoxib ist kein Ersatz für Acetylsalicylsäure zur kardiovaskulären Prophylaxe. In 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

Celecoxib ist ein CYP 2D6-Inhibitor. Unter Celecoxib-Behandlung stiegen die Plasmaspiegel des CYP 2D6-Substrats Dextromethorphan um 136 % an. Die Plasmaspiegel von Arzneimitteln, die Substrate dieses Enzyms sind, können bei gleichzeitiger Gabe von Celecoxib erhöht sein. Arzneimittel, die über CYP 2D6 metabolisiert werden, sind u. a. Antidepressiva (trizyklische und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer = SSRIs), Neuroleptika und Antiarrhythmika. Es ist möglich, dass die Dosis von individuell eingestellten CYP 2D6-Substraten bei Beginn der Behandlung reduziert bzw. nach Ende der Behandlung erhöht werden muss.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Celecoxib den über CYP 2C19 katalysierten Stoffwechsel geringfügig hemmen kann. Die klinische Bedeutung dieses In-vitro-Befundes ist nicht bekannt. Über CYP 2C19 werden u. a. Diazepam, Citalopram und Imipramin metabolisiert.

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

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

Celecoxib zeigte bei Patienten mit rheumatoider Arthritis keine statistisch signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik (Plasma- oder 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.

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.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Celecoxib

Da Celecoxib überwiegend über CYP 2C9 metabolisiert wird, soll bei Patienten, die Fluconazol erhalten, die Hälfte der empfohlenen Celecoxib-Dosis angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 200 mg Celecoxib und einmal täglich 200 mg Fluconazol, einem wirksamen CYP 2C9-Inhibitor, führte zu einem Anstieg der maximalen Celecoxib-Plasmakonzentration (C_{max}) um 60 % und der Celecoxib-Gesamtplasmakonzentration (AUC) um 130 %. Eine gleichzeitige Anwendung mit CYP 2C9-Induktoren wie beispielsweise Rifampicin, Carbamazepin und Barbituraten könnte die Plasmaspiegel von Celecoxib reduzieren.

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

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine klinischen Daten über die Anwendung von Celecoxib bei Schwangeren vor. In Studien an Tieren (Ratten und Kaninchen) wurde Reproduktionstoxizität - einschließlich Missbildungen - beobachtet (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3). 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 bei 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.

Zum Übertritt von Celecoxib in die Muttermilch liegen keine Studien vor. Untersuchungen an Ratten zeigten, dass Celecoxib in Konzentrationen, die dem Plasmaspiegel entsprechen, in die Muttermilch übergeht. Frauen, die Celecoxib einnehmen, dürfen nicht stillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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

In kontrollierten klinischen Studien wurden ungefähr 7400 Patienten mit Celecoxib behandelt. Ungefähr 2300 dieser Patienten haben Celecoxib über mindestens ein Jahr eingenommen. Im Rahmen von 12 kontrollierten klinischen Studien mit einer Placebo- und / oder Vergleichsgruppe sind in der Celecoxib-Gruppe die nachfolgenden Ereignisse aufgetreten. Die aufgeführten Nebenwirkungen werden unter Celecoxib genauso oft oder öfter als unter Placebo beobachtet. Die Abbruchrate auf Grund von Nebenwirkungen lag bei den mit Celecoxib behandelten Patienten bei 7,1 % und bei den mit Placebo behandelten Patienten bei 6,1 %.

Außerdem liegen aus den Erfahrungen der Anwendung in der Praxis an mehr als 5,3 Millionen behandelter Patienten weitere Nebenwirkungsmeldungen vor, einschließlich sehr seltener Berichte und Einzelfälle.

[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, Infektionen der oberen Atemwege
Gelegentlich: Harnwegsinfektionen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Anämie
Selten: Leukopenie, Thrombozytopenie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Hyperkaliämie

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit
Gelegentlich: Angstzustände, Depression, Müdigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel
Gelegentlich: verschwommenes Sehen, erhöhter Muskeltonus, Parästhesie
Selten: Ataxie, Veränderungen der Geschmacksempfindung

Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Herzinfarkt*, Herzinsuffizienz, Palpitationen

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypertonie, Verschlechterung einer Hypertonie
Selten: ischämischer Schlaganfall*

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Pharyngitis, Rhinitis
Gelegentlich: Husten, Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Flatulenz
Gelegentlich: Obstipation, Aufstoßen, Gastritis, Stomatitis, Erbrechen, Verschlechterung einer gastrointestinalen Entzündung
Selten: Duodenal-, Magen- und Ösophagusulzera, Dysphagie, Intestinalperforation, Ösophagitis, Melaena
Selten: Ösophagus-, Magen-, Dünn- und Dickdarmgeschwüre, Dysphagie, Darmperforation, Ösophagitis, Melaena

Erkrankungen der Leber und Galle

Gelegentlich: Leberfunktionsstörung

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Ausschlag
Gelegentlich: Urtikaria
Selten: Alopezie, Lichtempfindlichkeit

Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen

Gelegentlich: Beinkrämpfe

Allgemeine Erkrankungen

Häufig: periphere Ödeme / Flüssigkeitsretention

Laboruntersuchungen

Gelegentlich: Erhöhung von SGOT und SGPT, erhöhte Kreatininwerte, erhöhter Blutharnstoff-Stickstoff (BUN)

Berichte aus den Erfahrungen mit der Anwendung nach der Marktzulassung beinhalten Kopfschmerzen, Übelkeit und Arthralgie sowie die folgenden sehr seltenen Fälle (< 1 / 10.000 einschließlich Einzelfälle):

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Panzytopenie

Erkrankungen des Immunsystems:

schwerwiegende allergische Reaktionen, anaphylaktischer Schock

Psychiatrische Erkrankungen:

Verwirrtheit, Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems:

Verschlechterung einer Epilepsie, aseptische Meningitis, Geschmacksverlust, Verlust des Geruchssinnes

Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths:

verminderte Hörleistung

Herzerkrankungen: dekompenzierte Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt

Gefäßerkrankungen:

Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Bronchospasmus

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Menstruationsstörungen

Erkrankungen des

Gastrointestinaltrakts: gastrointestinale Blutungen, akute Pankreatitis, Auftreten oder Verschlechterung einer Colitis

Erkrankungen der Leber und Galle:

Hepatitis, Gelbsucht, Leberversagen

Erkrankungen der Haut und des

Unterhautzellgewebes: Angioödem, vereinzelte Berichte von Hautabschälungen einschließlich: Stevens-Johnson-Syndrom, epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme

Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen: Myositis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege: akute Niereninsuffizienz, interstitielle Nephritis.

*Hinweis: Daten zum Herzinfarkt stammen aus beiden folgenden Quellen, während Informationen zum ischämischen Schlaganfall nur aus der zweiten Quelle stammen.

1) Basierend auf einer im Dezember 2004 vorgelegten Meta-Analyse plazebokontrollierter Studien, in denen 6847 Patienten mit Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis über einen Zeitraum bis zu einem Jahr täglich 200 mg oder 400 mg Celebrex und 5683 Patienten Placebo erhielten, betrug die erhöhte Herzinfarktrate im Vergleich zu Placebo $(9/6847 - 3/5683) = 0.08\%$ (selten).

2) Die erhöhte Herzinfarktrate im Vergleich zu Placebo wurde auf der Basis vorläufiger Daten aus zwei Langzeitstudien geschätzt. Patienten mit kolorektalen Polypen wurden mit 400 mg Celebrex täglich über 3 Jahre behandelt. In einer Studie betrug die Rate $1.6 - 0.4 = 1.2\%$, in der anderen Studie $0.9 - 0.6 = 0.3\%$, insgesamt: $1.2 - 0.5 = 0.7\%$ (gelegentlich). In denselben Studien betrug bei täglich 400 mg Celecoxib die erhöhte Rate für einen ischämischen Schlaganfall $0.43 - 0.38 = 0.05\%$ (selten).

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: ATC-Code: M01 AH01.

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

Die Cyclooxygenase ist verantwortlich für die Prostaglandinbildung. Es wurden zwei Isoformen, COX-1 und COX-2, identifiziert. Die COX-2 ist diejenige Isoform des Enzyms, für die eine Induktion durch proinflammatorische Stimuli gezeigt wurde. Es wurde postuliert, dass sie in erster Linie für die Synthese prostanoider Mediatoren im Rahmen von Schmerzen, Entzündungen und Fieber verantwortlich ist. Offenbar spielt die COX-2 auch bei der Ovulation, der Implantation, beim Verschluss des Ductus arteriosus, der Regulierung der Nierenfunktion und Funktionen des zentralen Nervensystems (Fieberinduktion, Schmerzempfindung und kognitive Funktion) eine Rolle. COX-2 könnte auch an der Abheilung von Ulzera beteiligt sein. Beim Menschen wurde 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-Hemmern 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 endotheliale) Prostacyclin, ohne das Thromboxan der Plättchen zu beeinflussen. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist bisher noch nicht geklärt.

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. Sulfame-

thoxizol und anderen Sulfonamid-Antibiotika) unterscheidet.

Eine dosisabhängige Wirkung auf die Bildung von TxB₂ 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.

Es wurden mehrere klinische Studien durchgeführt, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Celecoxib bei Arthrose und rheumatoider Arthritis 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 Arthrose 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 bis 400 mg innerhalb von 24 Stunden nach Verabreichung eine Schmerzlinderung. Fünf randomisierte, kontrollierte Doppelblind-Studien wurden durchgeführt, an denen ca. 4500 Patienten, die keine Ulzera hatten, teilgenommen haben (Celecoxib-Dosen von zweimal täglich 50 mg bis 400 mg). In 12-wöchigen Endoskopiestudien ergab sich mit Celecoxib (100 bis 800 mg pro Tag) ein signifikant geringeres Risiko für gastroduodenale Ulzera als mit Naproxen (1000 mg pro Tag) und Ibuprofen (2400 mg pro Tag). Für den Vergleich mit Diclofenac (150 mg pro Tag) ergaben sich keine einheitlichen Daten. Bei zwei dieser 12-wöchigen Studien zeigten sich in der Häufigkeit von Patienten mit endoskopischen gastroduodenalen Ulzera keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo und Celecoxib 200 mg zweimal täglich und 400 mg zweimal täglich.

In einer prospektiven Langzeit-Sicherheitsstudie (Dauer 6 bis 15 Monate, CLASS-Studie) erhielten 5800 Patienten mit 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 bis 1,46, bezogen auf die gesamte Studiendauer). Für den kombinierten Endpunkt, komplizierte und symptomatische Ulzera, war die Inzidenz in der Celecoxib-Gruppe signifikant geringer als in der NSAR-Gruppe (relatives Risiko 0,66, 95 % Konfidenzintervall 0,45 bis 0,97), 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 (> 2g / 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 bis 0,48). Die signifikant geringere Inzidenz solcher Ereignisse unter Celecoxib ließ sich mit oder ohne Anwendung von Acetylsalicylsäure feststellen.

Laufende klinische Studien: Vorläufige Informationen zur Verträglichkeit von Celecoxib ergeben sich aus drei Langzeitstudien an Patienten mit sporadischen adenomatösen Polypen oder Alzheimer-Erkrankung. In einer der drei Studien wurde eine dosisabhängige Erhöhung der kardiovaskulären Ereignisse (hauptsächlich Herzinfarkt) bei Dosierungen von 200 mg bzw. 400 mg Celecoxib zweimal täglich im Vergleich zu Placebo festgestellt. Das erhöhte Risiko blieb für die Dauer der Studie (33 Monate) unverändert. Das relative Risiko des zusammengesetzten Endpunktes (tödliches Herzkreislaufversagen, Herzinfarkt bzw. Schlaganfall) betrug 3,2 (95 % Konfidenzintervall (CI) 1,3 bis 8,0) bei der höheren Dosis und 2,5 (95 % CI 1,0 bis 6,3)

bei der niedrigeren Dosis von Celecoxib im Vergleich zu Placebo. Vorläufige Daten aus den anderen zwei Langzeitstudien zeigten kein signifikant erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für Celecoxib 200 mg zweimal täglich bzw. 400 mg einmal täglich im Vergleich zu Placebo. Diese Informationen werden nach Vorliegen der Abschlussberichte aktualisiert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Celecoxib wird vorwiegend durch Metabolisierung eliminiert. Weniger als 1 % der verabreichten Dosis wird unverändert über den Urin ausgeschieden. Die interindividuelle Variabilität bezüglich der Wirkstoff-Exposition variiert um das ca. 10fache. Celecoxib zeigt innerhalb des therapeutischen Dosierungsbereichs, dosis- und zeitunabhängige pharmakokinetische Eigenschaften. Die Plasmaproteinbindung beträgt bei therapeutischen Plasmakonzentrationen ca. 97 %. Celecoxib wird nicht bevorzugt an Erythrozyten gebunden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 8 bis 12 Stunden. Steady-State-Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 5 Behandlungstagen erreicht. Nur die Ausgangssubstanz zeigt pharmakologische Aktivität. Die im Blut gefundenen Hauptmetaboliten zeigen keine nachweisbare Hemmung der COX-1- oder COX-2-Aktivität.

Celecoxib wird in der Leber durch Hydroxylierung, Oxidation und teilweise Glucuronidierung metabolisiert. Der Phase-I-Metabolismus wird hauptsächlich durch CYP 2C9 katalysiert. Dieses Enzym unterliegt einem genetischen Polymorphismus. Weniger als 1 % der Bevölkerung sind schlechte Metabolisierer und besitzen ein Enzym mit verminderter Aktivität. Die Plasmakonzentrationen von Celecoxib sind bei solchen Patienten wahrscheinlich deutlich erhöht. Patienten, die bekanntermaßen ein CYP 2C9-Enzymsystem mit verminderter Aktivität haben, sollen mit Vorsicht behandelt werden.

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 bis 35 g / l) soll mit der Hälfte der empfohlenen Dosis begonnen werden. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Serumalbumin < 25 g/l) wurden nicht untersucht. Celecoxib ist bei dieser Patientengruppe kontraindiziert.

Es liegen wenige Erfahrungen über die Anwendung von Celecoxib bei Nierenfunktionsstörungen vor. Die Pharmakokinetik von Celecoxib wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht, es ist jedoch unwahrscheinlich, dass diese deutlich verändert ist. Dennoch soll man bei der Behandlung von Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vorsichtig sein. Schwere Niereninsuffizienz ist eine Kontraindikation.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Diaphragmahernien wurden auch bei einer peri-postnatalen Toxizitätsstudie bei Ratten beobachtet, die eine Exposition während der organogenetischen Periode einschloss. Bei dieser Studie wies die niedrigste systemische Exposition, bei der diese Anomalie bei einem Tier auftrat, einen geschätzten Sicherheitsabstand relativ zu der höchsten empfohlenen Tagesdosis im Menschen von ca. 3 auf.

Bei Tieren führte die Verabreichung von Celecoxib während der frühen Embryonalentwicklung zu Verlusten vor und nach der Implantation. Diese Effekte sind als Folge der Prostaglandinsynthesehemmung zu erwarten. Celecoxib geht in die Rattenmilch über. Bei einer peri-postnatalen Studie an Ratten wurden toxische Wirkungen bei Jungtieren beobachtet.

Standarduntersuchungen zur Genotoxizität oder Karzinogenität ergaben keinen Hinweis auf spezielle Risiken für den Menschen, die über die bereits in anderen Kapiteln der "Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels" genannten Risiken hinausgehen. In einer zweijährigen Toxizitätsstudie wurde bei männlichen Ratten mit hohen Dosierungen, eine dosisabhängige Zunahme von nicht-adrenaler Thrombose beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Sonstige Bestandteile

100 mg Hartkapseln enthalten Lactose-Monohydrat, Natriumdodecylsulfat, Povidon K30, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

Die Hartkapselhüllen enthalten u. a. Gelatine, Titandioxid (E 171).

Die Tinte enthält u. a. Indigocarmin (E 132).

200 mg Hartkapseln enthalten Lactose-Monohydrat, Natriumdodecylsulfat, Povidon K30, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

Die Hartkapselhüllen enthalten u. a. Gelatine, Titandioxid (E 171).

Die Tinte enthält u. a. Eisenoxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente oder opake Blister aus PVC oder kaltgeformte Aluminium-Blister.

CELEBREX 100 mg Hartkapseln:
Packungen zu 20 (N1), 50 (N2) und 100 (N3)
Hartkapseln.

Klinikpackung mit 500 (20 x 25)
Hartkapseln.

CELEBREX 200 mg Hartkapseln:
Packungen zu 5 (Musterpackung), 6 (N1),
10 (N1), 20 (N1), 50 (N2) und 100 (N3)
Hartkapseln.

Klinikpackung mit 500 (20 x 25) Hartkapseln.

6.6 Hinweise für die Handhabung [und Entsorgung]

Keine speziellen Hinweise.

7. Pharmazeutische Unternehmer

PHARMACIA GmbH
ein Unternehmen der PFIZER-Gruppe
Pfizerstr. 1
76139 Karlsruhe
Tel.: (07 21) 61 01-90 00
Fax: (07 21) 62 03-90 00

und
HEINRICH MACK NACHF. GmbH & Co. KG
ein Unternehmen der PFIZER-Gruppe
Heinrich-Mack-Str. 35
89257 Illertissen
Tel.: (0 73 03) 12-0
Med. / pharm. Abt.:
Pfizerstr. 1
76139 Karlsruhe
Tel.: (07 21) 61 01-90 00
Fax: (07 21) 62 03-90 00

und
PARKE-DAVIS GmbH
ein Unternehmen der PFIZER-Gruppe
Pfizerstr. 1
76139 Karlsruhe
Tel.: (07 21) 61 01-90 00
Fax: (07 21) 62 03-90 00

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

und
SEARLE GmbH
ein Unternehmen der PFIZER-Gruppe
Pfizerstr. 1
76139 Karlsruhe
Tel.: (07 21) 61 01-90 00
Fax: (07 21) 62 03-90 00

8. Zulassungsnummer

48802.00.00 / -01.00

9. Datum der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

18. Mai 2000

10. Stand der Information

~~Dezember 2004~~ Februar 2005

11. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist. Deshalb hat der pharmazeutische Unternehmer für dieses Arzneimittel der zuständigen Bundesoberbehörde einen Erfahrungsbericht nach § 49 Abs. 6 AMG vorzulegen.

spcde-4v7cx-hk-0