

ANHANG I

VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DER DARREICHUNGSFORMEN, DER STÄRKEN DES ARZNEIMITTELS, DER ART DER ANWENDUNG, DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSSTAATEN SOWIE IN NORWEGEN UND ISLAND

EU Mitglieds-staat	Zulassungsinhaber	Name	Stärke	Darreichungs-form	Art der Anwendung
Österreich	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Österreich	Celebrex	100mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Österreich	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Österreich	Celebrex	200mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Österreich	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Österreich	Solexa	100mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Österreich	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Österreich	Solexa	200mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Belgien	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgien	Celebrex	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Belgien	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgien	Celebrex	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Belgien	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgien	Solexa	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen

EU Mitglieds-staat	Zulassungsinhaber	Name	Stärke	Darreichungs-form	Art der Anwendung
Belgien	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgien	Solexa	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Zypern	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Zypern	Celebrex	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Zypern	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Zypern	Celebrex	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Tschechische Republik	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Vereinigtes Königreich	Celebrex	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Tschechische Republik	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Vereinigtes Königreich	Celebrex	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Dänemark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dänemark	Celebra	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen

EU Mitglieds-staat	Zulassungsinhaber	Name	Stärke	Darreichungs-form	Art der Anwendung
Dänemark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dänemark	Celebra	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Dänemark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dänemark	Solexa	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Dänemark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dänemark	Solexa	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Estland	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Estland	Celebrex	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Estland	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Estland	Celebrex	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Finnland	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finnland	Celebra	100mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen

EU Mitglieds-staat	Zulassungsinhaber	Name	Stärke	Darreichungs-form	Art der Anwendung
Finnland	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finnland	Celebra	200mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Finnland	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finnland	Solexa	100mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Finnland	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finnland	Solexa	200mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Frankreich	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Frankreich	Celebrex	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Frankreich	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Frankreich	Celebrex	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Frankreich	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Frankreich	Solexa	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Frankreich	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Frankreich	Solexa	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen

EU Mitglieds-staat	Zulassungsinhaber	Name	Stärke	Darreichungs-form	Art der Anwendung
Deutschland	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Deutschland	Celebra	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Deutschland	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Deutschland	Celebra	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Deutschland	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Deutschland	Celebrex	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Deutschland	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Deutschland	Celebrex	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Griechenland	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athen Griechenland	Celebrex	100mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Griechenland	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athen Griechenland	Celebrex	200mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Griechenland	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athen Griechenland	Aclarex	100mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen

EU Mitglieds-staat	Zulassungsinhaber	Name	Stärke	Darreichungs-form	Art der Anwendung
Griechenland	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athen Griechenland	Aclarex	200mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Ungarn	Pfizer Kft. Alkotás utca 53. MOM Park "F" Épület H-1123 Budapest Ungarn	Celebrex	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dänemark	Celebra	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dänemark	Celebra	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Irland	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irland	Celebrex	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Irland	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irland	Celebrex	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Irland	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irland	Solexa	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Irland	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate	Solexa	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen

EU Mitglieds-staat	Zulassungsinhaber	Name	Stärke	Darreichungs-form	Art der Anwendung
	Dublin 17 Irland				
Italien	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italien	Artilog	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Italien	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italien	Artilog	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Italien	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italien	Artrid	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Italien	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italien	Artrid	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Italien	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Italien	Solexa	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Italien	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Italien	Solexa	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen

EU Mitglieds-staat	Zulassungsinhaber	Name	Stärke	Darreichungs-form	Art der Anwendung
Italien	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italien	Celebrex	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Italien	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italien	Celebrex	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Lettland	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ England	Celebrex	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Lettland	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ England	Celebrex	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Litauen	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Litauen	Celebrex	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Litauen	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Litauen	Celebrex	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen

EU Mitglieds-staat	Zulassungsinhaber	Name	Stärke	Darreichungs-form	Art der Anwendung
Luxemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgien	Celebrex	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Luxemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgien	Celebrex	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Luxemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgien	Solexa	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Luxemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgien	Solexa	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Malta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athen Griechenland	Celebrex	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Malta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athen Griechenland	Celebrex	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Norwegen	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norwegen	Celebra	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Norwegen	Pfizer AS Postboks 3	Celebra	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen

EU Mitglieds-staat	Zulassungsinhaber	Name	Stärke	Darreichungs-form	Art der Anwendung
	1324 Lysaker Norwegen				
Polen	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Celebrex	100mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Polen	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Celebrex	200mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugal	Celebrex	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugal	Celebrex	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Portugal	Lab. Medinfar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugal	Solexa	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Portugal	Lab. Medinfar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugal	Solexa	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen

EU Mitglieds-staat	Zulassungsinhaber	Name	Stärke	Darreichungs-form	Art der Anwendung
Slowakische Republik	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Celebrex	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Slowakische Republik	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Celebrex	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen

EU Mitglieds-staat	Zulassungsinhaber	Name	Stärke	Darreichungs-form	Art der Anwendung
Slowenien	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luxemburg	Celebrex	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Slowenien	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luxemburg	Celebrex	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Spanien	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La MZum Einnehmeneja 28108 Alcobendas, Madrid Spanien	Celebrex	100mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Spanien	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La MZum Einnehmeneja 28108 Alcobendas, Madrid Spanien	Artilog	100mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Spanien	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La MZum Einnehmeneja 28108 Alcobendas, Madrid Spanien	Celebrex	200mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Spanien	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La MZum Einnehmeneja 28108 Alcobendas, Madrid Spanien	Artilog	200mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen

EU Mitglieds-staat	Zulassungsinhaber	Name	Stärke	Darreichungs-form	Art der Anwendung
Schweden	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Schweden	Celebra	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Schweden	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Schweden	Celebra	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Schweden	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Schweden	Solexa	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Schweden	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Schweden	Solexa	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Schweden	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Schweden	Celora	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Schweden	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Schweden	Celora	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen

EU Mitglieds-staat	Zulassungsinhaber	Name	Stärke	Darreichungs-form	Art der Anwendung
Schweden	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Schweden	Aclarix	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Schweden	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Schweden	Aclarix	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Niederlande	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Niederlande	Celebrex	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Niederlande	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Niederlande	Celebrex	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Niederlande	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Niederlande	Solexa	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Niederlande	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Niederlande	Solexa	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Celebrex	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen

EU Mitglieds-staat	Zulassungsinhaber	Name	Stärke	Darreichungs-form	Art der Anwendung
Vereinigtes Königreich	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Celebrex	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Solexa	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Solexa	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN FÜR DIE ÄNDERUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Im September 2004 teilte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Rofecoxib (ein selektiver COX-2-Hemmer) der EMEA mit, dass neue Daten zu Rofecoxib aus einer klinischen Studie (APPROVe) auf ein Risiko thrombotischer kardiovaskulärer Ereignisse hinweisen. Diese Daten führten zur weltweiten Marktrücknahme von Vioxx (Rofecoxib) durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen am 30. September 2004 und warfen Fragen zur kardiovaskulären Sicherheit anderer COX-2-Hemmer auf.

Nach Beratungen in der Plenarsitzung des CHMP im Oktober 2004 empfahl die Europäische Kommission, diese Frage der öffentlichen Gesundheit zu sämtlichen Aspekten der kardiovaskulären Sicherheit, einschließlich thrombotischer und kardiorener Ereignisse, für dezentral zugelassene Arzneimittel, die Celecoxib, Etoricoxib oder Lumiracoxib enthalten, in Gemeinschaftsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, in der aktuellen Fassung zu bewerten, und zentral zugelassene Arzneimittel, die Celecoxib (Onsenal), Parecoxib (Dynastat/Rayzon) oder Valdecoxib (Bextra/Valdyn) enthalten, einem Prüfverfahren nach Artikel 18 der Verordnung des Rates (EWG) Nr. 2309/93 in der aktuellen Fassung zu unterziehen. Diese Verfahren wurden im November 2004 eingeleitet.

In der Sitzung des CHMP im Februar 2005 fanden Erörterungen zur kardiovaskulären Sicherheit statt. Der CHMP kam überein, dass eine Notfallmaßnahme (Urgent Safety Restriction) zur kardiovaskulären Sicherheit erforderlich war, um neue Gegenanzeigen aufzunehmen und die Warnhinweise und Informationen zu Nebenwirkungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu verschärfen. Diese Notfallmaßnahme wurde am 16. Februar 2005 eingeleitet und am 17. Februar 2005 abgeschlossen.

Im April 2005 forderten die Food and Drug Administration (FDA) und die EMEA Pfizer auf, Bextra (Valdecoxib) in Eigeninitiative vom Markt zu nehmen, und Pfizer stimmte zu, den Verkauf und die Vermarktung von Bextra weltweit auszusetzen, bis weitere Erörterungen über das Nutzen-Risiko-Verhältnis aufgrund von Daten zu schwerwiegenden Hautreaktionen abgeschlossen sind.

Am 20. April 2005 legte Pfizer bei einer mündlichen Anhörung Daten zu schwerwiegenden Hautreaktionen bei Valdecoxib vor.

Auf Verlangen der Europäischen Kommission wurde der Umfang der laufenden Klassenüberprüfung um die Beurteilung von schwerwiegenden Hautreaktionen zusätzlich zu den kardiovaskulären Sicherheitsaspekten erweitert.

Zwischen November 2004 und Juni 2005 hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gegenüber dem CHMP in mündlichen Anhörungen am 18. Januar, 15. Februar und 25. Mai 2005 zu kardiovaskulären und dermatologischen Sicherheitsaspekten bei Celecoxib Stellung genommen.

Am 23. Juni 2005 kam der CHMP zu folgenden Schlussfolgerungen:

- Nach der Bewertung
 - der neuen Daten zu Rofecoxib aus der klinischen APPROVe-Studie, die ein Risiko thrombotischer kardiovaskulärer Ereignisse erkennen ließen;
 - der neuen Daten zu Celecoxib aus der APC-Studie, die ein erhöhtes dosisabhängiges Risiko schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse vermuten ließen;
 - der Daten zu Valdecoxib und Parecoxib aus der CABG- (Coronary Artery Bypass Graft) und der CABG-II-Studie, in denen sich eine höhere Rate schwerwiegender kardiovaskulärer thromboembolischer Ereignisse der Parecoxib/Valdecoxib-Behandlungsgruppe im Vergleich zu der mit Placebo behandelten Patientengruppe zeigte;
 - der Daten zu Etoricoxib aus der EDGE-Studie und aus gepoolten Analysen anderer klinischer Untersuchungen, die einen Zusammenhang mit einem höheren thrombotischen Risiko als bei Naproxen vermuten ließen;

- der Daten zu Lumiracoxib in der TARGET-Studie, auf einen geringfügigen Anstieg thrombotischer Ereignisse (insbesondere Myokardinfarkt) gegenüber Naproxen vermuten ließen;

zeigen alle verfügbaren Daten ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Nebenwirkungen für COX-2-Hemmer als Klasse; der CHMP stimmte darin überein, dass ein Zusammenhang zwischen Einnahmedauer und Dosierung und der Wahrscheinlichkeit einer kardiovaskulären Reaktion besteht.

- Laut der Beurteilung der Daten zu schwerwiegenden Hautreaktionen treten bei Celecoxib äußerst selten schwerwiegende Hautreaktionen auf. Dies zeigte sich in klinischen Studien und in der Anwendungsbeobachtung, deren Analyse mehrere Risikofaktoren für das Auftreten dieser schwerwiegenden Hautreaktionen bei Celecoxib ergab.

Der CHMP bestätigte die Änderungen in der Produktinformation, die bereits im Mai 2005 im Rahmen einer Typ II-Änderung im Anschluß an die Notfallmaßnahme (Urgent Safety Restriction) vom Februar umgesetzt wurden und verlangte weitere zusätzliche Änderungen.

Die Änderungen der Produktinformation in Bezug auf kardiovaskuläre Reaktionen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Aufnahme eines Hinweises, dass die Entscheidung über die Verschreibung eines selektiven COX-2-Hemmers auf einer Beurteilung der Gesamtrisiken für den einzelnen Patienten basieren sollte;
- im Abschnitt „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ wird die Anwendung der geringsten wirksamen Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum empfohlen und darauf verwiesen, dass die Notwendigkeit der Schmerzlinderung wiederholt neu bewertet werden sollte;
- Aufnahme der Gegenanzeigen *klinisch gesicherte koronare Herzerkrankung und/oder zerebrovaskuläre Erkrankungen* und *periphere arterielle Verschlusskrankheit*;
- Aufnahme eines kurzen Hinweises auf die kardiovaskulären Ergebnisse der PreSAP-Studie (Wirksamkeit und Sicherheit von Celecoxib (SC-58635) bei der Prophylaxe von sporadisch auftretenden adenomatösen kolorektalen Polypen) sowie der APC-Studie (Prophylaxe von sporadisch auftretenden adenomatösen kolorektalen Polypen mit Celecoxib) mit einem strikter formulierten Wortlaut in Bezug auf kardiovaskuläre Risikogruppen;
- Aufnahme eines Warnhinweises für Patienten mit Risikofaktoren für Herzerkrankungen wie Hypertonie, Hyperlipidämie (hohe Cholesterinspiegel), Diabetes mellitus und Rauchen;
- Aufnahme eines Warnhinweises für Verordner, ein Absetzen der Behandlung zu erwägen, wenn während der Behandlung bei dem Patienten Verschlechterungen in den beschriebenen Organfunktionen auftreten;
- Aufnahme eines Warnhinweises für Verordner, NSAR-Arzneimittel, einschließlich Celecoxib, in Verbindung mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten mit gebührender Vorsicht zu verschreiben.

Die Änderungen der Produktinformation im Zusammenhang mit schwerwiegenden Hautreaktionen (SCAR= Serious Cutaneous Adverse Reactions) lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Aufnahme eines Warnhinweises, in dem mitgeteilt wird, dass Hautreaktionen in der Mehrzahl der Fälle innerhalb des ersten Behandlungsmonats auftreten;
- Aufnahme eines Warnhinweises für Patienten mit einer Arzneimittelallergie in der Vorgeschichte;
- Verschärfung eines Warnhinweises zur Betonung, dass es bei Celecoxib bereits zu schwerwiegenden Hautreaktionen mit tödlichem Ausgang gekommen ist;
- Aufnahme einer ausführlicheren Beschreibung der ersten Anzeichen von Hautreaktionen, die zum Absetzen der Behandlung führen sollten.

BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Der CHMP

- ist der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die Celecoxib für die zugelassenen Anwendungsgebiete enthalten, weiterhin positiv ist und die Genehmigungen für das Inverkehrbringen gemäß den überarbeiteten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, (siehe Anhang III des CHMP-Gutachtens), aufrechterhalten werden sollen;
- schlussfolgert, dass die kardiovaskuläre Sicherheit sowie schwerwiegende Hautreaktionen kontinuierlich und sorgfältig beobachtet und beurteilt werden sollen;
- empfiehlt eine Langzeitstudie einzuleiten, um die Sicherheit von Celecoxib in Bezug auf nicht-selektive NSAR zu untersuchen;
- empfiehlt Folgemaßnahmen zur weiteren Untersuchung der Sicherheit von Celecoxib.

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Anmerkung: Diese Zusammenfassung der Produktmerkmale entspricht der Version, die der Kommissionsentscheidung zum Artikel 31 für Arzneimittel die Celecoxibhaltigen arneimitteln enthalten. Dieser Text war zu diesem Zeitpunkt gültig.

Nach der Kommissionsentscheidung werden die zuständigen Aufsichtsbehörden der Mitgliedsstaaten die Produktinformation gegebenenfalls überarbeiten. Aus diesem Grunde kann es sein, dass diese Zusammenfassung der Produktmerkmale nicht dem endgültigen Text entspricht.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HANDELSNAME® 100 mg Hartkapseln

HANDELSNAME® 200 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine HANDELSNAME 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

Nur für Deutschland:

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

Nur für Österreich:

Symptomatische Linderung der Beschwerden bei der Behandlung von Osteoarthritis oder chronischer Polyarthritits.

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

HANDELSNAME 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 (*Nur für Österreich: Osteoarthritis*)(siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.8 und 5.1).

Reizzustände degenerativer Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen)(Nur für Österreich: Osteoarthritis):

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 (Nur für Österreich: Chronische Polyarthritits):

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 200 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.
HANDELSNAME kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Ältere Patienten:

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 nicht steroidalen 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.

Herzinsuffizienz (NYHA II bis IV).

Klinisch gesicherte koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und / oder zerebrovaskuläre Erkrankungen.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

Das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen (Geschwüre und andere Komplikationen) erhöht sich 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 COX-2-Hemmern + ASS und konventionellen nicht steroidalen Antirheumatika (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.

HANDELSNAME 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 (*Nur für Österreich: 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).

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. 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 Organfunktionen kommt, sollten geeignete Maßnahmen ergriffen und ein Abbruch der Celecoxib-Therapie erwogen 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 Dosiseinstellung erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.5).

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

In Verbindung mit der Anwendung von Celecoxib wurde sehr selten über schwerwiegende, in einigen Fällen tödlich verlaufende, Hautreaktionen einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und 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 (Anaphylaxie und Angioödem) 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.

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).

HANDELSNAME 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 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. Die Patienten sollten angemessen hydratisiert sein und eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn der Begleittherapie und anschließend in periodischen Abständen sollte erwogen 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 niedrigdosierter 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 %.

Weitere Nebenwirkungen aus den Erfahrungen bei mehr als 70 Millionen behandelten Patienten nach der Marktzulassung waren u. a. Kopfschmerzen, Übelkeit und Arthralgie, sowie die Nebenwirkungen, die in der folgenden Aufstellung in kursiver Schrift als „sehr selten“ aufgeführt sind.

[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

Sehr selten: Panzytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: schwerwiegende allergische Reaktionen, anaphylaktischer Schock

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Hyperkaliämie

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit

Gelegentlich: Angstzustände, Depression, Müdigkeit

Sehr selten: Verwirrtheit, Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel

Gelegentlich: verschwommenes Sehen, erhöhter Muskeltonus, Parästhesie

Selten: Ataxie, Veränderungen der Geschmacksempfindung

Sehr selten: Verschlechterung einer Epilepsie, aseptische Meningitis, Geschmacksverlust, Verlust des Geruchssinnes

Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus

Sehr selten: verminderte Hörleistung

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Herzinfarkt*, Herzinsuffizienz, Palpitationen

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypertonie, Verschlechterung einer Hypertonie

Selten: ischämischer Schlaganfall*

Sehr selten: Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Pharyngitis, Rhinitis

Gelegentlich: Husten, Dyspnoe

Sehr selten: Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Flatulenz

Gelegentlich: Obstipation, Aufstoßen, Gastritis, Stomatitis, Erbrechen, Verschlechterung einer gastrointestinalen Entzündung

Selten: Ösophagus-, Magen-, Dünn- und Dickdarmgeschwüre, Dysphagie, Darmperforation, Ösophagitis, Melaena

Sehr selten: gastrointestinale Blutungen, akute Pankreatitis, Auftreten oder Verschlechterung einer Colitis

Erkrankungen der Leber und Galle

Gelegentlich: Leberfunktionsstörung

Sehr selten: Hepatitis, Gelbsucht, Leberinsuffizienz

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Ausschlag

Gelegentlich: Urtikaria

Selten: Alopezie, Lichtempfindlichkeit

Sehr selten: Angioöedeme, exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, epidermale Nekrolyse

Skelettmuskulatur- und Bindegewebskrankungen

Gelegentlich: Beinkrämpfe

Sehr selten: Myositis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: akute Niereninsuffizienz, interstitielle Nephritis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Menstruationsstörungen

Allgemeine Erkrankungen

Häufig: periphere Ödeme / Flüssigkeitsretention

Laboruntersuchungen

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

* Nach einer Meta-Analyse von 20 plazebokontrollierten Studien bei Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis mit einer Dauer von mehr als 2 Wochen bis zu einem Jahr, war die Rate von Herzinfarkten bei den mit 200 mg oder 400 mg Celecoxib täglich behandelten Patienten um 0,7 pro 1000 Patienten (selten) höher als unter Plazebo. Schlaganfälle waren nicht häufiger als unter Plazebo.

Nach den vorläufigen Daten aus zwei Studien an Patienten mit kolorektalen Polypen, die mit 400 mg Celecoxib täglich behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1), war die Rate der Herzinfarkte über einen

Zeitraum von 3 Jahren im Vergleich zu Placebo um 7 pro 1000 Patienten (gelegentlich) höher. In den gleichen Studien war die Rate der über einen Zeitraum von 3 Jahren eindeutig diagnostizierten ischämischen Schlaganfälle (abgesehen von hämorrhagischen Schlaganfällen und solchen unbekannter Ätiologie) unter 400 mg täglich um 0,5 pro 1000 Patienten höher. Für alle Schlaganfälle insgesamt zeigte sich unter Celecoxib keine Erhöhung im Vergleich zu Placebo.

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 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 Magengeschwüre 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.

Celecoxib ist ein Diaryl-substituiertes Pyrazol, das chemische Ähnlichkeiten mit anderen Nicht-Arylamin-Sulfonamiden (z. B. Thiazide, Furosemid) aufweist, sich aber von Arylamin-Sulfonamiden (z. B. Sulfamethoxazol 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 Endoskopiестudien 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 mit einer Prädisposition für die Alzheimer-Erkrankung. In einer der drei Studien, der APC-Studie (Prevention of Sporadic Colorectal Adenomas with Celecoxib), 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 ließ sich erstmals nach ca. 1 Jahr Behandlung erkennen. Das relative Risiko des zusammengesetzten Endpunktes (tödliches Herzkreislaufversagen, Herzinfarkt bzw. Schlaganfall) betrug 3,4 (95% Konfidenzintervall (CI) 1,4 bis 8,5) bei der höheren Dosis und 2,5 (95% CI 1,0 bis 6,4) bei der niedrigeren Dosis von Celecoxib im Vergleich zu Placebo. Das absolute Risiko für den kombinierten Endpunkt betrug 3,0 % für die höhere Dosis von Celecoxib, 2,2 % für die niedrigere Celecoxib-Dosis und 0,9 % für 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.

HANDELSNAME 100 mg Hartkapseln:

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

Klinikpackung mit 500 (20 x 25) Hartkapseln.

HANDELSNAME 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

8. ZULASSUNGSNUMMER

9. DATUM DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

ANHANG IV

BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Folgemaßnahmen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) erklärte sich auf Ersuchen des CHMP bereit, nachstehend aufgelistete Folgemaßnahmen durchzuführen und die entsprechenden Ergebnisse vorzulegen:

Bereich	Beschreibung
Klinischer Aspekt 1	Der MAH verpflichtet sich zur Durchführung einer umfassenden kardiovaskulären Studie, um die kardiovaskuläre Langzeitsicherheit von Celecoxib zu bestätigen. Ferner verpflichtet sich der MAH, den Dialog bezüglich des Studiendesigns mit dem CHMP/ der EMEA fortzusetzen.
Klinischer Aspekt 2	Vorlage einer Analyse aller Spontanmeldungen zu schwerwiegenden Hautreaktionen auf der Grundlage der Analyse der RegiSCAR-Datenbank und - nach Vorlage - weitere Erörterung der Ergebnisse mit dem Berichtersteller.
Klinischer Aspekt 3	Bereitstellung von vollständigen Studienabschlussberichten für folgende Langzeitstudien: APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) / Pre-SAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps) / ADAPT (Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention), sobald verfügbar. In den Fällen, in denen der MAH nicht über vollständige Studienberichte verfügt, erklärt er sich bereit, anstelle des Studienberichts/ der Studienberichte Veröffentlichungen/Manuskripte einzureichen.
Klinischer Aspekt 4	Fortgesetzte Meldung der Häufigkeit sämtlicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen auf der Grundlage des Nebenwirkungsprofils, das aus Placebo-kontrollierten Studien, insbesondere Langzeitstudien sowie weiteren Erfahrungen nach Marktzulassung, abgeleitet wurde, und Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) in Übereinstimmung mit der üblichen Pharmakovigilanz-Berichterstattung und den entsprechenden Verfahren (Periodic Safety Update Report (PSUR) – regelmäßig aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit, Typ-II-Änderung im Rahmen des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung).
Klinischer Aspekt 5	Bereitstellung aller laufenden epidemiologischen Studien in Übereinstimmung mit aktualisierten Informationen über laufende Aktivitäten nach Markteinführung des Arzneimittels (z. B. im Rahmen von PSURs für Celebra). Weitere Zurverfügungstellung neuer klinischer und epidemiologischer Daten durch Veröffentlichungen und, wenn möglich, medizinische Kongresse. Sobald die Studienabschlussberichte vorliegen, werden sie den nationalen Behörden übermittelt.