

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Celebrex 100 mg Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Celebrex 100 mg Hartkapsel enthält 100 mg Celecoxib.

Hilfsstoffe siehe unter Ziffer 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel.

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

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Reizzustände degenerativer Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen):

Die empfohlene Tagesdosis beträgt einmal täglich 200 mg Celecoxib oder zweimal täglich 100 mg Celecoxib. Falls erforderlich, kann eine Dosis von zweimal täglich 200 mg Celecoxib eingenommen werden.

Rheumatoide Arthritis:

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 200 mg - 400 mg Celecoxib, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen.

Die empfohlene Tageshöchst-dosis beträgt 400 mg.

Celebrex kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Ethnische Besonderheiten:

Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe soll zu Beginn die niedrigere Dosis (200 mg Celecoxib pro Tag) angewendet werden.

Falls erforderlich, kann die Dosis später auf 400 mg pro Tag gesteigert werden (siehe Ziffer 5.2).

Ältere Patienten:

Bei Patienten über 65 Jahren soll zu Beginn die niedrigere Dosis (200 mg Celecoxib pro Tag) angewendet werden.

Falls erforderlich, kann die Dosis später auf 400 mg pro Tag gesteigert werden (siehe Ziffern 4.4 und 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen:

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 Ziffern 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 Ziffern 4.3, 4.4 und 5.2).

Kinder:

Celecoxib ist für die Anwendung bei Kindern nicht angezeigt.

4.3 Gegenanzeigen

- in der Schwangerschaft.
- bei gebärfähigen Frauen, es sei denn, dass sie eine sichere Methode zur Schwangerschaftsverhütung anwenden (siehe Ziffer 4.4). In den tierexperimentellen Untersuchungen an 2 Tierspezies wurden Missbildungen beobachtet (siehe Ziffern 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 Ziffern 4.6 und 5.3).
- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der Hilfsstoffe des Arzneimittels.
- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide.
- bei Patienten, die nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) mit Asthma, akuter Rhinitis, Nasenschleimhautpolypen, angioneurotischen Ödemen, Urtikaria oder sonstigen allergischen Erkrankungen reagiert haben.
- bei aktiven peptischen Ulzera oder gastrointestinalen Blutungen.
- bei entzündlichen Darmerkrankungen.
- bei schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz.
- bei schweren Lebererkrankungen (Serum-Albumin < 25 g/l oder Child-Pugh ≥ 10).
- bei schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Perforationen des oberen Gastrointestinaltraktes, Ulzera und Blutungen (PUBs) wurden auch unter Celecoxib beobachtet. Bei Patienten mit gastrointestinalen Vorerkrankungen wie Ulzera und entzündlichen Magen-Darm-Erkrankungen oder bei Patienten mit einem erhöhten gastrointestinalen Risiko ist Vorsicht angebracht.

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.

Unter Begleittherapie mit Warfarin wurden schwerwiegende Blutungen beobachtet. Daher soll Celecoxib bei Kombination mit Warfarin mit Vorsicht angewendet werden (siehe Ziffer 4.5).

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 Dosiseinstellung erforderlich ist (siehe Ziffer 4.5).

Celecoxib kann Fieber maskieren.

Die Menge an Lactose pro Kapsel (149,7 mg in der 100 mg Kapsel) reicht wahrscheinlich nicht aus, um bei bestehender Lactose-Intoleranz die spezifischen Symptome auszulösen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die Blutgerinnung soll bei gleichzeitiger Einnahme von Warfarin oder ähnlichen Arzneimitteln überwacht werden - insbesondere in den ersten Tagen nach Behandlungsbeginn oder nach einer Dosisänderung von Celecoxib. Es wurden, vor allem bei älteren Patienten, die Celecoxib gleichzeitig mit Warfarin erhielten, Fälle von Blutungen in Verbindung mit einer verlängerten Prothrombinzeit beschrieben.

Celebrex 100 mg Hartkapseln

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.

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.

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 Ziffern 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 Ziffern 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 Celecoxibgruppe die nachfolgenden Nebenwirkungen aufgetreten. Die aufgeführten Nebenwirkungen werden unter Celecoxib genauso oft oder öfter wie 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 - ungeachtet eines möglichen Kausalzusammenhangs - vor, einschließlich sehr seltene Berichte und Einzelfällen.

Gelegentlich (≥ 1 %)

Allgemein: periphere Ödeme/Flüssigkeitsretention.

Verdauungstrakt: Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Flatulenz.

Nervensystem: Schwindelgefühl.

Psyche: Schlaflosigkeit.

Respirationstrakt: Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis, Infektion der oberen Atemwege.

Haut: Hautausschlag.

Selten (1 % - 0,1 %)

Blut: Anämie.

Kardiovaskulär: Hypertonie, Palpitationen.

Verdauungstrakt: Obstipation, saures Aufstoßen, Gastritis, Stomatitis, Erbrechen.

Leber: abnormale Leberfunktion, erhöhte Serum-GOT- und Serum-GPT-Werte.

Metabolismus: abnormale Nierenfunktionstests (Kreatinin erhöht, Blut-Harnstoff-Stickstoff erhöht, Hyperkaliämie).

Nervensystem: verschwommenes Sehen, erhöhter Muskeltonus, Parästhesie.

Psyche: Angstzustände, Depression.

Respirationstrakt: Husten, Dyspnoe.

Haut: Urtikaria.

Sonstiges: Beinkrämpfe, Tinnitus, Müdigkeit, Harnwegsinfektionen.

Sehr selten ($< 0,1$ %)

Blut: Leukopenie, Thrombozytopenie.

Verdauungstrakt: Duodenal-, Magen- und Ösophagusulzera, Dysphagie, Intestinalperforationen, Ösophagitis, Meläna.

Nervensystem: Ataxie.

Haut: Alopezie, Photosensibilität.

Sonstiges: Veränderung der Geschmacksempfindung.

Celebrex 100 mg Hartkapseln

Berichte aus den Erfahrungen der Anwendung in der Praxis beinhalten Kopfschmerzen, Nausea und Arthralgie sowie die folgenden sehr seltenen Berichte (< 1/10.000) und Einzelfälle:

Allergische Reaktionen: schwere allergische Reaktionen, anaphylaktischer Schock, Angioödeme.

Blut: Panzytopenie.

Kardiovaskulär: Herzinsuffizienz, Herzinfarkt.

Verdauungstrakt: Blutungen, akute Pankreatitis.

Immunreaktion: Vaskulitis, Myositis.

Leber: Hepatitis, Ikterus.

Psyche: Verwirrtheit.

Niere und Harntrakt: akutes Nierenversagen.

Respirationstrakt: Bronchospasmus.

Haut und subkutanes Gewebe: Einzelberichte über Hautexfoliation einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme.

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: MO1 AH01.

Celecoxib ist ein oral wirksamer und, innerhalb des therapeutischen Dosierungsbereichs (200 mg - 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).

Eine dosisabhängige Wirkung auf die TxB₂-Bildung wurde nach hohen Dosen von Celecoxib beobachtet. Jedoch hatte Celecoxib bei gesunden Versuchspersonen im Rahmen von kleinen Dosisfindungsstudien mit zweimal täglich 600 mg Celecoxib (dreifache Gabe der empfohlenen Tageshöchstdosis) verglichen mit Placebo keine Wirkung auf die Thrombozytenaggregation und Blutungszeit.

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. Die 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.

Es wurden mehrere klinische Studien durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Celecoxib bei Arthrose und rheumatoider Arthritis zu belegen. Celecoxib wurde bei ungefähr 4200 Patienten im Rahmen von kon-

Celebrex 100 mg Hartkapseln

trollierten (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 - 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 - 400 mg). Im Rahmen dieser Studien wurden planmäßig endoskopische Untersuchungen des oberen Gastrointestinaltraktes durchgeführt, wobei Endoskopieergebnisse nach 12 Wochen (ca. 1400 Patienten) und nach 24 Wochen Behandlung mit Celecoxib (184 Patienten) vorliegen. Bei drei Studien wurden parallel zweimal täglich 500 mg Naproxen und bei einer Studie dreimal täglich 800 mg Ibuprofen verabreicht. Diese Studien zeigten für Celecoxib ein statistisch signifikant geringeres Auftreten von endoskopisch ermittelbaren Ulzera über den Studienzeitraum. Zwei Studien verglichen Celecoxib mit zweimal täglich 75 mg Diclofenac; eine 12-Wochen-Studie wies keine statistisch signifikanten Unterschiede beim Auftreten von endoskopisch sichtbaren Ulzera nach 1, 2 und 3 Monaten auf. Die zweite Studie zeigte unter Celecoxib-Therapie ein statistisch signifikant niedrigeres Auftreten von endoskopisch sichtbaren Ulzera am Studienendpunkt (6 Monate Behandlungsdauer).

Bei 2 der 12-Wochen-Studien war der Anteil der Patienten mit endoskopisch sichtbaren Magen-Darm-Ulzera zwischen Placebo und zweimal täglich 200 mg Celecoxib oder zweimal täglich 400 mg Celecoxib nicht signifikant unterschiedlich. In kontrollierten, 12-wöchigen Kurzzeitstudien traten Magen-Darm-Ulzera zu 2,2 % unter Placebo, zu 3,4 % unter zweimal täglich 50 mg Celecoxib, zu 3,6 % unter zweimal täglich 100 mg Celecoxib, zu 4,3 % unter zweimal täglich 200 mg Celecoxib, zu 4,1 % unter zweimal täglich 400 mg Celecoxib und zu 16,9 % unter zweimal täglich 500 mg Naproxen auf. Es gibt keine Langzeitdaten, die eine Aussage über das Auftreten von schweren Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt möglich machen würden, jedoch traten bei Kurzzeitstudien Perforationen des oberen Gastrointestinaltraktes, Ulzera und Blutungen bei Patienten, die mit Celecoxib behandelt wurden, weniger häufig auf als bei Patienten, die mit NSAR-Vergleichspräparaten behandelt wurden (Diclofenac 150 mg pro Tag, Ibuprofen 2400 mg pro Tag und Naproxen 1000 mg pro Tag).

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Celecoxib wird gut resorbiert und erreicht die maximalen Plasmakonzentrationen nach ca. 2 - 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 zeit-unabhängige pharmakokinetische Eigenschaften. Die Plasmaproteinbindung beträgt bei therapeutischen Plasmakonzentrationen ca. 97 %. Celecoxib wird nicht bevorzugt an Erythrozyten gebunden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 8 - 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.

Die Celecoxib-Plasmakonzentration ist bei älteren Frauen (über 65 Jahre) um ungefähr 100 % erhöht. Es wurde beobachtet, dass die Celecoxib-Exposition bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe höher ist als bei Kaukasiern. Die ethnischen Unterschiede in der Exposition können bei älteren Patienten stärker ausgeprägt sein.

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 Metabolisie-

Celebrex 100 mg Hartkapseln

rungsrate 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Standarduntersuchungen zur embryo-fötalen 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.

Konventionelle Untersuchungen zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und 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.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe

Die Hartkapseln enthalten Lactose-Monohydrat, Natriumdodecylsulfat, Povidon K 30, Croscarmellose-Natrium, Magnesium(stearat, palmitat, oleat), Gelatine;

Farbstoffe: Titandioxid (E 171), Indigocarmin (E 132).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Entsprechend der in den Lieferländern angegebenen Haltbarkeit.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC, Aclar/Aluminium-Blister.

Packungen mit 20, 50, 100 Hartkapseln.



Celebrex 100 mg Hartkapseln

6.6 Hinweise für die Handhabung [und Entsorgung]

Keine speziellen Hinweise.

7. Pharmazeutischer Unternehmer

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH
Am Gänslehen 4-6
D-83451 Piding
Tel.: 08651/704-0
Fax : 08651/704-324

8. Zulassungsnummer

51221.00.00

9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

20. Juli 2001

10. Stand der Information

Januar 2002

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.