

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DER DARREICHUNGSFORMEN, DER
STÄRKEN DER ARZNEIMITTEL, DER ARTEN DER ANWENDUNG
UND DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN
IN DEN MITGLIEDSTAATEN SOWIE NORWEGEN UND ISLAND**

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich	Pharmacia Austria Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien Österreich	Celebrex 100 mg Hartkapseln	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Österreich	Pharmacia Austria Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien Österreich	Celebrex 200 mg Hartkapseln	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Österreich	Pharmacia Austria Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien Österreich	Solexa 100 mg Hartkapseln	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Österreich	Pharmacia Austria Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien Österreich	Solexa 200 mg Hartkapseln	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Belgien	Pharmacia Twin Squares Culliganllaan, 1 c B-1831 DIEGEM Belgien	Celebrex	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Belgien	Pharmacia Twin Squares Culliganllaan, 1 c B-1831 DIEGEM Belgien	Celebrex	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Belgien	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgien	Solexa	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Belgien	Pharmacia S.A.	Solexa	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgien				
Dänemark	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Dänemark	Celebra	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Dänemark	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Dänemark	Celebra	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Dänemark	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Dänemark	Solexa	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Dänemark	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Dänemark	Solexa	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Finnland	Pharmacia Oy P.O Box 45 02601 ESPOO Finnland	Celebra	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Finnland	Pharmacia Oy P.O Box 45 02601 ESPOO Finnland	Celebra	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Finnland	Pharmacia Oy P.O Box 45	Solexa	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	02601 ESPOO Finnland				
Finnland	Pharmacia Oy P.O Box 45 02601 ESPOO Finnland	Solexa	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Frankreich	PHARMACIA SAS 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT Frankreich	Celebrex	100 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Frankreich	PHARMACIA SAS 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT Frankreich	Celebrex	200 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Frankreich	CARDEL 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT Frankreich	Solexa	100 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Frankreich	CARDEL 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT Frankreich	Solexa	200 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Deutschland	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen Deutschland	Celebra 100 mg Hartkapseln	100	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Deutschland	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen Deutschland	Celebra 200 mg Hartkapseln	200	Hartkapseln	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Deutschland	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen Deutschland	Celebrex 100 mg Hartkapseln	100	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Deutschland	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen Deutschland	Celebrex 200 mg Hartkapseln	200	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Griechenland	Pfizer Hellas AE 5 Alketou St 116 33 Athens Griechenland	Aclarex	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Griechenland	Pfizer Hellas AE 5 Alketou St 116 33 Athens Griechenland	Aclarex	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Griechenland	Pharmacia hellas 2 Kalavriton 145 62 Nea kifisia Athens Griechenland	Celebrex	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Griechenland	Pharmacia hellas 2 Kalavriton 145 62 Nea kifisia Athens Griechenland	Celebrex	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Irland	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road High Wycombe Buckinghamshire	Celebrex	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	HP12 4 HL Vereinigtes Königreich				
Irland	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL Vereinigtes Königreich	Celebrex	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Irland	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road, High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL Vereinigtes Königreich	Solexa	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Irland	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL Vereinigtes Königreich	Solexa	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Italien	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italien	Artilog	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Italien	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italien	Artilog	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Italien	Sefarma S.r.l. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italien	Artrid	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Italien	Sefarma S.r.l. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italien	Artrid	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Italien	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italien	Celebrex	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Italien	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italien	Celebrex	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Italien	Pfizer Italiana S.p.A. Via Valbondione, 113 I-00188 Roma Italien	Solexa	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Italien	Pfizer Italiana S.p.A. Via Valbondione, 113 I-00188 Roma Italien	Solexa	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Luxemburg	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgien	Celebrex	100 mg	Kapsel	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Luxemburg	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgien	Celebrex	200 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Luxemburg	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgien	Solexa	100 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Luxemburg	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgien	Solexa	200 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Niederlande	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Niederlande	Celebrex 100 mg	100 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Niederlande	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Niederlande	Celebrex 200 mg	200 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Niederlande	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Niederlande	Solexa	100 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Niederlande	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Niederlande	Solexa	200 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Norwegen	Pharmacia Norge AS	Celebra	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	Lilleakerveien. 2 B N-0283 Oslo Norwegen				
Norwegen	Pharmacia Norge AS Lilleakerveien. 2 B N-0283 Oslo Norwegen	Celebra	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Estrada Nacional 10, Km 16, Porto Zemouto 2830-411 Coia Portugal	Celebrex 100 mg	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Estrada Nacional 10, Km 16, Porto Zemouto 2830-411 Coia Portugal	Celebrex 200 mg	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Portugal	Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1 1º - Venda Nova 2700-547 Amadora PORTUGAL	Solexa 100 mg	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Portugal	Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1 1º - Venda Nova 2700-547 Amadora PORTUGAL	Solexa 200 mg	200 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Spanien	Pharmacia Spain S.A.	Artilog 100 mg	100 mg	Kapsel	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid Spanien				
Spanien	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid Spanien	Artilog 200 mg	200 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Spanien	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid Spanien	Celebrex 100 mg	100 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Spanien	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid Spanien	Celebrex 200 mg	200 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Schweden	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Schweden	Aclarix	100 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Schweden	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Schweden	Aclarix	200 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Schweden	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Schweden	Celebra	100 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Schweden	Pharmacia Sverige AB	Celebra	200 mg	Kapsel	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	S-112 87 Stockholm Schweden				
Schweden	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Schweden	Celora	100 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Schweden	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Schweden	Celora	200 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Schweden	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Schweden	Solexa	100 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Schweden	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Schweden	Solexa	200 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH Vereinigtes Königreich	Celebrex	100 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH Vereinigtes Königreich	Celebrex	200 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH Vereinigtes Königreich	Solexa	100 mg	Kapsel	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Vereinigtes Königreich	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH Vereinigtes Königreich	Solexa	200 mg	Kapsel	Zum Einnehmen

ANHANG II

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA
FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG(EN) DER MERKMALE DER
ARZNEIMITTEL**

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON ARZNEIMITTELN, DIE CELECOXIB, ETORICOXIB, PARECOXIB, ROFECOXIB UND VALDECOXIB ENTHALTEN

- EINLEITUNG

Die COX-2-Hemmer Celecoxib, Etoricoxib, Rofecoxib, Parecoxib und Valdecoxib stellen eine relativ neue Gruppe von Substanzen dar, deren übliche pharmakologische Wirkung in der selektiven Hemmung von Cyclooxygenase-2 besteht. COX-2-Hemmer wurden zur Behandlung von Patienten mit chronischen entzündlichen degenerativen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis in der medizinischen Praxis eingeführt.

Rofecoxib und Celecoxib wurden in der EU zuerst für diese Indikationen zugelassen, später folgte dann die Zulassung von Rofecoxib zur Behandlung akuter Schmerzzustände und Schmerzen auf Grund von primärer Dysmenorrhoe. Später erhielt Etoricoxib in einigen EU-Mitgliedstaaten die Zulassung für die Behandlung rheumatischer Erkrankungen einschließlich Gichtarthritis. Valdecoxib ist zur Behandlung rheumatischer Indikationen und primärer Dysmenorrhoe zugelassen und wurde nach der Einleitung des Verfahrens genehmigt. Parecoxib, eine Vorstufe (Prodgrug) von Valdecoxib, ist in intravenöser oder intramuskulärer Verabreichungsform zur Kurzzeitbehandlung postoperativer Schmerzen zugelassen. Celecoxib wurde im Oktober 2003 für eine Orphan-Arzneimittelindikation (adenomatöse Polyposis familiaris) zugelassen.

COX-2-Hemmer wurden in umfangreichen klinischen Studien erforscht, daher ist heute eine umfassende Datensammlung mit toxikologischen, pharmakologischen, klinischen und epidemiologischen Daten verfügbar. Bei der Erstzulassung lagen unzureichende Daten vor, die im Vergleich zu herkömmlichen NSAR einen Vorteil bei der Langzeitbehandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis aufzeigten. Darüber hinaus war das Wissen um die Verträglichkeit bei normaler Anwendung von COX-2-Hemmern, d. h. außerhalb klinischer Studien, wie bei nahezu allen neuen chemischen Substanzen, die in die allgemeine medizinische Praxis eingeführt werden, begrenzt. Hierzu wurden umfangreiche klinische Untersuchungen (VIGOR-Studie: Rofecoxib vs. Naproxen, CLASS-Studie: Celecoxib vs. Diclofenac bzw. Ibuprofen) unter Einsatz hoher Dosen durchgeführt und veröffentlicht, wobei besonderes Augenmerk auf der gastrointestinalen (GI) Verträglichkeit lag.

Im Juli 2002 forderte Frankreich den CPMP zur Abgabe eines Gutachtens gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, einschließlich Änderungen, auf, in dem geprüft werden sollte, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die COX-2-Hemmer (Celecoxib, Etoricoxib, Rofecoxib, Valdecoxib und Parecoxib) enthalten, durch eine Neubeurteilung des Nutzen-Risiko-Profiles dieser Arzneimittelklasse aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollte.

In seiner Sitzung vom 23. bis 25. Juli 2002 entschied sich der CPMP für die Einleitung eines Verfahrens gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, einschließlich Änderungen, für Arzneimittel, die Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib, Rofecoxib und Valdecoxib enthalten. Die erörterten Fragen bezogen sich auf die gastrointestinale und kardiovaskuläre Sicherheit. Im Oktober 2002 stellte der CPMP zusätzliche Fragen bezüglich der schweren Hypersensibilitätsreaktionen (Anaphylaxie und Angioödem) und der schweren Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse, Erythema multiforme sowie Dermatitis exfoliativa bei mit COX-2-Hemmern behandelten Patienten.

- **WIRKSAMKEITSASPEKTE**

Die Wirksamkeit von Celecoxib bei der Behandlung rheumatoider Arthritis oder Osteoarthritis wurde bewiesen. Die Wirksamkeit unter vergleichbaren klinischen Bedingungen, bei equipotenter Dosierung und Behandlungsdauer war höher als die des Placebos und ähnelte den nicht-selektiven NSAR (Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen).

- **SICHERHEITSASPEKTE**

Gastrointestinale Toxizität

Die verfügbaren Daten haben gezeigt, dass im Vergleich zu konventionellen NSAR kein wesentlicher und konsistenter Vorteil von COX-2-Hemmern nachgewiesen werden konnte. Die speziell zu Celecoxib vorliegenden klinischen Daten zeigten im Vergleich zu Naproxen einen konsistenten Vorteil bei der GI-Toxizität. Die GI-Sicherheit in Hinblick auf komplizierte Ulzera war ähnlich wie bei Ibuprofen und Diclofenac.

Der CPMP beschloss die Hinzufügung einer allgemeinen Aussage in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ der Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel für alle COX-2-Hemmer in Bezug auf Patienten, bei denen ein Risiko für die Entwicklung gastrointestinaler Komplikationen bei Verabreichung von NSAR besteht.

Ob das gastrointestinale Toxizitätsprofil der COX-2-Hemmer in Verbindung mit Acetylsalicylsäure niedriger ist als das konventioneller NSAR, die zusammen mit Acetylsalicylsäure verabreicht werden, ist nicht bekannt; es gibt jedoch keinerlei Hinweise auf ein höheres Risiko. Ausgehend von den aktuellen Daten zu Celecoxib ist eine Aktualisierung der Produktinformation erforderlich, um auf die mögliche Erhöhung der gastrointestinalen Toxizität im Vergleich zur alleinigen Gabe von COX-2-Hemmern oder Acetylsalicylsäure hinzuweisen.

Im Anschluss an die Erörterungen und unter Berücksichtigung der Beurteilung der zu anderen COX-2-Hemmern vorgelegten Daten beschloss der CPMP eine Aktualisierung von Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ in der Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel bezüglich der begleitenden Verwendung sämtlicher COX-2-Hemmer mit einer allgemeinen Aussage über COX-2-Hemmer in Verbindung mit Acetylsalicylsäure.

Kardiovaskuläre Toxizität

Die vorliegenden vorklinischen Daten geben Anlass zur Besorgnis hinsichtlich der kardiovaskulären (KV) Sicherheit, vor allem in Bezug auf Myokardinfarkt (MI), wobei sich die Ergebnisse jedoch häufig widersprechen. Der Unterschied in der plättchenaggregationshemmenden Wirkung zwischen einigen COX-1-hemmenden NSAR und selektiven COX-2-Hemmern könnte bei Patienten mit dem Risiko thrombo-embolischer Reaktionen von klinischer Bedeutung sein.

In Betracht zu ziehen ist, dass im Vergleich zu Naproxen und Diclofenac bei der Verabreichung von Celecoxib tendenziell ein höheres MI-Risiko besteht. Im Gegensatz zu den COX-1-hemmenden NSAR weisen COX-2-Hemmer einschließlich Celecoxib in therapeutischen Dosen keine plättchenaggregationshemmende Wirkung auf. Im Hinblick auf das KV-Risiko lässt sich sagen, dass bei COX-2-Hemmern im Vergleich zu konventionellen NSAR ein geringfügig erhöhtes Sicherheitsrisiko bestehen könnte. Aus diesem Grund sollte die Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel für alle COX-2-Hemmer einschließlich Celecoxib in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ durch Hinzufügung eines Warnhinweises für Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen bzw. für Patienten, die mit geringen ASS-Dosen zur Prophylaxe kardiovaskulärer thrombo-embolischer Erkrankungen behandelt werden, aktualisiert werden.

Hypersensibilitätsreaktionen und schwere Hautreaktionen

Bei der Gegenüberstellung von Celecoxib und NSAR (insbesondere Diclofenac) im MMA-Versuch, in der CLASS- sowie SUCCESS-Studie traten bei Celecoxib Hautreaktionen und vor allem Hautausschläge wesentlich häufiger auf. Die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen legen den Schluss nahe, dass Patienten unter Celecoxib ein höheres Risiko der Entwicklung von Hautausschlägen besitzen als Diclofenac-Patienten, und darüber hinaus möglicherweise auch ein höheres Risiko zur Entwicklung von Urtikaria als Patienten, die mit anderen NSAR behandelt wurden. Spontanmeldungen über Hypersensibilitätsreaktionen (Anaphylaxie/Angioödem) waren bei Celecoxib nicht besonders häufig. Da maßgebliche Informationen fehlen, lässt sich keine weitere Aussage zu möglichen Risikofaktoren für die Entwicklung eines Angioödems bzw. einer Anaphylaxie bei Celecoxib-Patienten finden.

Des Weiteren traten bei Celecoxib einzelne Fälle schwerer Hautreaktionen auf, d. h. Stevens-Johnson-Syndrom sowie toxische epidermale Nekrolyse. Die absoluten Zahlen und Schätzungen der Häufigkeit legen nahe, dass diese Nebenwirkungen sehr selten auftreten und sich in der Häufigkeit scheinbar nicht von konventionellen NSAR unterscheiden.

Um die Beachtung dieser potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen in der klinischen Praxis sicherzustellen, beschloss der CPMP, eine allgemeine Aussage zu Hypersensibilität und schweren Hautreaktionen in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ aller Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel von COX-2-Hemmern aufzunehmen bzw. diese entsprechend zu ändern.

HARMONISierter WORTLAUT FÜR DIE ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL ALLER COX-2-HEMMER

Im Anschluss an die Auswertung der zu Celecoxib, Etoricoxib, Rofecoxib, Valdecoxib und Parecoxib vorgelegten Daten hat der CPMP einen harmonisierten Wortlaut angenommen, der in die Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel aller COX-2-Hemmer aufgenommen werden soll, die Gegenstand dieses Verfahrens sind oder die von der wissenschaftlichen Beurteilung betroffen sind. Der Wortlaut für Celecoxib lautet wie folgt:

Abschnitt 4.4 „Besondere 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.

Selektive COX-2-Hemmer sind aufgrund der fehlenden Wirkung auf die Blutplättchen kein Ersatz für Acetylsalicylsäure zur Prophylaxe von kardiovaskulären thromboembolischen Erkrankungen. 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.

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). Beim ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Celecoxib abgesetzt werden.

Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“

Celecoxib ist ein oraler, und innerhalb des klinischen Dosierungsbereichs (200 mg-400 mg pro Tag) selektiver Cyclooxygenase-2(COX-2)-Hemmer.

Die Cyclooxygenase ist verantwortlich für die Prostaglandinbildung. Es wurden zwei Isoformen, COX-1 und COX-2, identifiziert. Die COX-2 ist diejenige Isoform des Enzyms, für die eine Induktion durch proinflammatorische Stimuli gezeigt wurde. Es wurde postuliert, dass sie in erster Linie für die Synthese prostanoider Mediatoren im Rahmen von Schmerzen, Entzündungen und Fieber verantwortlich ist. 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. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist bisher noch nicht geklärt.

BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL)

In Erwägung folgender Gründe:

- Der Ausschuss befasste sich mit dem Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, einschließlich Änderungen, für Arzneimittel, die Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib, Rofecoxib und Valdecoxib enthalten;
- Der Ausschuss war der Auffassung, dass keine neuen Gegenanzeigen in die betroffenen Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel aufzunehmen sind;
- Der Ausschuss kam zu dem Schluss, dass ein Warnhinweis hinsichtlich der gastrointestinalen Sicherheit von Arzneimitteln, die Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib, Rofecoxib und Valdecoxib enthalten, hauptsächlich in Zusammenhang mit Acetylsalicylsäure hinzugefügt werden sollte;
- Der Ausschuss kam zu dem Schluss, dass ein Warnhinweis hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit von Arzneimitteln, die Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib, Rofecoxib und Valdecoxib enthalten, hauptsächlich in Bezug auf das Risiko eines Myokardinfarktes hinzugefügt werden

sollte;

- Der Ausschuss kam zu dem Schluss, dass ein Warnhinweis hinsichtlich der beobachteten oder potenziellen schweren Hautreaktionen und Hypersensibilitätsreaktionen bei Arzneimitteln, die Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib, Rofecoxib und Valdecoxib enthalten, hinzugefügt sollte bzw. die Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel entsprechend geändert werden sollten;
- Der Ausschuss erachtet daher das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib, Rofecoxib und Valdecoxib enthalten, weiterhin als günstig.

Folglich hat der CPMP die Aufrechterhaltung der Anträge/Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die die in Anhang I genannten Inhaltsstoffe Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib, Rofecoxib und Valdecoxib enthalten, zur Linderung der Symptome von Osteoarthritis (OA) und rheumatoider Arthritis (RA) in der geänderten Fassung in Übereinstimmung mit den in Anhang III dargelegten überarbeiteten Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel empfohlen.

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

ANMERKUNG:

DIESE ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTMERKMALE ENTSPRICHT DER VERSION , DIE DER KOMMISSIONSENTSCHEIDUNG DIESES WIDERSPRUCHSVERFAHRENS ANGEHÄNGT WURDE.

NACH DER KOMMISSIONSENTSCHEIDUNG WERDEN DIE ZUSTÄNDIGEN AUFSICHTSBEHÖRDEN DER MITGLIEDSSTAATEN DIE PRODUKTINFORMATION GEBEENENFALLS ÜBERARBEITEN. AUS DIESEM GRUNDE KANN ES SEIN, DASS DIESE ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTMERKMALE NICHT DEM ENDGÜLTIGEN TEXT ENTSPRICHT.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

{Handelsname, siehe Anhang 1} 100 mg Hartkapseln
{Handelsname, siehe Anhang 1} 100 mg Hartkapseln
{Handelsname, siehe Anhang 1} 200 mg Hartkapseln
{Handelsname, siehe Anhang 1} 200 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine {Handelsname} Hartkapsel enthält 100 mg oder 200 mg Celecoxib.

Hilfsstoffe siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln.

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 Polyarthrititis (rheumatoide Arthritis).

nur für Österreich

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

nur für Deutschland

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.

Rheumatoide Arthritis:

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

nur für Österreich

Osteoarthritis: Die übliche empfohlene Tagesdosis beträgt 200 mg einmal täglich oder in zwei getrennten täglichen Gaben. Bei einigen Patienten mit unzureichender Wirksamkeit kann eine Dosis von 200 mg zweimal täglich die Wirksamkeit steigern.

Chronische Polyarthrititis: Die empfohlene Tagesdosis beträgt 200-400 mg in zwei getrennten Gaben.

der folgende Text gilt für beide Länder

Für beide Anwendungsgebiete beträgt die empfohlene Tageshöchstdosis 400 mg.

{Handelsname} 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).

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 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.

Aktiven peptischen Ulzera oder gastrointestinalen (GI) Blutungen.

PPatienten, 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).

Schwerer Leberfunktionsstörung (Serum-Albumin <25 g/l oder Child-Pugh >10).

Geschätzte Kreatinin-Clearance <30 ml/min.

Entzündlichen Darmerkrankungen.

Schwere dekompensierter Herzinsuffizienz (NYHA III-IV).

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.

Selektive COX-2-Hemmer sind aufgrund der fehlenden Wirkung auf die Blutplättchen kein Ersatz für Acetylsalicylsäure zur Prophylaxe von kardiovaskulären thromboembolischen Erkrankungen. 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.

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).

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). Beim 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).

{Handelsname} 100 mg und 200 mg Kapseln enthalten Laktose (149,7 mg bzw. 49,8 mg). Patienten mit den seltenen hereditären Störungen einer Galaktoseintoleranz, Lapp-Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-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.

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 Celecoxibgruppe die nachfolgenden Ereignisse 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 vor, einschließlich sehr seltene 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: Palpitationen

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypertonie

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

Selten: Duodenal-, Magen- und Ösophagusulzera, Dysphagie, Intestinalperforation, 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 Blut-Harnstoff-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
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths: verminderte Hörleistung
Herzerkrankungen: dekompensierte Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen: Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: gastrointestinale Blutungen, akute Pankreatitis
Erkrankungen der Leber und Galle: Hepatitis, Gelbsucht
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.

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-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 Magenzulzera 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. Sulfamethoxizol und anderen Sulfonamid-Antibiotika) unterscheidet.

Eine dosisabhängige Wirkung auf die Bildung von TxB_2 wurde nach hohen Dosen von Celecoxib beobachtet. Allerdings hatte Celecoxib in kleinen Studien mit Mehrfachgabe bei gesunden Freiwilligen mit 600 mg zweimal täglich (das Dreifache der empfohlenen Höchstdosis) im Vergleich zu Placebo keinen Einfluss auf die Thrombozytenaggregation und Blutungszeit. 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-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). In 12-wöchigen Endoskopiestudien ergab sich mit Celecoxib (100-800 mg pro Tag) ein signifikant geringeres Risiko für gastroduodenale Ulzera als mit Naproxen (1000 mg pro Tag) und Ibuprofen (2400 mg pro Tag). Für den Vergleich mit Diclofenac (150 mg pro Tag) ergaben sich keine einheitlichen Daten. Bei zwei dieser 12-wöchigen Studien zeigte sich in der Häufigkeit von Patienten mit endoskopischen gastroduodenalen Ulzera, keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo und Celecoxib 200 mg zweimal täglich und 400 mg zweimal täglich.

In einer prospektiven Langzeit-Sicherheitsstudie (Dauer 6 bis 15 Monate, CLASS-Studie) erhielten 5800 Patienten mit Osteoarthritis und 2200 Patienten mit rheumatoider Arthritis 400 mg Celecoxib zweimal täglich (das Vier- bzw. Zweifache der empfohlenen Dosis bei Osteoarthritis bzw. rheumatoider Arthritis), 800 mg Ibuprofen dreimal täglich oder 75 mg Diclofenac zweimal täglich (jeweils in therapeutischer Dosierung). Von den teilnehmenden Patienten verwendeten 22 % gleichzeitig Acetylsalicylsäure in niedriger Dosis (≤ 325 mg/Tag) vorwiegend zur kardiovaskulären Prophylaxe. Für den primären Endpunkt, komplizierte Ulzera (definiert als gastrointestinale Blutung, Perforation oder Obstruktion), ergaben sich für Celecoxib keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Ibuprofen bzw. Diclofenac alleine. Ebenso zeigte sich für die kombinierte NSAR-Gruppe kein statistisch signifikanter Unterschied für komplizierte Ulzera (relatives Risiko 0,77; 95 % Konfidenzintervall 0,41-1,46, bezogen auf die gesamte Studiendauer). Für den kombinierten Endpunkt, komplizierte und symptomatische Ulzera, war die Inzidenz in der Celecoxib-Gruppe signifikant geringer als in der NSAR-Gruppe (relatives Risiko 0,66, 95 % Konfidenzintervall 0,45-0,97), doch nicht zwischen Celecoxib und Diclofenac. Bei Patienten, die gleichzeitig Celecoxib und Acetylsalicylsäure in niedriger Dosis einnahmen, zeigten sich um das Vierfache höhere Raten von komplizierten Ulzera als unter Celecoxib alleine. Die Inzidenz einer klinisch signifikanten Senkung von Hämoglobin ($> 2\text{g/dl}$), die auch durch Kontrolltests bestätigt wurde, war bei den Patienten mit Celecoxib signifikant geringer als in der NSAR-Gruppe (relatives Risiko 0,29, 95 % Konfidenzintervall 0,17-0,48). Die signifikant geringere Inzidenz solcher Ereignisse unter Celecoxib ließ sich mit oder ohne Anwendung von Acetylsalicylsäure feststellen.

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 zeitunabhängige 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.

Zwischen älteren Afro-Amerikanern und Personen weißer Hautfarbe wurden bezüglich der pharmakokinetischen Parameter von Celecoxib keine klinisch signifikanten Unterschiede gefunden.

Die Celecoxib-Plasmakonzentration ist bei älteren Frauen (über 65 Jahre) um ungefähr 100 % erhöht.

Im Vergleich zu Versuchspersonen mit normaler Leberfunktion zeigten Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung einen durchschnittlichen Anstieg der C_{max} von Celecoxib um 53 % und der AUC um 26 %. Die entsprechenden Werte bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung waren 41 % bzw. 146 %. Die Metabolisierungsrate bei Patienten mit leichten bis mäßigen Funktionseinschränkungen korrelierte am ehesten mit deren Albuminwerten. Die Behandlung von Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen (Serumalbumin 25-35 g/l) soll mit der Hälfte der empfohlenen Dosis begonnen werden. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Serumalbumin < 25 g/l) wurden nicht untersucht. Celecoxib ist bei dieser Patientengruppe kontraindiziert.

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

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 Hilfsstoffe

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

Die Hartkapselhüllen enthalten u. a. Gelatine, Titandioxid (E171).

Die Tinte enthält u.a. Indigotin (E132).

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

Die Hartkapselhüllen enthalten u. a. Gelatine, Titandioxid (E171).

Die Tinte enthält u.a. Eisenoxid (E172).

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/Aclar oder kaltgeformte Aluminium-Blister.

Packungen zu 2, 6, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 10x10, 10x30, 10x50, 1x50 Einzeldosen, 1x100 Einzeldosen.

6.6 Hinweise für die Handhabung [und Entsorgung]

Keine speziellen Hinweise.

7. Pharmazeutische Unternehmer

zur Vervollständigung im Mitgliedsstaat

8. Zulassungsnummer

zur Vervollständigung im Mitgliedsstaat

9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

10. Stand der Information