

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Onsenal 200 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 200 mg Celecoxib.

Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat 49,8 mg.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Weißer, opake Kapseln, mit zwei goldenen Ringen, gekennzeichnet mit 7767 und 200.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Onsenal ist angezeigt zur Reduzierung der Anzahl von adenomatösen Darmpolypen bei familiärer adenomatöser Polyposis (FAP), als Ergänzung zu chirurgischen Maßnahmen und weiterer endoskopischer Kontrolle (siehe Abschnitt 4.4).

Die Auswirkung der Verminderung der Polypenbelastung durch Onsenal auf das Darmkrebs-Risiko wurde nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosis beträgt zwei 200 mg Hartkapseln zweimal täglich und sollte zu den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die übliche medizinische Betreuung für FAP-Patienten sollte unter der Behandlung mit Celecoxib fortgesetzt werden. Die höchste empfohlene Tagesdosis beträgt 800 mg.

*Eingeschränkte Leberfunktion:* Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Serumalbumin 25-35 g/l) sollte die empfohlene Tagesdosis von Celecoxib um 50 % herabgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Da bei diesen Patienten keine Erfahrungen mit Dosen von mehr als 200 mg vorliegen, ist hierbei Vorsicht geboten.

*Eingeschränkte Nierenfunktion:* Die Erfahrung mit Celecoxib bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist begrenzt, daher sollen diese Patienten mit Vorsicht behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

*Pädiatrische Patienten:* Die Erfahrungen mit Celecoxib bei FAP-Patienten unter 18 Jahren beschränken sich auf eine einzige Pilotstudie bei einer sehr kleinen Patientenzahl. In dieser wurden die Patienten täglich mit bis zu 16 mg Celebrex pro Kilogramm Körpergewicht behandelt, was der Erwachsenenendosis bei FAP von 800 mg pro Tag entspricht (siehe Abschnitt 5.1).

*CYP2C9-Langsammetabolisierer:* Patienten, die aufgrund einer Genotypisierung oder Erfahrungen mit anderen CYP2C9-Substraten, bekanntermaßen oder vermutlich CYP2C9-Langsammetabolisierer sind, sollte Celecoxib mit Vorsicht gegeben werden, da hier das Risiko von dosisabhängigen Nebenwirkungen erhöht ist.

Patienten mit dem CYP2C9\*3-Allel und insbesondere solche mit dem homozygoten Genotyp CYP2C9\*3\*3 können Celecoxib-Spiegeln ausgesetzt sein, die höher sind als jene, für die die

Sicherheit in klinischen Studien untersucht wurde. Daher sollte das Risiko einer höheren Celecoxib-Exposition bei Langsammetabolisierern vorsichtig bedacht werden, wenn FAP-Patienten behandelt werden. Hier sollte eine niedrigere Startdosis in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

*Ältere Patienten:* Es liegen keine Untersuchungen zur Dosierung bei älteren FAP-Patienten vor. Daher ist bei diesen Patienten besondere Vorsicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen 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 selektiven COX-2(Cyclooxygenase-2)-Hemmern mit Asthma, akuter Rhinitis, Nasenschleimhautpolypen, angioneurotischen Ödemen, Urtikaria oder sonstigen allergischen Erkrankungen reagiert haben.
- In der Schwangerschaft und bei Frauen, die schwanger werden können, es sei denn, dass sie eine sichere Methode zur Schwangerschaftsverhütung anwenden (siehe Abschnitte 4.5, 4.6 und 5.3).
- In der Stillzeit (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).
- Schwere Leberfunktionsstörung (Serumalbumin < 25 g/l oder Child-Pugh-Score  $\geq$  10)(Klasse C).
- Geschätzten Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.
- Entzündliche Darmerkrankungen.
- Herzinsuffizienz (NYHA II-IV).
- Klinisch gesicherte koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskuläre Erkrankungen.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Behandlung mit Celecoxib bei FAP wurde bis zu 6 Monaten untersucht. Es konnte keine Verringerung des Risikos für gastrointestinale oder andere Tumorarten oder der Notwendigkeit für FAP-bedingte chirurgische Maßnahmen nachgewiesen werden. Daher darf bei gleichzeitiger Anwendung von Celecoxib die übliche Betreuung von FAP-Patienten nicht geändert werden. Insbesondere darf die Häufigkeit der routinemäßigen endoskopischen Kontrollen nicht reduziert werden, und eine chirurgische Maßnahme im Zusammenhang mit FAP darf nicht aufgeschoben werden.

##### *Gastrointestinale Störungen*

Unter Celecoxib wurden gastrointestinale Komplikationen [Perforationen, Ulzera oder Blutungen (PUBs)] beobachtet, einige von diesen verliefen tödlich. Daher ist bei der Behandlung von Patienten, mit besonders hohem Risiko für die Entwicklung gastrointestinaler 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 zusätzlich bei gleichzeitiger Anwendung von Celecoxib und Acetylsalicylsäure (auch bei niedrig dosierter ASS). In klinischen Langzeitstudien wurde hinsichtlich der gastrointestinalen Sicherheit kein signifikanter Unterschied zwischen selektiven COX-2-Hemmern + Acetylsalicylsäure gegenüber NSAR + Acetylsalicylsäure festgestellt (siehe Abschnitt 5.1).

Die gleichzeitige Anwendung von Celecoxib zusammen mit einem NSAR vom Nicht-Aspirin-Typ sollte vermieden werden.

FAP-Patienten, bei denen eine ileorektale Anastomose oder eine ileoanale Anastomose mit Ileumpouch angelegt wurde, können Anastomosenulzera entwickeln. Patienten mit einem bestehenden Anastomosenulkus dürfen keine Kombinationsbehandlung mit Antikoagulanzen oder Acetylsalicylsäure erhalten.

#### *Störungen des Blut- und Lymphsystems/Kardiovaskuläre Störungen*

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 (siehe Abschnitt 5.1).

Da sich in der APC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko von Celecoxib bei einer Dosis von 2 x täglich 400 mg gezeigt hatte, sollte das Ansprechen des FAP-Patienten regelmäßig überprüft werden um bei den FAP-Patienten, bei denen Celecoxib nicht wirksam ist, eine unnötige Exposition zu vermeiden (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 Arzneimitteln, die die Prostaglandinsynthese hemmen, wurden auch bei mit Celecoxib behandelten Patienten Flüssigkeitsretention und Ödeme beobachtet. Celecoxib muss daher bei Patienten mit Herzinsuffizienz, linksventrikulärer Dysfunktion oder Hypertonie in der Anamnese sowie bei Patienten mit vorbestehenden Ödemen jeglicher Ursache mit Vorsicht angewendet werden, da eine 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.

Wie alle NSAR, so kann auch Celecoxib eine Hypertonie auslösen oder eine Verschlechterung einer bestehenden Hypertonie verursachen. Beides kann zu einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse beitragen. Daher sollte bei Therapiebeginn und während der laufenden Behandlung mit Celecoxib der Blutdruck engmaschig überwacht werden.

Bei älteren Patienten mit leichter bis mäßiger kardialer Dysfunktion ist eine angemessene ärztliche Überwachung und Kontrolle geboten. Da eine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion und speziell eine kardialer Dysfunktion bei älteren Menschen wahrscheinlicher ist, sollte in diesen Fällen eine angemessene medizinische Überwachung gewährleistet werden.

#### *Störungen der Nieren- und Leberfunktion*

NSAR, einschließlich Celecoxib, können eine Nierentoxizität verursachen. Die klinischen Studien mit Celecoxib haben ähnliche Auswirkungen auf die Nieren wie bei den Vergleichs-NSAR gezeigt. Patienten mit dem größten Risiko für eine Nierentoxizität sind solche mit eingeschränkter Nierenfunktion, Herzinsuffizienz, eingeschränkter Leberfunktion sowie ältere Menschen. Während der Behandlung mit Celecoxib sollten diese Patienten engmaschig überwacht werden.

Die Erfahrungen mit Celecoxib bei Patienten mit leichten oder mäßigen Nieren- oder Leberfunktionsstörungen sind begrenzt, daher müssen solche Patienten mit Vorsicht behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

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.

### *Hautreaktionen*

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 bei 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.

### *Andere Störungen*

Patienten, die bekanntermaßen eine verminderte Aktivität des Enzyms CYP2C9 haben (so genannte „poor metaboliser“), sollen mit Vorsicht behandelt werden (siehe Abschnitt 5.2).

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).

Onsenal 200 mg Kapseln enthalten Lactose (49,8 mg). Patienten mit den seltenen hereditären Störungen einer Galactoseintoleranz, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### *Pharmakodynamische Wechselwirkungen*

Die Mehrzahl der Interaktionsstudien wurden mit einer Celecoxib-Dosis von 200 mg zweimal täglich (d.h. mit der Dosis bei Osteoarthrose/rheumatoider Arthritis) durchgeführt. Ein verstärkter Effekt bei einer Dosis von 400 mg zweimal täglich kann daher nicht ausgeschlossen werden.

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. Es wurden bei Arthritis-Patienten (vor allem bei Älteren), die Celecoxib gleichzeitig mit Warfarin erhielten, Fälle von Blutungen in Verbindung mit einer verlängerten Prothrombinzeit beschrieben, in einigen Fällen mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.4).

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.

In einer 28-tägigen klinischen Studie bei Patienten mit einer durch Lisinopril kontrollierten Hypertonie im Stadium I und II kam es, bei ambulanter 24-Stunden-Blutdruckmessung, nach Gabe von zweimal täglich 200 mg Celecoxib im Vergleich mit Placebo zu keiner signifikanten Erhöhung des mittleren täglichen systolischen oder diastolischen Blutdrucks. 48 % der Patienten unter 2-mal täglich 200 mg Celecoxib sprachen nach Maßgabe der letzten klinischen Kontrolle auf Lisinopril nicht an (definiert entweder als diastolischer Blutdruck > 90 mmHg oder als Anstieg des diastolischen Blutdrucks um

mehr als 10 % gegenüber dem Ausgangswert) im Vergleich zu 27 % der Patienten in der Placebogruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

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

Celecoxib kann zusammen mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure angewendet werden, aber Celecoxib ist kein Ersatz für Acetylsalicylsäure zur kardiovaskulären Prophylaxe. Wie auch bei anderen NSAR zeigte sich bei gemeinsamer Anwendung mit niedrig dosierter 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 schwacher CYP2D6-Inhibitor. Während der Behandlung mit Celecoxib stiegen die mittleren Plasmaspiegel des CYP2D6-Substrats Dextromethorphan um etwa 136 % an. Die Plasmaspiegel von Arzneimitteln, die Substrate für dieses Enzym sind, können bei gleichzeitiger Gabe von Celecoxib erhöht sein. Zu den Arzneimitteln, die über CYP2D6 metabolisiert werden, zählen Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)), Neuroleptika, Antiarrhythmika etc. Die Dosis von individuell eingestellten CYP2D6-Substraten muss daher zu Beginn einer Behandlung mit Celecoxib eventuell reduziert bzw. bei Beendigung einer Behandlung mit Celecoxib entsprechend erhöht werden.

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

In einer Interaktionsstudie zeigte Celecoxib keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva (1 mg Norethisteron/35 mcg Ethinylestradiol).

Der Einfluss von Celecoxib auf die Pharmakokinetik von Tolbutamid (CYP2C9-Substrat) oder Glibenclamid ist klinisch nicht relevant.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis hatte Celecoxib keine statistisch signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik (Plasma- oder renale Clearance) von Methotrexat (in rheumatologischen Dosen). Bei einer Kombination der beiden Arzneimittel sollte dennoch ein geeignetes Monitoring auf eine Methotrexat-bedingte Toxizität in Betracht gezogen werden.

Bei gesunden Freiwilligen führte die gemeinsame Gabe von Celecoxib 200 mg zweimal täglich und Lithium 450 mg zweimal täglich zu einem mittleren Anstieg der maximalen Lithium-Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) um 16 % und der Lithium-AUC (Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve) 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*

Bei Personen, die CYP2C9-Langsammetabolisierer sind und eine erhöhte systemische Celecoxib-Exposition aufweisen, könnte die gleichzeitige Behandlung mit CYP2C9-Hemmern (z. B. Fluconazol, Amiodaron) zu einer weiteren Erhöhung der Celecoxib-Exposition führen. Derartige Kombinationen sollten bei bekannten CYP2C9-Langsammetabolisierern vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Da Celecoxib überwiegend über CYP2C9 metabolisiert wird, soll bei Patienten, die Fluconazol erhalten, die Hälfte der empfohlenen Dosis angewendet werden. Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 200 mg Celecoxib und einmal täglich 200 mg Fluconazol, einem wirksamen

CYP2C9-Hemmer, führte zu einem durchschnittlichen Anstieg der maximalen Celecoxib-Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) um 60 % und der AUC um 130 % (analoge Studien wurden mit Amiodaron oder anderen bekannten CYP2C9-Hemmern nicht durchgeführt). Eine gleichzeitige Gabe mit CYP2C9-Induktoren wie beispielsweise Rifampicin, Carbamazepin und Barbituraten kann die Plasmakonzentration von Celecoxib reduzieren.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Für Celecoxib liegen keine klinischen Daten über die Anwendung in der Schwangerschaft vor. In Studien an Tieren (Ratten und Kaninchen) wurde Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3). Das mögliche Risiko beim Menschen ist nicht bekannt. Celecoxib kann wie andere Arzneimittel, die die Prostaglandinsynthese hemmen, während des letzten Trimenon Wehenschwäche und einen vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus verursachen.

Celecoxib ist in der Schwangerschaft und bei Frauen, die schwanger werden können, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es sei denn sie setzen eine sichere Methode zur Kontrazeption ein. Wenn eine Frau während der Behandlung schwanger wird, muss Celecoxib abgesetzt werden.

Celecoxib wird in der Milch laktierender Ratten in Konzentrationen, die denjenigen im Plasma entsprechen, ausgeschieden. Die Gabe von Celecoxib an eine begrenzte Anzahl stillender Frauen hat einen sehr geringen Übergang von Celecoxib in die Muttermilch gezeigt. Frauen, die Celecoxib einnehmen, sollten nicht stillen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch dürfen Patienten, die sich unter Behandlung mit Celecoxib benommen, schwindlig oder schläfrig fühlen, weder aktiv am Straßenverkehr teilnehmen noch Maschinen bedienen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

In Tabelle 1 werden die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und nach Häufigkeiten aufgeführt. Diese Daten stammen aus folgenden Quellen:

- Nebenwirkungen, die bei Patienten mit Arthrose und rheumatoider Arthritis in 12 plazebokontrollierten Studien und/oder Studien gegen eine aktive Vergleichssubstanz über bis zu 12 Wochen bei Celecoxib-Dosen von 100 bis 800 mg mit einer größeren Häufigkeit als 0,01 % und häufiger als unter Plazebo aufgetreten sind. In weiteren Studien gegen nicht selektive NSAR als Vergleichssubstanz wurden etwa 7.400 Patienten mit Arthritis mit bis zu 800 mg Celecoxib täglich behandelt. Davon wurden ca. 2.300 Patienten für ein Jahr oder länger therapiert. Die Nebenwirkungen, die in diesen zusätzlichen Studien unter Celecoxib beobachtet wurden, entsprachen denen in Tabelle 1 aufgeführten bei Patienten mit Arthrose und rheumatoider Arthritis.
- Nebenwirkungen nach der Markteinführung, die über einen Zeitraum gemeldet wurden, in dem geschätzt über 70 Millionen Patienten mit Celecoxib (bei unterschiedlicher Dosierung, Therapiedauer und Indikation) behandelt wurden. Nachdem nicht alle Nebenwirkungen dem Inhaber der Zulassung gemeldet und in die Sicherheitsdatenbank aufgenommen werden können, kann die Häufigkeit derartiger Meldungen nicht verlässlich bestimmt werden.

<b>Tabelle 1</b>	<b>Häufig (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Gelegentlich (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Selten (≥1/10.000, &lt;1/1.000)</b>	<b>Häufigkeit unbekannt (Erfahrungen nach der Markteinführung) 1</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Sinusitis, Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen			
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		Anämie	Leukopenie, Thrombozytopenie	Panzytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Verstärkung einer Allergie			Schwerwiegende allergische Reaktionen, anaphylaktischer Schock, Anaphylaxie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Schlaflosigkeit	Angstzustände, Depression, Müdigkeit	Verwirrtheit	Halluzinationen
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Hyperkaliämie		
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Schwindel, erhöhter Muskeltonus	Parästhesie, Schläfrigkeit	Ataxie, Veränderungen der Geschmacks empfindung	Kopfschmerzen, Verschlechterung einer Epilepsie, aseptische Meningitis, Geschmacksverlust, Verlust des Geruchssinnes, intrakranielle Blutungen mit tödlichem Ausgang
<b>Augen- erkrankungen</b>		Verschwommen es Sehen		Konjunktivitis, Einblutungen in die Bindehaut, Verschluß der Retinaarterie/-vene



<b>Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths</b>		Tinnitus		Verminderte Hörleistung
<b>Herzerkrankungen</b>		Herzinsuffizienz, Palpitationen, Tachykardie	Herzinfarkt <sup>2</sup>	Arrhythmien
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Hypertonie, Verschlechterung einer Hypertonie		Flush, Vaskulitis, Lungenembolie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Pharyngitis, Rhinitis Husten	Dyspnoe		Bronchospasmus
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Flatulenz	Obstipation, Aufstoßen, Gastritis, Stomatitis, Erbrechen, Verschlechterung einer gastrointestinalen Entzündung	Duodenal-, Magen-, Ösophagus-, Dünn- und Dickdarmgeschwüre, Dysphagie, Darmperforation, Ösophagitis, Melaena, Pankreatitis	Übelkeit, akute Pankreatitis, gastrointestinale Blutungen, Auftreten oder Verschlechterung einer Colitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		Leberfunktionsstörung, Erhöhung von SGOT und SGPT	Erhöhte Leberenzyme	Hepatitis, Leberinsuffizienz, Gelbsucht
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Ausschlag, Juckreiz	Urtikaria	Alopezie, Lichtempfindlichkeit	Ekchymose, bullöse Eruptionen, exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, Angioödem
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>		Beinkrämpfe		Arthralgie, Myositis
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Erhöhte Kreatininwerte, erhöhter Blutharnstoff-Stickstoff (BUN)		Akute Niereninsuffizienz, interstitielle Nephritis, Hyponatriämie
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane</b>				Menstruationsstörungen

<b>und der Brustdrüse</b>				
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Erkältungs-symptome, periphere Ödeme/Flüssigkeits-retention			Brustschmerzen
<p><sup>1</sup> Nebenwirkungen die spontan über einen Zeitraum gemeldet wurden, in dem geschätzt über 70 Millionen Patienten mit Celecoxib (bei unterschiedlichen Dosierungen, Therapiedauer und Indikationen) behandelt wurden. Daher kann die Häufigkeit derartiger Meldungen nicht verlässlich bestimmt werden. Bei den Nebenwirkungen nach der Markteinführung sind nur die aufgeführt, die nicht bereits in den Arthritis-Studien (Tabelle 1) oder den Studien zur Prävention von Polypen (Tabelle 2) aufgelistet sind.</p> <p><sup>2</sup> In einer gepoolten Analyse von 20 plazebokontrollierten Studien über eine Dauer von mehr als 2 Wochen bis zu einem Jahr bei Patienten mit Arthrose und rheumatoider Arthritis ergab sich bei den mit 200 oder 400 mg Celecoxib/Tag behandelten Patienten gegenüber Plazebo eine Erhöhung der Herzinfarktrate von 0,7 Ereignissen pro 1.000 Patienten (selten). Schlaganfälle traten nicht vermehrt auf.</p>				

Die zusätzlichen, in Tabelle 2 nach Systemorganklassen und Häufigkeiten aufgelisteten Nebenwirkungen traten in Langzeitstudien (bis zu 3 Jahre) zur Prävention von Darmpolypen bei Patienten, die täglich 400 bis 800 mg Celecoxib erhielten, häufiger auf, als unter Plazebo (die APC und PreSAP-Studie; siehe Abschnitt 5.1: Pharmakodynamische Eigenschaften Kardiovaskuläre Sicherheit- Langzeitstudien bei Patienten mit sporadischen adenomatösen Darmpolypen).

<b>Tabelle 2</b>	<b>Sehr häufig (≥1/10)</b>	<b>Häufig (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Gelegentlich (≥1/1000, &lt;1/100)</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		Infektionen des Ohrs, Pilzinfektionen (hauptsächlich nicht systemisch)	Helicobacter-Infektionen, Herpes Zoster, Erysipel, Wundinfektionen, Zahnfleischinfektionen, Labyrinthitis, bakterielle Infekte
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>			Lipome
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>			Schlafstörungen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>			Hirnfarkt
<b>Augenerkrankungen</b>			Mouches volantes, Konjunktiva-Blutungen
<b>Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths</b>			Hypoakusis
<b>Herzerkrankungen</b>		Angina Pectoris, Herzinfarkt	Instabile Angina, Aortenklappeninsuffizienz, Atherosklerose der Koronararterie, Sinusbradykardie, ventrikuläre Hypertrophie
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Hypertonie*		Tiefe Venenthrombosen, Hämatome

<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Dyspnoe	Stimmbildungsstörungen
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Diarrhoe*	Übelkeit, gastroösophagealer Reflux, Divertikel, Erbrechen*, Dysphagie, Reizkolon	Hämorrhoidalblutungen, häufiger Stuhlgang, Ulzerationen im Mund, Stomatitis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			Allergische Dermatitis
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>		Muskelkrämpfe	Ganglion
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Nephrolithiasis, erhöhter Kreatininwert im Blut	Nykturie
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>		Benigne Prostatahyperplastie, Prostatitis, Erhöhung des prostataspezifischen Antigens	Vaginalblutungen, schmerzhaftes Brust, Dysmenorrhoe, Ovarialzyste, menopausale Beschwerden
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Ödeme	
<b>Untersuchungen</b>		Gewichtszunahme	Erhöhte Blutspiegel von Kalium, Natrium und Hämoglobin. Erniedrigte Blutspiegel von Hämatokrit, Testosteron.
<b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>			Fraktur des Fußes, Unterschenkelfraktur, Epikondylitis, Sehnenabriss, Knochenbrüche
* Hypertonie, Erbrechen und Diarrhoe sind in Tabelle 2 aufgeführt, weil sie in diesen Studien, die 3 Jahre dauerten, häufiger auftraten als in den Studien über 12 Wochen der Tabelle 1.			

In der Endauswertung der APC-Studie, in der die Patienten bis zu 3 Jahre lang 800 mg Celecoxib pro Tag erhielten, war die Rate der Herzinfarkt gegenüber Placebo um 11 Ereignisse pro 1.000 Patienten (häufig) und die Häufigkeit von Schlaganfällen (nicht differenziert) um 5 Ereignisse pro 1.000 Patienten (gelegentlich) erhöht.

#### 4.9 Überdosierung

Aus klinischen Studien liegen keine klinischen Erfahrungen zur Überdosierung vor. Gesunden Freiwilligen wurden Einzeldosen von bis zu 1200 mg und Mehrfachdosen von bis zu 1200 mg

zweimal täglich über 9 Tage verabreicht, ohne klinisch signifikante Nebenwirkungen zu beobachten. Im Falle einer 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 ist Dialyse vermutlich keine geeignete Methode, zur Entfernung des Arzneimittels.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, ATC-Code L01XX33.

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

Celecoxib ist ein oraler, selektiver Cyclooxygenase-2(COX-2)-Hemmer. Bei FAP-tüblicher Dosierung von zweimal täglich 400 mg wurde bei gesunden Freiwilligen keine statistisch signifikante Hemmung von COX-1 (gemessen als ex-vivo Hemmung der Bildung von Thromboxan B<sub>2</sub> [TxB<sub>2</sub>]) beobachtet.

Die Cyclooxygenase ist für die Prostaglandinbildung verantwortlich. 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. In vielen prämaligen Läsionen (z. B. bei adenomatösen kolorektalen Polypen) und epithelialen Tumoren werden erhöhte COX-2-Spiegel gefunden. Die Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP) ist eine genetische Erkrankung, die auf einer autosomalen dominanten genetischen Veränderung eines Tumorsuppressorgens beruht, dem adenomatösen Polyposis coli(APC)-Gen. Polypen mit einer APC-Mutation weisen eine erhöhte COX-2-Expression auf. Bei Nichtbehandlung nimmt die Zahl und die Größe der Polypen im Kolon und Rektum zu und führt mit nahezu 100 %iger Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung eines kolorektalen Tumors. Offenbar spielt die COX-2 auch bei der Ovulation, der Implantation, beim Verschluss des Ductus arteriosus, der Regulierung der Nierenfunktion und bei Funktionen des zentralen Nervensystems (Fieberinduktion, Schmerzempfindung und kognitive Funktion) eine Rolle. Die COX-2 könnte auch an der Abheilung von Ulzera beteiligt sein. Beim Menschen wurde COX-2 in Geweben um Magenulzera gefunden. Ihre Bedeutung im Rahmen des Heilungsprozesses von Ulzera beim Menschen ist jedoch noch nicht nachgewiesen.

Der Unterschied in der thrombozytenhemmenden Aktivität zwischen einigen COX-1-hemmenden NSAR und selektiven COX-2-Hemmern könnte bei Patienten mit einem Risiko für thromboembolische Reaktionen von klinischer Signifikanz sein. Selektive COX-2-Hemmer reduzieren die Bildung von systemischem (und damit möglicherweise auch endotheliale) Prostacyclin, ohne das Thromboxan der Plättchen zu beeinflussen.

Eine dosisabhängige Wirkung auf die Bildung von TxB<sub>2</sub> wurde nach hohen Dosen von Celecoxib beobachtet. Allerdings hatte Celecoxib in kleinen Studien mit Mehrfachgabe bei gesunden Freiwilligen mit 600 mg zweimal täglich im Vergleich zu Placebo keinen Einfluss auf die Thrombozytenaggregation und Blutungszeit.

Wie experimentelle Untersuchungen zeigen, scheint der Wirkungsmechanismus, mit welchem Celecoxib zum Absterben von Tumorzellen führt, mit einer Induktion der Apoptose und einer Hemmung der Angiogenese in Zusammenhang zu stehen. Die COX-2-Hemmung kann Auswirkungen auf die Lebensfähigkeit der Tumorzellen haben, die nicht in Verbindung mit der Hemmung von Entzündungsreaktionen stehen.

In Tiermodellen konnte für das COX-2 überexprimierende Kolonkarzinom eine Hemmung der Tumorbildung durch Celecoxib nachgewiesen werden. Die Karzinome wurden im AOM-Rattenmodell durch chemische oder im MIN-Mausmodell durch genetische Mutation induziert.

Eine Behandlung mit Celecoxib führte zu einer Reduktion der Anzahl und Größe adenomatöser kolorektaler Polypen. Bei 83 FAP-Patienten wurde eine randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt. Die Studienpopulation umfasste 58 Patienten, mit einer vorhergehenden subtotalen oder totalen Kolektomie und 25 Patienten mit einem intakten Kolon. Bei 13 Patienten lag ein abgeschwächter FAP Phänotyp vor. Nach 6 Monaten Behandlung war die Zahl der kolorektalen Polypen unter Celecoxib 400 mg zweimal täglich um durchschnittlich 28 % (SD  $\pm$  24 %) reduziert, was statistisch signifikant besser war als unter Plazebo (Mittelwert 5 %, SD  $\pm$  16 %). Verglichen mit Plazebo wurde auch eine bedeutsame Reduktion der duodenalen Adenomfläche beobachtet (14,5 % unter Celecoxib 400 mg zweimal täglich gegenüber 1,4 % unter Plazebo), diese war jedoch statistisch nicht signifikant.

#### *Pilotstudie bei Patienten mit juveniler FAP*

Insgesamt 18 Kinder im Alter von 10 bis 14 Jahren mit Genotyp- oder Phänotyp-positivem FAP wurden entweder mit 4 mg Celecoxib/kg/Tag (4 Verum-Patienten vs. 2 Plazebo-Patienten), 8 mg Celecoxib/kg/Tag (4 Verum-Patienten vs. 2 Plazebo-Patienten) oder 16 mg Celecoxib/kg/Tag (4 Verum-Patienten vs. 2 Plazebo-Patienten) behandelt. Im Vergleich mit der Plazebogruppe zeigten die Ergebnisse in allen mit Celecoxib behandelten Gruppen einen signifikanten Rückgang der Polypenzahl. Die größte Reduktion wurde bei den mit 16 mg Celecoxib/kg/Tag behandelten Patienten beobachtet, was der bei erwachsenen FAP-Patienten empfohlenen Dosis von 800 mg täglich entspricht. Die Sicherheitsdaten wurden im Einzelnen von einem Data Safety Monitoring Board überprüft, das entschied, dass 16 mg Celecoxib/kg/Tag als eine sichere Dosierungsempfehlung für weitere Studien bei juvenilen FAP-Patienten einzustufen ist.

Bei Kindern wurde die kardiovaskuläre Langzeittoxizität von Celecoxib nicht untersucht. Es ist daher nicht bekannt, ob das Langzeitrisiko möglicherweise vergleichbar ist mit dem bei Erwachsenen die Celecoxib oder andere selektive COX-2-Hemmer und nichtselektive NSAR erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4 Kardiovaskuläre Störungen).

#### *Kardiovaskuläre Sicherheit- Langzeitstudien bei Personen mit sporadischen adenomatösen*

*Darmpolypen:* Mit Celecoxib wurden zwei Studien bei Personen mit sporadischen adenomatösen Darmpolypen durchgeführt, nämlich die APC-Studie (Adenoma Prevention with Celecoxib) und die PreSAP-Studie (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). In der APC-Studie zeigte sich unter der Therapie mit Celecoxib im Vergleich zu Plazebo bei dreijähriger Behandlung ein dosisabhängiger Anstieg kardiovaskulärer Gesamtereignisse, die sich aus tödlichem Herz-Kreislaufversagen, Herzinfarkt oder Schlaganfall zusammensetzen. In der PreSAP-Studie ergab sich für den gleichen zusammengesetzten Endpunkt kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko.

In der APC-Studie betrug das relative Risiko im Vergleich zu Plazebo für den zusammengesetzten Endpunkt aus tödlichem Herz-Kreislaufversagen, Herzinfarkt oder Schlaganfall 3,4 (95%-KI 1,4-8,5) unter zweimal täglich 400 mg Celecoxib bzw. 2,8 (95%-KI 1,1-7,2) unter zweimal täglich 200 mg Celecoxib. Die kumulativen Werte für diesen zusammengesetzten Endpunkt über drei Jahre waren 3,0 % (20/671 Personen) bzw. 2,5 % (17/685 Personen) im Vergleich zu 0,9 % (6/679 Personen) unter Plazebo. Der Anstieg gegenüber Plazebo in den beiden Celecoxib-Gruppen war primär durch eine erhöhte Inzidenz von Herzinfarkten bedingt.

In der PreSAP-Studie betrug das relative Risiko im Vergleich zu Plazebo für den gleichen zusammengesetzten Endpunkt 1,2 (95%-KI 0,6-2,4) unter einmal täglich 400 mg Celecoxib. Die kumulativen Werte für diesen zusammengesetzten Endpunkt über drei Jahre waren 2,3 % (21/933 Personen) und 1,9 % (12/628 Personen). Die Häufigkeit von Herzinfarkten betrug 1,0 % (9/933 Personen) unter einmal 400 mg Celecoxib täglich und 0,6 % (4/628 Personen) in der Plazebogruppe.

Die Daten aus einer dritten Langzeitsudie, der ADAPT-Studie (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), ergaben für zweimal täglich 200 mg Celecoxib im Vergleich zu

Plazebo kein signifikant erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Im Vergleich zu Plazebo betrug das relative Risiko für einen ähnlichen zusammengesetzten Endpunkt (tödliches Herz-Kreislaufversagen, Herzinfarkt, Schlaganfall) unter zweimal täglich 200 mg Celecoxib 1,14 (95%-KI 0,61-2,12). Die Häufigkeit von Herzinfarkten betrug 1,1 % (8/717 Personen) unter zweimal täglich 200 mg Celecoxib und 1,2 % (13/1070 Personen) in der Plazebogruppe.

Weiterhin lassen die Daten von gepoolten Analysen kontrollierter, randomisierter Studien vermuten, dass das kardiovaskuläre Risiko bei der Anwendung von Celecoxib im Vergleich mit Plazebo möglicherweise von der Celecoxib-Dosis abhängig ist.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Celecoxib wird gut resorbiert und erreicht die maximale Plasmakonzentration nach etwa 2 bis 3 Stunden. Die Einnahme zu den Mahlzeiten (fettreiches Essen) verzögert die Resorption um ungefähr 1 Stunde, mit einem Anstieg der Fläche unter der Kurve (AUC) um 10 bis 20 %.

Celecoxib wird vorwiegend durch Metabolisierung eliminiert. Weniger als 1 % der verabreichten Dosis wird unverändert über den Urin ausgeschieden. Die interindividuelle Variabilität bezüglich der Celecoxib-Exposition variiert um das ca. 10fache. Celecoxib zeigt innerhalb des therapeutischen Dosierungsbereichs, dosis- und zeitunabhängige Pharmakokinetik. Die Plasmaproteinbindung beträgt bei therapeutischen Plasmakonzentrationen etwa 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.

Der Metabolismus von Celecoxib wird hauptsächlich durch Cytochrom P 450 CYP2C9 katalysiert. Im menschlichen Plasma wurden drei, als COX-1 oder COX-2-Hemmer inaktive, Metabolite festgestellt: ein primärer Alkohol, sein Glucuronid-Konjugat und die korrespondierende Carbonsäure. Bei Personen mit einem genetischen Polymorphismus, die z. B. homozygot für einen CYP2C9\*3 Polymorphismus sind, ist die Aktivität von Cytochrom P 450 CYP2C9 verringert.

In einer pharmakokinetischen Studie, in der gesunde Probanden mit dem Genotyp CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3 oder CYP2C9\*3/\*3 einmal täglich 200 mg Celecoxib erhielten, war bei den Personen mit dem Genotyp CYP2C9\*3/\*3 im Vergleich zu den anderen Genotypen die mediane  $C_{max}$  bzw. die  $AUC_{0-24}$  von Celecoxib am Tag 7 um etwa das 4-fache bzw. 7-fache erhöht. In drei weiteren Einzeldosis-Studien mit insgesamt 5 Personen vom Genotyp CYP2C9\*3/\*3 erhöhte sich die  $AUC_{0-24}$  im Vergleich zu Normalmetabolisierern um etwa das 3-fache. Die Häufigkeit eines homozygoten \*3/\*3-Genotyps wird in den verschiedenen ethnischen Gruppen auf 0,3 bis 1,0 % geschätzt.

Patienten, die aufgrund vorangegangener Erfahrungen mit anderen CYP2C9-Substraten bekanntermaßen oder vermutlich ein CYP2C9-Enzymsystem mit verminderter Aktivität aufweisen, sollten vorsichtig mit Celecoxib behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Zwischen 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 (> 65 Jahre) um ca. 100 % erhöht.

Im Vergleich zu Versuchspersonen mit normaler Leberfunktion zeigten Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion eine mittlere Erhöhung der  $C_{max}$  von Celecoxib um 53 % und der AUC

um 26 %. Bei einer Tagesdosis von 200 mg betragen die entsprechenden Werte bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion 41 % bzw. 146 %. Die Metabolisierungsrate bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion korrelierte am ehesten mit deren Albuminwerten. Bei FAP-Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Serumalbumin 25-35 g/l) sollte die empfohlene tägliche Dosis für Celecoxib um 50 % reduziert werden. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Serumalbumin < 25 g/l) wurden nicht untersucht, und Celecoxib ist bei dieser Patientengruppe kontraindiziert.

Die Pharmakokinetik von Celecoxib wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht, es ist jedoch unwahrscheinlich, dass diese bei solchen Patienten deutlich verändert ist, da es überwiegend durch hepatische Metabolisierung eliminiert wird. Es liegen wenig Erfahrungen für Celecoxib bei eingeschränkter Nierenfunktion vor, daher ist bei der Behandlung von Patienten mit Nierenfunktionsstörung Vorsicht geboten. Schwere Niereninsuffizienz ist eine Kontraindikation.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Standarduntersuchungen zur embryonalen/fötalen Toxizität ergaben ein dosisabhängiges Auftreten von Diaphragmahernien bei Rattenföten und kardiovaskulären Missbildungen bei Kaninchenföten bei systemischen Expositionen mit freiem Celecoxib, die etwa 3fach (Ratten) bzw. 2fach (Kaninchen) höher als diejenige war, die bei der höchsten empfohlenen Tagesdosis für den Menschen (800 mg) erreicht wurde. Diaphragmahernien wurden auch in einer peri-/postnatalen Toxizitätsstudie an Ratten beobachtet, die auch 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 (800 mg) im Menschen von ca. 2 auf.

Bei Tieren führte die Anwendung von Celecoxib während der frühen Embryonalentwicklung zu Embryonenverlusten vor und nach der Implantation. Diese Effekte sind als Folge einer Hemmung der Prostaglandinsynthese zu erwarten.

Celecoxib wurde in der Milch von Ratten ausgeschieden. Bei einer peri-/postnatalen Studie an Ratten wurden toxische Wirkungen bei den Jungtieren beobachtet.

In einer zweijährigen Toxizitätsstudie wurde bei männlichen Ratten unter hohen Dosierungen eine Zunahme nicht adrenaler Thrombosen beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Die Hartkapseln enthalten:

Lactose-Monohydrat

Natriumdodecylsulfat

Povidon K30

Croscarmellose-Natrium

Magnesiumstearat

Die Hartkapselhüllen enthalten:

Gelatine

Titandioxid (E171)

Die Drucktinte enthält:

Schellack

Propylenglycol

Eisenoxidhydrat x H<sub>2</sub>O (E172)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Klare oder opake PVC/Aclar/Aluminium-Bliester.

Packungen mit 10 oder 60 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine speziellen Hinweise.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/259/001-004

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

17. Oktober 2003/17. Oktober 2008

## **10. STAND DER INFORMATION**



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Onsenal 400 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 400 mg Celecoxib.

Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat 99,6 mg.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Weißer, opake Kapseln, mit zwei grünen Ringen, gekennzeichnet mit 7767 und 400.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Onsenal ist angezeigt zur Reduzierung der Anzahl von adenomatösen Darmpolypen bei familiärer adenomatöser Polyposis (FAP), als Ergänzung zu chirurgischen Maßnahmen und weiterer endoskopischer Kontrolle (siehe Abschnitt 4.4).

Die Auswirkung der Verminderung der Polypenbelastung durch Onsenal auf das Darmkrebs-Risiko wurde nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosis beträgt 400 mg zweimal täglich und sollte zu den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die übliche medizinische Betreuung für FAP-Patienten sollte unter der Behandlung mit Celecoxib fortgesetzt werden. Die höchste empfohlene Tagesdosis beträgt 800 mg.

*Eingeschränkte Leberfunktion:* Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Serumalbumin 25-35 g/l) sollte die empfohlene Tagesdosis von Celecoxib um 50 % herabgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Da bei diesen Patienten keine Erfahrungen mit Dosen von mehr als 200 mg vorliegen, ist hierbei Vorsicht geboten.

*Eingeschränkte Nierenfunktion:* Die Erfahrung mit Celecoxib bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist begrenzt, daher sollen diese Patienten mit Vorsicht behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

*Pädiatrische Patienten:* Die Erfahrungen mit Celecoxib bei FAP-Patienten unter 18 Jahren beschränken sich auf eine einzige Pilotstudie bei einer sehr kleinen Patientenzahl. In dieser wurden die Patienten täglich mit bis zu 16 mg Celebrex pro Kilogramm Körpergewicht behandelt, was der Erwachsenenendosis bei FAP von 800 mg pro Tag entspricht (siehe Abschnitt 5.1).

*CYP2C9-Langsammetabolisierer:* Patienten, die aufgrund einer Genotypisierung oder Erfahrungen mit anderen CYP2C9-Substraten, bekanntermaßen oder vermutlich CYP2C9-Langsammetabolisierer sind, sollte Celecoxib mit Vorsicht gegeben werden, da hier das Risiko von dosisabhängigen Nebenwirkungen erhöht ist.

Patienten mit dem CYP2C9\*3-Allel und insbesondere solche mit dem homozygoten Genotyp CYP2C9\*3\*3 können Celecoxib-Spiegeln ausgesetzt sein, die höher sind als jene, für die die

Sicherheit in klinischen Studien untersucht wurde. Daher sollte das Risiko einer höheren Celecoxib-Exposition bei Langsammetabolisierern vorsichtig bedacht werden, wenn FAP-Patienten behandelt werden. Hier sollte eine niedrigere Startdosis in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

*Ältere Patienten:* Es liegen keine Untersuchungen zur Dosierung bei älteren FAP-Patienten vor. Daher ist bei diesen Patienten besondere Vorsicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen 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 selektiven COX-2(Cyclooxygenase-2)-Hemmern mit Asthma, akuter Rhinitis, Nasenschleimhautpolypen, angioneurotischen Ödemen, Urtikaria oder sonstigen allergischen Erkrankungen reagiert haben.
- In der Schwangerschaft und bei Frauen, die schwanger werden können, es sei denn, dass sie eine sichere Methode zur Schwangerschaftsverhütung anwenden (siehe Abschnitte 4.5, 4.6 und 5.3).
- In der Stillzeit (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).
- Schwere Leberfunktionsstörung (Serumalbumin < 25 g/l oder Child-Pugh-Score  $\geq$  10)(Klasse C)
- Patienten mit Niereninsuffizienz mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.
- Entzündliche Darmerkrankungen.
- Herzinsuffizienz (NYHA II-IV).
- Klinisch gesicherte koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskuläre Erkrankungen.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Behandlung mit Celecoxib bei FAP wurde bis zu 6 Monaten untersucht. Es konnte keine Verringerung des Risikos für gastrointestinale oder andere Tumorarten oder der Notwendigkeit für FAP-bedingte chirurgische Maßnahmen nachgewiesen werden. Daher darf bei gleichzeitiger Anwendung von Celecoxib die übliche Betreuung von FAP-Patienten nicht geändert werden. Insbesondere darf die Häufigkeit der routinemäßigen endoskopischen Kontrollen nicht reduziert werden, und eine chirurgische Maßnahme im Zusammenhang mit FAP darf nicht aufgeschoben werden.

##### *Gastrointestinale Störungen*

Unter Celecoxib wurden gastrointestinale Komplikationen [Perforationen, Ulzera oder Blutungen (PUBs)] beobachtet, einige von diesen verliefen tödlich. Daher ist bei der Behandlung von Patienten, mit besonders hohem Risiko für die Entwicklung gastrointestinaler 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 zusätzlich bei gleichzeitiger Anwendung von Celecoxib und Acetylsalicylsäure (auch bei niedrig dosierter ASS). In klinischen Langzeitstudien wurde hinsichtlich der gastrointestinalen Sicherheit kein signifikanter Unterschied zwischen selektiven COX-2-Hemmern + Acetylsalicylsäure gegenüber NSAR + Acetylsalicylsäure festgestellt (siehe Abschnitt 5.1).

Die gleichzeitige Anwendung von Celecoxib zusammen mit einem NSAR vom Nicht-Aspirin-Typ sollte vermieden werden.

FAP-Patienten, bei denen eine ileorektale Anastomose oder eine ileoanale Anastomose mit Ileumpouch angelegt wurde, können Anastomosenulzera entwickeln. Patienten mit einem bestehenden

Anastomosenuklus dürfen keine Kombinationsbehandlung mit Antikoagulanzen oder Acetylsalicylsäure erhalten.

#### *Störungen des Blut- und Lymphsystems/Kardiovaskuläre Störungen*

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 (siehe Abschnitt 5.1).

Da sich in der APC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko von Celecoxib bei einer Dosis von 2 x täglich 400 mg gezeigt hatte, sollte das Ansprechen des FAP-Patienten regelmäßig überprüft werden um bei den FAP-Patienten, bei denen Celecoxib nicht wirksam ist, eine unnötige Exposition zu vermeiden (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 Arzneimitteln, die die Prostaglandinsynthese hemmen, wurden auch bei mit Celecoxib behandelten Patienten Flüssigkeitsretention und Ödeme beobachtet. Celecoxib muss daher bei Patienten mit Herzinsuffizienz, linksventrikulärer Dysfunktion oder Hypertonie in der Anamnese sowie bei Patienten mit vorbestehenden Ödemen jeglicher Ursache mit Vorsicht angewendet werden, da eine 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.

Wie alle NSAR, so kann auch Celecoxib eine Hypertonie auslösen oder eine Verschlechterung einer bestehenden Hypertonie verursachen. Beides kann zu einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse beitragen. Daher sollte bei Therapiebeginn und während der laufenden Behandlung mit Celecoxib der Blutdruck engmaschig überwacht werden.

Bei älteren Patienten mit leichter bis mäßiger kardialer Dysfunktion ist eine angemessene ärztliche Überwachung und Kontrolle geboten. Da eine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion und speziell eine kardialer Dysfunktion bei älteren Menschen wahrscheinlicher ist, sollte in diesen Fällen eine angemessene medizinische Überwachung gewährleistet werden.

#### *Störungen der Nieren- und Leberfunktion*

NSAR, einschließlich Celecoxib, können eine Nierentoxizität verursachen. Die klinischen Studien mit Celecoxib haben ähnliche Auswirkungen auf die Nieren wie bei den Vergleichs-NSAR gezeigt. Patienten mit dem größten Risiko für eine Nierentoxizität sind solche mit eingeschränkter Nierenfunktion, Herzinsuffizienz, eingeschränkter Leberfunktion sowie ältere Menschen. Während der Behandlung mit Celecoxib sollten diese Patienten engmaschig überwacht werden.

Die Erfahrungen mit Celecoxib bei Patienten mit leichten oder mäßigen Nieren- oder Leberfunktionsstörungen sind begrenzt, daher müssen solche Patienten mit Vorsicht behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

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.

### *Hautreaktionen*

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 bei 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.

### *Andere Störungen*

Patienten, die bekanntermaßen eine verminderte Aktivität des Enzyms CYP2C9 haben (so genannte „poor metaboliser“), sollen mit Vorsicht behandelt werden (siehe Abschnitt 5.2).

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).

Onsenal 400 mg Kapseln enthalten Lactose (99,6 mg). Patienten mit den seltenen hereditären Störungen einer Galactoseintoleranz, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### *Pharmakodynamische Wechselwirkungen*

Die Mehrzahl der Interaktionsstudien wurden mit einer Celecoxib-Dosis von 200 mg zweimal täglich (d.h. mit der Dosis bei Osteoarthrose/rheumatoider Arthritis) durchgeführt. Ein verstärkter Effekt bei einer Dosis von 400 mg zweimal täglich kann daher nicht ausgeschlossen werden.

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. Es wurden bei Arthritis-Patienten (vor allem bei Älteren), die Celecoxib gleichzeitig mit Warfarin erhielten, Fälle von Blutungen in Verbindung mit einer verlängerten Prothrombinzeit beschrieben, in einigen Fällen mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.4).

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.

In einer 28-tägigen klinischen Studie bei Patienten mit einer durch Lisinopril kontrollierten Hypertonie im Stadium I und II kam es, bei ambulanter 24-Stunden-Blutdruckmessung, nach Gabe von zweimal täglich 200 mg Celecoxib im Vergleich mit Placebo zu keiner signifikanten Erhöhung des mittleren täglichen systolischen oder diastolischen Blutdrucks. 48 % der Patienten unter 2-mal täglich 200 mg Celecoxib sprachen nach Maßgabe der letzten klinischen Kontrolle auf Lisinopril nicht an (definiert entweder als diastolischer Blutdruck > 90 mmHg oder als Anstieg des diastolischen Blutdrucks um

mehr als 10 % gegenüber dem Ausgangswert) im Vergleich zu 27 % der Patienten in der Placebogruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

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

Celecoxib kann zusammen mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure angewendet werden, aber Celecoxib ist kein Ersatz für Acetylsalicylsäure zur kardiovaskulären Prophylaxe. Wie auch bei anderen NSAR zeigte sich bei gemeinsamer Anwendung mit niedrig dosierter 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 schwacher CYP2D6-Inhibitor. Während der Behandlung mit Celecoxib stiegen die mittleren Plasmaspiegel des CYP2D6-Substrats Dextromethorphan um etwa 130 % an. Die Plasmaspiegel von Arzneimitteln, die Substrate für dieses Enzym sind, können bei gleichzeitiger Gabe von Celecoxib erhöht sein. Zu den Arzneimitteln, die über CYP2D6 metabolisiert werden, zählen Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)), Neuroleptika, Antiarrhythmika etc. Die Dosis von individuell eingestellten CYP2D6-Substraten muss daher zu Beginn einer Behandlung mit Celecoxib eventuell reduziert bzw. bei Beendigung einer Behandlung mit Celecoxib entsprechend erhöht werden.

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

In einer Interaktionsstudie zeigte Celecoxib keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva (1 mg Norethisteron/35 mcg Ethinylestradiol).

Der Einfluss von Celecoxib auf die Pharmakokinetik von Tolbutamid (CYP2C9-Substrat) oder Glibenclamid ist klinisch nicht relevant.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis hatte Celecoxib keine statistisch signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik (Plasma- oder renale Clearance) von Methotrexat (in rheumatologischen Dosen). Bei einer Kombination der beiden Arzneimittel sollte dennoch ein geeignetes Monitoring auf eine Methotrexat-bedingte Toxizität in Betracht gezogen werden.

Bei gesunden Freiwilligen führte die gemeinsame Gabe von Celecoxib 200 mg zweimal täglich und Lithium 450 mg zweimal täglich zu einem mittleren Anstieg der maximalen Lithium-Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) um 16 % und der Lithium-AUC (Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve) 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*

Bei Personen, die CYP2C9-Langsammetabolisierer sind und eine erhöhte systemische Celecoxib-Exposition aufweisen, könnte die gleichzeitige Behandlung mit CYP2C9-Hemmern (z. B. Fluconazol, Amiodaron) zu einer weiteren Erhöhung der Celecoxib-Exposition führen. Derartige Kombinationen sollten bei bekannten CYP2C9-Langsammetabolisierern vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Da Celecoxib überwiegend über CYP2C9 metabolisiert wird, soll bei Patienten, die Fluconazol erhalten, die Hälfte der empfohlenen Dosis angewendet werden. Die gleichzeitige Gabe einer

Einzeldosis von 200 mg Celecoxib und einmal täglich 200 mg Fluconazol, einem wirksamen CYP2C9-Hemmer, führte zu einem durchschnittlichen Anstieg der maximalen Celecoxib-Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) um 60 % und der AUC um 130 % (analoge Studien wurden mit Amiodaron oder anderen bekannten CYP2C9-Hemmern nicht durchgeführt). Eine gleichzeitige Gabe mit CYP2C9-Induktoren wie beispielsweise Rifampicin, Carbamazepin und Barbituraten kann die Plasmakonzentration von Celecoxib reduzieren.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Celecoxib liegen keine klinischen Daten über die Anwendung in der Schwangerschaft vor. In Studien an Tieren (Ratten und Kaninchen) wurde Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3). Das mögliche Risiko beim Menschen ist nicht bekannt. Celecoxib kann wie andere Arzneimittel, die die Prostaglandinsynthese hemmen, während des letzten Trimenon Wehenschwäche und einen vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus verursachen.

Celecoxib ist in der Schwangerschaft und bei Frauen, die schwanger werden können, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es sei denn sie setzen eine sichere Methode zur Kontrazeption ein. Wenn eine Frau während der Behandlung schwanger wird, muss Celecoxib abgesetzt werden.

Celecoxib wird in der Milch laktierender Ratten in Konzentrationen, die denjenigen im Plasma entsprechen, ausgeschieden. Die Gabe von Celecoxib an eine begrenzte Anzahl stillender Frauen hat einen sehr geringen Übergang von Celecoxib in die Muttermilch gezeigt. Frauen, die Celecoxib einnehmen, sollten nicht stillen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch dürfen Patienten, die sich unter Behandlung mit Celecoxib benommen, schwindlig oder schläfrig fühlen, weder aktiv am Straßenverkehr teilnehmen noch Maschinen bedienen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

In Tabelle 1 werden die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und nach Häufigkeiten aufgeführt. Diese Daten stammen aus folgenden Quellen:

- Nebenwirkungen, die bei Patienten mit Arthrose und rheumatoider Arthritis in 12 plazebokontrollierten Studien und/oder Studien gegen eine aktive Vergleichssubstanz über bis zu 12 Wochen bei Celecoxib-Dosen von 100 bis 800 mg mit einer größeren Häufigkeit als 0,01 % und häufiger als unter Plazebo aufgetreten sind. In weiteren Studien gegen nicht selektive NSAR als Vergleichssubstanz wurden etwa 7.400 Patienten mit Arthritis mit bis zu 800 mg Celecoxib täglich behandelt. Davon wurden ca. 2.300 Patienten für ein Jahr oder länger therapiert. Die Nebenwirkungen, die in diesen zusätzlichen Studien unter Celecoxib beobachtet wurden, entsprachen denen in Tabelle 1 aufgeführten bei Patienten mit Arthrose und rheumatoider Arthritis.
- Nebenwirkungen nach der Markteinführung, die über einen Zeitraum gemeldet wurden, in dem geschätzt über 70 Millionen Patienten mit Celecoxib (bei unterschiedlicher Dosierung, Therapiedauer und Indikation) behandelt wurden. Nachdem nicht alle Nebenwirkungen dem Inhaber der Zulassung gemeldet und in die Sicherheitsdatenbank aufgenommen werden können, kann die Häufigkeit derartiger Meldungen nicht verlässlich bestimmt werden.

Tabelle 1	Häufig ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Selten ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Häufigkeit unbekannt (Erfahrungen nach der Markteinführung) 1
-----------	---------------------------------------	---	--	--

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Sinusitis, Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen			
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		Anämie	Leukopenie, Thrombozytopenie	Panzytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Verstärkung einer Allergie			Schwerwiegende allergische Reaktionen, anaphylaktischer Schock, Anaphylaxie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Schlaflosigkeit	Angstzustände, Depression, Müdigkeit	Verwirrtheit	Halluzinationen
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Hyperkaliämie		
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Schwindel, erhöhter Muskeltonus	Parästhesie, Schläfrigkeit	Ataxie, Veränderungen der Geschmacksempfindung	Kopfschmerzen, Verschlechterung einer Epilepsie, aseptische Meningitis, Geschmacksverlust, Verlust des Geruchssinnes, intrakranielle Blutungen mit tödlichem Ausgang
<b>Augenerkrankungen</b>		Verschwommenes Sehen		Konjunktivitis, Einblutungen in die Bindehaut, Verschluss der Retinaarterie/-vene
<b>Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths</b>		Tinnitus		Verminderte Hörleistung
<b>Herzerkrankungen</b>		Herzinsuffizienz, Palpitationen, Tachykardie	Herzinfarkt <sup>2</sup>	Arrhythmien
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Hypertonie, Verschlechterung einer Hypertonie		Flush, Vaskulitis, Lungenembolie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Pharyngitis, Rhinitis, Husten	Dyspnoe		Bronchospasmus

<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Flatulenz	Obstipation, Aufstoßen, Gastritis, Stomatitis, Erbrechen, Verschlechterung einer gastrointestinalen Entzündung	Duodenal-, Magen-, Ösophagus-, Dünn- und Dickdarmgeschwüre, Dysphagie, Darmperforation, Ösophagitis, Melaena, Pankreatitis	Übelkeit, akute Pankreatitis, gastrointestinale Blutungen, Auftreten oder Verschlechterung einer Colitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		Leberfunktionsstörung, Erhöhung von SGOT und SGPT	Erhöhte Leberenzyme	Hepatitis, Leberinsuffizienz, Gelbsucht
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Ausschlag, Juckreiz	Urtikaria	Alopezie, Lichtempfindlichkeit	Ekchymose, bullöse Eruptionen, exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, Angioödem
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		Beinkrämpfe		Arthralgie, Myositis
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Erhöhte Kreatininwerte, erhöhter Blutharnstoff-Stickstoff (BUN)		Akute Niereninsuffizienz, interstitielle Nephritis, Hyponatriämie
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>				Menstruationsstörungen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Erkältungssymptome, periphere Ödeme/Flüssigkeitsretention			Brustschmerzen

<sup>1</sup> Nebenwirkungen die spontan über einen Zeitraum gemeldet wurden, in dem geschätzt über 70 Millionen Patienten mit Celecoxib (bei unterschiedlichen Dosierungen, Therapiedauer und Indikationen) behandelt wurden. Daher kann die Häufigkeit derartiger Meldungen nicht verlässlich bestimmt werden. Bei den Nebenwirkungen nach der Markteinführung sind nur die aufgeführt, die nicht bereits in den Arthritis-Studien (Tabelle 1) oder den Studien zur Prävention von Polypen (Tabelle 2) aufgelistet sind.

<sup>2</sup> In einer gepoolten Analyse von 20 plazebokontrollierten Studien über eine Dauer von mehr als 2 Wochen bis zu einem Jahr bei Patienten mit Arthrose und rheumatoider Arthritis ergab sich bei den mit 200 oder 400 mg Celecoxib/Tag behandelten Patienten gegenüber Plazebo eine Erhöhung der Herzinfarktquote von 0,7 Ereignissen pro 1.000 Patienten (selten). Schlaganfälle traten nicht vermehrt auf.



Die zusätzlichen, in Tabelle 2 nach Systemorganklassen und Häufigkeiten aufgelisteten Nebenwirkungen traten in Langzeitstudien (bis zu 3 Jahre) zur Prävention von Darmpolypen bei Patienten, die täglich 400 bis 800 mg Celecoxib erhielten, häufiger auf, als unter Placebo (die APC und PreSAP-Studie; siehe Abschnitt 5.1: Pharmakodynamische Eigenschaften: Kardiovaskuläre Sicherheit- Langzeitstudien bei Patienten mit sporadischen adenomatösen Darmpolypen).

<b>Tabelle 2</b>	<b>Sehr häufig (≥1/10)</b>	<b>Häufig (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Gelegentlich (≥1/1000, &lt;1/100)</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		Infektionen des Ohrs, Pilzinfektionen (hauptsächlich nicht systemisch)	Helicobacter-Infektionen, Herpes Zoster, Erysipel, Wundinfektionen, Zahnfleischinfektionen, Labyrinthitis, bakterielle Infekte
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>			Lipome
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>			Schlafstörungen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>			Hirnfarkt
<b>Augenerkrankungen</b>			Mouches volantes, Konjunktiva-Blutungen
<b>Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths</b>			Hypoakusis
<b>Herzerkrankungen</b>		Angina Pectoris, Herzinfarkt	Instabile Angina, Aortenklappeninsuffizienz, Atherosklerose der Koronararterie, Sinusbradykardie, ventrikuläre Hypertrophie
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Hypertonie*		Tiefe Venenthrombosen, Hämatoeme
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Dyspnoe	Stimmbildungsstörungen
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Diarrhoe*	Übelkeit, gastroösophagealer Reflux, Divertikel, Erbrechen*, Dysphagie, Reizkolon	Hämorrhoidalblutungen, häufiger Stuhlgang, Ulzerationen im Mund, Stomatitis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			Allergische Dermatitis

<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>		Muskelkrämpfe	Ganglion
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Nephrolithiasis, erhöhter Kreatininwert im Blut	Nykturie
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>		Benigne Prostatahyperplastie, Prostatitis, Erhöhung des prostataspezifischen Antigens	Vaginalblutungen, schmerzhafte Brust, Dysmenorrhoe, Ovarialzyste, menopausale Beschwerden
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Ödeme	
<b>Untersuchungen</b>		Gewichtszunahme	Erhöhte Blutspiegel von Kalium, Natrium und Hämoglobin. Erniedrigte Blutspiegel von Hämatokrit, Testosteron.
<b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>			Fraktur des Fußes, Unterschenkelfraktur, Epikondylitis, Sehnenabriss, Knochenbrüche
* Hypertonie, Erbrechen und Diarrhoe sind in Tabelle 2 aufgeführt, weil sie in diesen Studien, die 3 Jahre dauerten, häufiger auftraten als in den Studien über 12 Wochen der Tabelle 1.			

In der Endauswertung der APC-Studie, in der die Patienten bis zu 3 Jahre lang 800 mg Celecoxib pro Tag erhielten, war die Rate der Herzinfarkt gegenüber Placebo um 11 Ereignisse pro 1.000 Patienten (häufig) und die Häufigkeit von Schlaganfällen (nicht differenziert) um 5 Ereignisse pro 1.000 Patienten (gelegentlich) erhöht.

#### 4.9 Überdosierung

Aus klinischen Studien liegen keine klinischen Erfahrungen zur Überdosierung vor. Gesunden Freiwilligen wurden Einzeldosen von bis zu 1200 mg und Mehrfachdosen von bis zu 1200 mg zweimal täglich über 9 Tage verabreicht, ohne klinisch signifikante Nebenwirkungen zu beobachten. Im Falle einer 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 ist Dialyse vermutlich keine geeignete Methode, zur Entfernung des Arzneimittels.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, ATC-Code L01XX33.

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

Celecoxib ist ein oraler, selektiver Cyclooxygenase-2(COX-2)-Hemmer. Bei FAP-üblicher Dosierung von zweimal täglich 400 mg wurde bei gesunden Freiwilligen keine statistisch signifikante Hemmung von COX-1 (gemessen als ex-vivo Hemmung der Bildung von Thromboxan B<sub>2</sub> [TxB<sub>2</sub>]) beobachtet.

Die Cyclooxygenase ist für die Prostaglandinbildung verantwortlich. 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. Die Expression von COX-2 wird mit Entzündungen in Zusammenhang gebracht. In vielen prämaligen Läsionen (z. B. bei adenomatösen kolorektalen Polypen) und epithelialen Tumoren werden erhöhte COX-2-Spiegel gefunden. Die Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP) ist eine genetische Erkrankung, die auf einer autosomalen dominanten genetischen Veränderung eines Tumorsuppressorgens beruht, dem adenomatösen Polyposis coli(APC)-Gen. Polypen mit einer APC-Mutation weisen eine erhöhte COX-2-Expression auf. Bei Nichtbehandlung nimmt die Zahl und die Größe der Polypen im Kolon und Rektum zu und führt mit nahezu 100 %iger Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung eines kolorektalen Tumors. Offenbar spielt die COX-2 auch bei der Ovulation, der Implantation, beim Verschluss des Ductus arteriosus, der Regulierung der Nierenfunktion und bei 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 COX-2 in Geweben um Magenulzera gefunden. Ihre Bedeutung im Rahmen des Heilungsprozesses von Ulzera beim Menschen ist jedoch noch nicht nachgewiesen.

Der Unterschied in der thrombozytenhemmenden Aktivität zwischen einigen COX-1-hemmenden NSAR und selektiven COX-2-Hemmern könnte bei Patienten mit einem Risiko für thromboembolische Reaktionen von klinischer Signifikanz sein. COX-2-Hemmer reduzieren die Bildung von systemischem (und damit möglicherweise auch endotheliale) Prostacyclin, ohne das Thromboxan der Plättchen zu beeinflussen.

Eine dosisabhängige Wirkung auf die Bildung von TxB<sub>2</sub> wurde nach hohen Dosen von Celecoxib beobachtet. Allerdings hatte Celecoxib in kleinen Studien mit Mehrfachgabe bei gesunden Freiwilligen mit 600 mg zweimal täglich im Vergleich zu Placebo keinen Einfluss auf die Thrombozytenaggregation und Blutungszeit.

Wie experimentelle Untersuchungen zeigen, scheint der Wirkungsmechanismus, mit welchem Celecoxib zum Absterben von Tumorzellen führt, mit einer Induktion der Apoptose und einer Hemmung der Angiogenese in Zusammenhang zu stehen. Die COX-2-Hemmung kann Auswirkungen auf die Lebensfähigkeit der Tumorzellen haben, die nicht in Verbindung mit der Hemmung von Entzündungsreaktionen stehen.

In Tiermodellen konnte für das COX-2 überexprimierende Kolonkarzinom eine Hemmung der Tumorbildung durch Celecoxib nachgewiesen werden. Die Karzinome wurden im AOM-Rattenmodell durch chemische oder im MIN-Mausmodell durch genetische Mutation induziert.

Eine Behandlung mit Celecoxib führte zu einer Reduktion der Anzahl und Größe adenomatöser kolorektaler Polypen. Bei 83 FAP-Patienten wurde eine randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt. Die Studienpopulation umfasste 58 Patienten, mit einer vorhergehenden subtotalen oder totalen Kolektomie und 25 Patienten mit einem intakten Kolon. Bei 13 Patienten lag ein abgeschwächter FAP Phänotyp vor. Nach 6 Monaten Behandlung war die Zahl der kolorektalen Polypen unter Celecoxib 400 mg zweimal täglich um durchschnittlich 28 % (SD ± 24 %) reduziert, was statistisch signifikant besser war als unter Placebo (Mittelwert 5 %, SD ± 16 %). Verglichen mit Placebo wurde auch eine bedeutsame Reduktion der duodenalen Adenomfläche beobachtet (14,5 % unter Celecoxib 400 mg zweimal täglich gegenüber 1,4 % unter Placebo), diese war jedoch statistisch nicht signifikant.

#### *Pilotstudie bei Patienten mit juveniler FAP*

Insgesamt 18 Kinder im Alter von 10 bis 14 Jahren mit Genotyp- oder Phänotyp-positivem FAP wurden entweder mit 4 mg Celecoxib/kg/Tag (4 Verum-Patienten vs. 2 Placebo-Patienten), 8 mg Celecoxib/kg/Tag (4 Verum-Patienten vs. 2 Placebo-Patienten) oder 16 mg Celecoxib/kg/Tag (4 Verum-Patienten vs. 2 Placebo-Patienten) behandelt. Im Vergleich mit der Placebogruppe zeigten die Ergebnisse in allen mit Celecoxib behandelten Gruppen einen signifikanten Rückgang der Polypenzahl. Die größte Reduktion wurde bei den mit 16 mg Celecoxib/kg/Tag behandelten Patienten beobachtet, was der bei erwachsenen FAP-Patienten empfohlenen Dosis von 800 mg täglich entspricht. Die Sicherheitsdaten wurden im Einzelnen von einem Data Safety Monitoring Board überprüft, das entschied, dass 16 mg Celecoxib/kg/Tag als eine sichere Dosierungsempfehlung für weitere Studien bei juvenilen FAP-Patienten einzustufen ist.

Bei Kindern wurde die kardiovaskuläre Langzeittoxizität von Celecoxib nicht untersucht. Es ist daher nicht bekannt, ob das Langzeitrisiko möglicherweise vergleichbar ist mit dem bei Erwachsenen die Celecoxib oder andere selektive COX-2-Hemmer und nichtselektive NSAR erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4 Kardiovaskuläre Störungen).

*Kardiovaskuläre Sicherheit- Langzeitstudien bei Personen mit sporadischen adenomatösen Darmpolypen:* Mit Celecoxib wurden zwei Studien bei Personen mit sporadischen adenomatösen Darmpolypen durchgeführt, nämlich die APC-Studie (Adenoma Prevention with Celecoxib) und die PreSAP-Studie (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). In der APC-Studie zeigte sich unter der Therapie mit Celecoxib im Vergleich zu Placebo bei dreijähriger Behandlung ein dosisabhängiger Anstieg kardiovaskulärer Gesamtereignisse, die sich aus tödlichem Herz-Kreislaufversagen, Herzinfarkt oder Schlaganfall zusammensetzen. In der PreSAP-Studie ergab sich für den gleichen zusammengesetzten Endpunkt kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko.

In der APC-Studie betrug das relative Risiko im Vergleich zu Placebo für den zusammengesetzten Endpunkt aus tödlichem Herz-Kreislaufversagen, Herzinfarkt oder Schlaganfall 3,4 (95%-KI 1,4-8,5) unter zweimal täglich 400 mg Celecoxib bzw. 2,8 (95%-KI 1,1-7,2) unter zweimal täglich 200 mg Celecoxib. Die kumulativen Werte für diesen zusammengesetzten Endpunkt über drei Jahre waren 3,0 % (20/671 Personen) bzw. 2,5 % (17/685 Personen) im Vergleich zu 0,9 % (6/679 Personen) unter Placebo. Der Anstieg gegenüber Placebo in den beiden Celecoxib-Gruppen war primär durch eine erhöhte Inzidenz von Herzinfarkten bedingt.

In der PreSAP-Studie betrug das relative Risiko im Vergleich zu Placebo für den gleichen zusammengesetzten Endpunkt 1,2 (95%-KI 0,6-2,4) unter einmal täglich 400 mg Celecoxib. Die kumulativen Werte für diesen zusammengesetzten Endpunkt über drei Jahre waren 2,3 % (21/933 Personen) und 1,9 % (12/628 Personen). Die Häufigkeit von Herzinfarkten betrug 1,0 % (9/933 Personen) unter einmal 400 mg Celecoxib täglich und 0,6 % (4/628 Personen) in der Placebogruppe.

Die Daten aus einer dritten Langzeitstudie, der ADAPT-Studie (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), ergaben für zweimal täglich 200 mg Celecoxib im Vergleich zu Placebo kein signifikant erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Im Vergleich zu Placebo betrug das relative Risiko für einen ähnlichen zusammengesetzten Endpunkt (tödliches Herz-Kreislaufversagen, Herzinfarkt, Schlaganfall) unter zweimal täglich 200 mg Celecoxib 1,14 (95%-KI 0,61-2,12). Die Häufigkeit von Herzinfarkten betrug 1,1 % (8/717 Personen) unter zweimal täglich 200 mg Celecoxib und 1,2 % (13/1070 Personen) in der Placebogruppe.

Weiterhin lassen die Daten von gepoolten Analysen kontrollierter, randomisierter Studien vermuten, dass das kardiovaskuläre Risiko bei der Anwendung von Celecoxib im Vergleich mit Placebo möglicherweise von der Celecoxib-Dosis abhängig ist.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Celecoxib wird gut resorbiert und erreicht die maximale Plasmakonzentration nach etwa 2 bis 3 Stunden. Die Einnahme zu den Mahlzeiten (fettreiches Essen) verzögert die Resorption um ungefähr 1 Stunde, mit einem Anstieg der Fläche unter der Kurve (AUC) um 10 bis 20 %.

Celecoxib wird vorwiegend durch Metabolisierung eliminiert. Weniger als 1 % der verabreichten Dosis wird unverändert über den Urin ausgeschieden. Die interindividuelle Variabilität bezüglich der Celecoxib-Exposition variiert um das ca. 10fache. Celecoxib zeigt innerhalb des therapeutischen Dosierungsbereichs, dosis- und zeitunabhängige Pharmakokinetik. Die Plasmaproteinbindung beträgt bei therapeutischen Plasmakonzentrationen etwa 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.

Der Metabolismus von Celecoxib wird hauptsächlich durch Cytochrom P 450 CYP2C9 katalysiert. Im menschlichen Plasma wurden drei, als COX-1 oder COX-2-Hemmer inaktive, Metabolite festgestellt: ein primärer Alkohol, sein Glucuronid-Konjugat und die korrespondierende Carbonsäure. Bei Personen mit einem genetischen Polymorphismus, die z. B. homozygot für einen CYP2C9\*3 Polymorphismus sind, ist die Aktivität von Cytochrom P 450 CYP2C9 verringert.

In einer pharmakokinetischen Studie, in der gesunde Probanden mit dem Genotyp CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3 oder CYP2C9\*3/\*3 einmal täglich 200 mg Celecoxib erhielten, war bei den Personen mit dem Genotyp CYP2C9\*3/\*3 im Vergleich zu den anderen Genotypen die mediane  $C_{max}$  bzw. die  $AUC_{0-24}$  von Celecoxib am Tag 7 um etwa das 4-fache bzw. 7-fache erhöht. In drei weiteren Einzeldosis-Studien mit insgesamt 5 Personen vom Genotyp CYP2C9\*3/\*3 erhöhte sich die  $AUC_{0-24}$  im Vergleich zu Normalmetabolisierern um etwa das 3-fache. Die Häufigkeit eines homozygoten \*3/\*3-Genotyps wird in den verschiedenen ethnischen Gruppen auf 0,3 bis 1,0 % geschätzt.

Patienten, die aufgrund vorangegangener Erfahrungen mit anderen CYP2C9-Substraten bekanntermaßen oder vermutlich ein CYP2C9-Enzymsystem mit verminderter Aktivität aufweisen, sollten vorsichtig mit Celecoxib behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Zwischen 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 (> 65 Jahre) um ca. 100 % erhöht.

Im Vergleich zu Versuchspersonen mit normaler Leberfunktion zeigten Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion eine mittlere Erhöhung der  $C_{max}$  von Celecoxib um 53 % und der AUC um 26 %. Bei einer Tagesdosis von 200 mg betragen die entsprechenden Werte bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion 41 % bzw. 146 %. Die Metabolisierungsrate bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion korrelierte am ehesten mit deren Albuminwerten. Bei FAP-Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Serumalbumin 25-35 g/l) sollte die empfohlene tägliche Dosis für Celecoxib um 50 % reduziert werden.

Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Serumalbumin < 25 g/l) wurden nicht untersucht, und Celecoxib ist bei dieser Patientengruppe kontraindiziert.

Die Pharmakokinetik von Celecoxib wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht, es ist jedoch unwahrscheinlich, dass diese bei solchen Patienten deutlich verändert ist, da es überwiegend durch hepatische Metabolisierung eliminiert wird. Es liegen wenig Erfahrungen für

Celecoxib bei eingeschränkter Nierenfunktion vor, daher ist bei der Behandlung von Patienten mit Nierenfunktionsstörung Vorsicht geboten. Schwere Niereninsuffizienz ist eine Kontraindikation.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Standarduntersuchungen zur embryonalen/fötalen Toxizität ergaben ein dosisabhängiges Auftreten von Diaphragmahernien bei Rattenföten und kardiovaskulären Missbildungen bei Kaninchenföten bei systemischen Expositionen mit freiem Celecoxib, die etwa 3fach (Ratten) bzw. 2fach (Kaninchen) höher als diejenige war, die bei der höchsten empfohlenen Tagesdosis für den Menschen (800 mg) erreicht wurde. Diaphragmahernien wurden auch in einer peri-/postnatalen Toxizitätsstudie an Ratten beobachtet, die auch 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 (800 mg) im Menschen von ca. 2 auf.

Bei Tieren führte die Anwendung von Celecoxib während der frühen Embryonalentwicklung zu Embryonenverlusten vor und nach der Implantation. Diese Effekte sind als Folge einer Hemmung der Prostaglandinsynthese zu erwarten.

Celecoxib wurde in der Milch von Ratten ausgeschieden. Bei einer peri-/postnatalen Studie an Ratten wurden toxische Wirkungen bei den Jungtieren beobachtet.

In einer zweijährigen Toxizitätsstudie wurde bei männlichen Ratten unter hohen Dosierungen eine Zunahme nicht adrenaler Thrombosen beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Die Hartkapseln enthalten:

Lactose-Monohydrat  
Natriumdodecylsulfat  
Povidon K30  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat

Die Hartkapselhüllen enthalten:

Gelatine  
Titandioxid (E171)

Die Drucktinte enthält:

Schellack  
Propylenglycol  
Eisenoxidhydrat x H<sub>2</sub>O (E172)  
Brilliantblau FCF (E133)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Opake PVC/Aclar/Aluminium-Blister.

Packungen mit 10 oder 60 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine speziellen Hinweise.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/259/005-006

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

17. Oktober 2003/17. Oktober 2008

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## **ANHANG II**

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- C. SPEZIFISCHE AUFLAGEN, DIE VOM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN ZU ERFÜLLEN SIND**



**A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

- Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Heinrich-Mack-Straße 35, 89257 Illertissen, Deutschland

**B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **ANDERE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanzsystem

Der Zulassungsinhaber muss sicherstellen, dass vor und während der Vermarktung des Produkts das Pharmakovigilanzsystem, wie es in Version 2.0 von Modul 1.8.1. des Zulassungsantrags beschrieben ist, eingerichtet und funktionsfähig ist.

Risikomanagement-Plan

Der Zulassungsinhaber verpflichtet sich, die Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanz-Maßnahmen, wie sie in der Version vom 28. Februar 2005 des Risikomanagement-Plans (RMP) in Modul 1.8.2. des Zulassungsantrags beschrieben sind, sowie jegliche nachfolgenden Updates des RMPs, wie sie mit dem CHMP vereinbart werden, durchzuführen.

Entsprechend der CHMP-Richtlinie zu Risk-Management-Systemen für Humanarzneimittel sollte jeder aktualisierte RMP zusammen mit dem nächsten Periodic Safety Update Report (PSUR) vorgelegt werden.

Zusätzlich sollte ein aktualisierter RMP vorgelegt werden,

- wenn neue Information erhalten wird, die die aktuelle Sicherheitsspezifikation, den Pharmakovigilanzplan oder die Aktivitäten zur Risikominimierung beeinflusst.
- innerhalb von 60 Tagen, wenn ein wichtiger Meilenstein (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) erreicht wurde.
- auf Anforderung der EMA.

PSUR

Der Zulassungsinhaber hat weiterhin auf jährlicher Basis Periodic Safety Update Reports (PSURs) einzureichen.

**C. SPEZIFISCHE AUFLAGEN, DIE VOM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN ZU ERFÜLLEN SIND**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat innerhalb der vorgegebenen Zeit das folgende Studienprogramm abzuschließen, dessen Ergebnisse die Grundlage für den jährlichen Bewertungsbericht zum Nutzen-Risiko-Verhältnis bilden.

Klinische Aspekte:

Der Zulassungsinhaber hat sich zuvor verpflichtet, eine „Plazebokontrollierte Phase III-Studie mit Celecoxib in genotypisch-positiven Patienten mit Familiärer Adenomatöser Polyposis“ (CHIP-Studie, Protokoll A3191193) durchzuführen, um weitere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit zu erhalten.

Der Zulassungsinhaber wird einen Bericht über das Fortschreiten der CHIP Studie inklusive aktualisierter Daten zur Arzneimittelsicherheit mit der achten jährlichen Neubewertung vorlegen. Ebenso wird der Zulassungsinhaber einen vollständigen Studienbericht über die beendete Studie einreichen, sobald dieser verfügbar ist.

Der Bericht über das Fortschreiten der Studie wird die vollständige Dokumentation zu den Anstrengungen enthalten, die zur Erreichung der jährlichen Rekrutierung unternommen werden: Eine steigende Anzahl von 30 Patienten pro Jahr wird erwartet.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG BZW. BEI DEREN FEHLEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**TEXT DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG - 200 mg Hartkapseln (klarer, opaker Blister)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Onsenal 200 mg Hartkapseln  
Celecoxib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Hartkapsel enthält 200 mg Celecoxib.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose.  
Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

10 Hartkapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Vor der Einnahme bitte die Packungsbeilage lesen.

**6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLSDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/259/001, 002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Onsenal 200 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG BZW. BEI DEREN FEHLEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**TEXT DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG - 200 mg Hartkapseln (klarer, opaker Blister)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Onsenal 200 mg Hartkapseln  
Celecoxib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Hartkapsel enthält 200 mg Celecoxib.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose.  
Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

60 Hartkapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Vor der Einnahme bitte die Packungsbeilage lesen.

**6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLSDATUM**

Verwendbar bis: {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/259/003, 004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.: {Nummer}

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Onsenal 200 mg

Arzneimittel nicht länger zugelassen



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Onsenal 200 mg Hartkapseln  
Celecoxib

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Limited

**3. VERFALLSDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG BZW. BEI DEREN FEHLEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**TEXT DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG - 400 mg Hartkapseln**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Onsenal 400 mg Hartkapseln  
Celecoxib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Hartkapsel enthält 400 mg Celecoxib.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose.  
Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

10 Hartkapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Vor der Einnahme bitte die Packungsbeilage lesen.

**6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLSDATUM**

Verwendbar bis: {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/259/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.: {Nummer}

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Onsenal 400 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG BZW. BEI DEREN FEHLEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**TEXT DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG - 400 mg Hartkapseln**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Onsenal 400 mg Hartkapseln  
Celecoxib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Hartkapsel enthält 400 mg Celecoxib.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose.  
Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

60 Hartkapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Vor der Einnahme bitte die Packungsbeilage lesen.

**6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLSDATUM**

Verwendbar bis: {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/259/006

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.: {Nummer}

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Onsenal 400 mg

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Onsenal 400 mg Hartkapseln  
Celecoxib

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Limited

**3. VERFALLSDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**B. PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### Onsenal 200 mg Hartkapseln Celecoxib

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Onsenal und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Onsenal beachten?
3. Wie ist Onsenal einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Onsenal aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### 1. WAS IST ONSENAL UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Onsenal gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmer. Cyclooxygenase-2 ist ein Enzym, das an Entzündungsstellen und in abnormal wachsenden (d. h. sich krankhaft teilenden) Zellen vermehrt auftritt. Onsenal hemmt das COX-2-Enzym. Abnormal wachsende Zellen reagieren darauf empfindlich und sterben ab.

Onsenal wird bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) zur Verringerung der Zahl gastrointestinaler Polypen angewendet. FAP ist eine erbliche Erkrankung, bei der im End- und Dickdarm zahlreiche Polypen auftreten, die sich zu Darmkrebs entwickeln können. Onsenal sollte zusammen mit der üblichen Betreuung für FAP-Patienten angewendet werden, wie z. B. chirurgische Maßnahmen und endoskopische Überwachung.

#### 2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON ONSENAL BEACHTEN?

**ONSENAL darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie eine allergische Reaktion auf einen der Bestandteile von Onsenal hatten
- wenn Sie allergische Reaktionen auf eine Gruppe von Arzneimitteln hatten, die „Sulfonamide“ genannt werden; hierzu gehören auch einige Antibiotika (Bactrim und Septra, bei Anwendung zusammen mit Sulfamethoxol und Trimethoprim), die zur Behandlung von Infektionen eingesetzt werden können
- wenn Sie ein Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür oder Magen- oder Darmblutungen haben
- wenn Sie bereits einmal nach der Einnahme von Aspirin (Acetylsalicylsäure) oder anderen entzündungshemmenden Arzneimitteln Nasenschleimhautpolypen, eine stark verstopfte Nase oder eine allergische Reaktion, wie z. B. juckender Hautausschlag, Schwellungen, Atemprobleme oder pfeifenden Atem, hatten
- von Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, sie wenden eine wirksame Schwangerschaftsverhütung an
- wenn Sie stillen
- wenn Sie entzündliche Darmerkrankungen (ulzerierende Kolitis oder Morbus Crohn) haben
- wenn Sie oder schwere Lebererkrankung haben
- wenn Sie eine schwere Nierenerkrankung haben



- wenn bei Ihnen eine Herzschwäche, eine manifeste Herzkrankheit und/oder eine Durchblutungsstörung des Gehirns festgestellt wurden (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall, Schlaganfall-ähnliches Ereignis (sog. Transitorische Ischämische Attacke, TIA) oder Verengungen der Blutgefäße, die zum Herzen oder Gehirn führen)
- wenn Sie operiert wurden, um eine solche Verengung zu beseitigen oder zu umgehen
- oder wenn bei Ihnen Probleme mit der Blutzirkulation (periphere arterielle Verschlusskrankheit) auftreten bzw. aufgetreten sind oder wenn Sie an Ihren Beinarterien operiert wurden

### **Besondere Vorsicht bei der Einnahme von ONSENAL ist erforderlich**

Bei einigen Patienten muss der Arzt besonders vorsichtig sein, wenn er Onsenal verordnet. Bevor Sie mit der Einnahme von Onsenal beginnen, überzeugen Sie sich, dass Ihr Arzt Bescheid weiß,

- falls bei Ihnen Risikofaktoren für eine Herzerkrankung vorliegen, wie etwa Bluthochdruck, Diabetes mellitus, ein erhöhter Cholesterinspiegel oder wenn Sie rauchen, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob Onsenal für Sie geeignet ist
- falls Sie bereits einmal ein Geschwür oder eine Blutung im Magen-Darm-Trakt hatten
- falls Sie an einer Herz-, Leber- oder Nierenkrankheit leiden, kann Ihr behandelnder Arzt Sie in regelmäßigen Abständen untersuchen wollen
- falls Sie Flüssigkeitsansammlungen im Körper haben, wie etwa geschwollene Knöchel oder Füße
- falls Sie einen Flüssigkeitsmangel im Körper haben (Dehydratation), z. B. durch Krankheit oder Durchfall oder wenn Sie Diuretika (Wassertabletten) einnehmen
- falls Sie bereits einmal eine schwerwiegende allergische Reaktion oder eine schwerwiegende Hautreaktion auf Arzneimittel hatten
- falls Sie Acetylsalicylsäure einnehmen
- falls Sie Antikoagulanzen (Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung) einnehmen
- falls Sie bestimmte Zuckerarten nicht vertragen
- falls Sie wegen einer Infektion behandelt werden, da Onsenal Fieber, ein Zeichen für eine Infektion, überdecken kann
- falls Sie älter als 65 Jahre sind, kann Ihr behandelnder Arzt Sie in regelmäßigen Abständen untersuchen wollen

Dieses Arzneimittel kann, wie auch andere nichtsteroidale entzündungshemmende Wirkstoffe (NSAR, z. B. Ibuprofen oder Diclofenac) den Blutdruck erhöhen. Daher kann Ihr Arzt Sie auffordern Ihren Blutdruck regelmäßig zu kontrollieren.

### **Bei Einnahme von ONSENAL mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. oder vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bevor Sie mit der Einnahme von Onsenal beginnen, überzeugen Sie sich, dass Ihr Arzt Bescheid weiß, falls Sie folgende Arzneimittel einnehmen:

- ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Antagonisten (angewendet bei Bluthochdruck und Herzleistungsschwäche)
- Acetylsalicylsäure oder andere entzündungshemmende Arzneimittel
- Ciclosporin und Tacrolimus (angewendet zur Hemmung des Immunsystems, z. B. nach Transplantation)
- Dextromethorphan (angewendet als Hustenstiller in Hustenarzneimitteln)
- Diuretika (entwässernde Arzneimittel, angewendet zur Behandlung von Flüssigkeitsansammlungen)
- Fluconazol (angewendet bei Pilzinfektionen)
- Lithium (angewendet zur Behandlung von Depressionen)
- Rifampicin (angewendet zur Behandlung von bakteriellen Infektionen)
- Warfarin (angewendet zur Hemmung der Blutgerinnung) oder andere Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung
- andere Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen, Schlafstörungen, hohem Blutdruck oder unregelmäßigem Herzschlag

- Neuroleptika (angewendet bei psychischen Erkrankungen)
- Methotrexat (angewendet zur Behandlung von rheumatoider Arthritis, Psoriasis und Leukämie)
- Carbamazepin (angewendet zur Behandlung von Epilepsie/Krampfanfällen und bestimmten Schmerzen oder Depressionen)
- Barbiturate (angewendet zur Behandlung von Epilepsie/Krampfanfällen und bestimmten Schlafstörungen)

Onsenal kann zusammen mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (Aspirin) eingenommen werden. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie diese beiden Arzneimittel zusammen einnehmen.

### **Bei Einnahme von ONSENAL zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Sie können Onsenal mit oder ohne eine Mahlzeit einnehmen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Sie dürfen Onsenal nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger werden könnten.

Sie dürfen Onsenal nicht während der Stillzeit einnehmen.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Wenn Sie sich nach der Einnahme von Onsenal benommen oder schläfrig fühlen, dürfen Sie nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen, bis Sie sich wieder wohl fühlen.

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Onsenal**

Onsenal enthält Lactose (eine Zuckerart). Wenn Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie eine Unverträglichkeit gegenüber einigen Zuckern haben, halten Sie Rücksprache mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

## **3. WIE IST ONSENAL EINZUNEHMEN?**

Nehmen Sie Onsenal immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Die übliche Dosis beträgt 400 mg zweimal täglich, d. h. bitte nehmen Sie zweimal täglich 2 Hartkapseln Onsenal 200 mg.

Die empfohlene Höchstdosis pro Tag beträgt 800 mg.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Onsenal eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich zu viele Hartkapseln eingenommen haben, teilen Sie dies bitte so bald wie möglich Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

### **Wenn Sie die Einnahme von Onsenal vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um eine vergessene Einnahme auszugleichen.

## **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann Onsenal Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

**Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen wurden bei Patienten mit Arthritis beobachtet, die mit Arzneimitteln mit dem gleichen Wirkstoff wie bei Onsenal behandelt wurden.**

***Beenden Sie die Einnahme der Hartkapseln und informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt***

- wenn Sie eine allergische Reaktion, wie z. B. Rötungen, Schwellungen im Gesicht, pfeifenden Atem oder Atembeschwerden haben
- wenn Sie Herzprobleme, wie z. B. Brustschmerzen, haben
- wenn Sie ein Lebersversagen haben (mit Beschwerden wie beispielsweise Übelkeit, Durchfall, Gelbsucht (dabei sehen Ihre Haut oder das Weiße in den Augen gelb aus))
- wenn Ihre Haut Blasen bildet oder sich schält
- wenn Sie starke Bauchschmerzen haben oder Anzeichen für Blutungen im Magen oder Darm bemerken, wie z. B. schwarzen oder blutigen Stuhl, oder wenn Sie Blut erbrechen

**Häufige Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 von 100 Personen auftreten können:**

- Flüssigkeitsansammlungen im Körper, die zu geschwollenen Knöcheln, Beinen oder Händen führen können
- Harnwegsinfektionen
- Sinusitis (Entzündung, Infektion, Verstopfung oder schmerzende Nasennebenhöhlen), verstopfte oder laufende Nase, Halsschmerzen, Husten, Erkältung, erkältungsähnliche Beschwerden
- Schwindel, Schlafstörungen
- Bauchschmerzen, Durchfall, Verdauungsstörungen, Blähungen
- Hautausschlag, Juckreiz
- Muskelsteifigkeit
- Verschlimmerung bestehender Allergien

**Gelegentliche Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 von 1000 Personen auftreten können:**

- Herzleistungsschwäche, Herzklopfen (Palpitationen), Herzrasen
- Verschlechterung eines bestehenden Bluthochdrucks
- Veränderungen von Blutwerten, die auf Leberstörungen hinweisen
- Veränderungen von Blutwerten, die auf Nierenstörungen hinweisen
- Anämie (Veränderungen der roten Blutkörperchen, was zu Schwächegefühl und Atemnot führen kann)
- Angst, Depression, Müdigkeit, Benommenheit, kribbelndes Gefühl
- Hohe Kalium-Werte bei Blutuntersuchungen, was zu Übelkeit (Krankheitsgefühl), Schwächegefühl, Muskelschwäche oder Herzklopfen führen kann
- Gestörtes oder verschwommenes Sehen, Ohrensausen, Schmerzen oder wunde Stellen im Mund
- Verstopfung, saures Aufstoßen, Magenentzündung (Verdauungsstörungen, Magenschmerzen oder Erbrechen), Verschlechterung einer Magen- oder Darmentzündung
- Krämpfe in den Beinen
- Zunehmender juckender Hautausschlag (Nesselsucht)

**Seltene Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 von 10.000 Personen auftreten können:**

- Geschwüre (Blutungen) in Magen, Speiseröhre oder Darm oder Einrisse im Darm, die Magenschmerzen, Fieber, Übelkeit, Erbrechen oder Darmverschlüsse auslösen können, dunkler oder schwarzer Stuhl, Entzündung der Speiseröhre (kann Schluckbeschwerden verursachen), Entzündung der Bauchspeicheldrüse (kann zu Magenschmerzen führen)
- Verminderung der Zahl weißer Blutzellen (helfen dabei, den Körper vor Infektionen zu schützen) und Blutplättchen (erhöhte Gefahr von Blutungen oder Blutergüssen)
- Bewegungsstörungen
- Verwirrtheit, Veränderung der Geschmacksempfindung
- Erhöhte Lichtempfindlichkeit
- Haarausfall

**Weitere Reaktionen wurden im normalen Gebrauch des Wirkstoffs von Onsenal nach der Markteinführung berichtet. Die Häufigkeiten dieser Reaktionen sind schwer zu bestimmen, werden jedoch allgemein als sehr selten eingestuft (betreffen weniger als 1 Person von 10.000)**

- Hirnblutung mit tödlichem Ausgang
- Schwere allergische Reaktionen (einschließlich anaphylaktischem Schock mit möglicherweise tödlichem Ausgang) die zu Hautrötung, Schwellungen im Gesicht, der Lippen, im Mund, der Zunge oder im Hals, pfeifendem Atem oder Atemschwierigkeiten führen können; Schluckbeschwerden
- Magen- oder Darmblutungen (kann zu Blut im Stuhl oder Erbrechen führen), Dünn- oder Dickdarmentzündung, Übelkeit
- Schwere Hautreaktionen wie z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis und toxisch epidermale Nekrolyse (können Rötungen, Blasenbildung und Schuppung der Haut verursachen)
- Leberversagen, Leberschäden und schwere Leberentzündung (manchmal mit tödlichem Ausgang oder mit einer Lebertransplantation als Folge) mit Beschwerden wie Übelkeit (Krankheitsgefühl), Durchfall, Gelbsucht, Gelbfärbung von Haut und Augen, dunklem Urin, hellen Stühlen, hoher Blutungsbereitschaft, Juckreiz oder Schüttelfrost
- Probleme mit den Nieren (mögliches Nierenversagen, Nierenentzündung)
- Blutgerinnsel in den Blutgefäßen der Lunge. Die Symptome können plötzliche Atemnot, scharfe Schmerzen beim Atmen oder Kollaps einschließen.
- Unregelmäßiger Herzschlag
- Meningitis (Entzündung der Haut um Gehirn und Wirbelsäule)
- Halluzinationen
- Verschlechterung einer Epilepsie (möglicherweise häufigere und/oder schwerere Krampfanfälle)
- Entzündung der Blutgefäße (kann Fieber, Schmerzen oder purpurfarbene Flecken auf der Haut verursachen)
- Verstopfung einer Arterie oder Vene im Auge, mit teilweisem oder kompletten Verlust des Sehvermögens, Konjunktivitis, Augeninfektion, Augenblutung
- Verringerung der Anzahl roter und weißer Blutzellen und Blutplättchen mit Beschwerden wie Müdigkeit, verstärkter Neigung zu Blutergüssen, häufigem Nasenbluten und erhöhter Infektionsgefahr
- Brustschmerzen
- Gestörter Geruchssinn
- Verfärbung der Haut (Blutergüsse), Muskelschmerzen und -schwäche, schmerzhaftes Gelenke
- Menstruationsstörungen
- Kopfschmerzen, Hitzewallungen
- Niedrige Natriumspiegel bei Laboruntersuchungen mit Beschwerden wie Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit (Krankheitsgefühl), Muskelkrämpfen und Schwächegefühl

**In klinischen Studien, in denen Onsenal bis zu drei Jahre lang zur Verhütung spontaner Darmpolypen eingenommen wurde, wurden die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen beobachtet (die mit einem \* gekennzeichneten Nebenwirkungen waren in diesen Studien häufiger als in den Studien bei Arthritis).**

**Sehr häufige Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 von 10 Personen auftreten können:**

- Bluthochdruck\*, Durchfall\*

#### **Häufig**

- Herzprobleme: Herzinfarkt\*, Angina (Schmerzen in der Brust)
- Magenprobleme: Übelkeit, Sodbrennen, Divertikel (Ausstülpungen im Magen oder Darm, die schmerzhaft oder entzündet sein können), Erbrechen\*, Reizkolon (mit Beschwerden wie Magenschmerzen, Durchfall, Verstopfung, Blähungen)
- Nierensteine (die zu Magen- oder Rückenschmerzen oder Blut im Urin führen können), Schwierigkeiten beim Wasserlassen, erhöhter Kreatininwert (Laborwert für die Nierenfunktion)
- Atembeschwerden
- Muskelkrämpfe
- Ödeme (Flüssigkeitsansammlungen, die Schwellungen verursachen)

- Prostatavergrößerung oder -entzündung, prostataspezifisches Antigen erhöht (Laboruntersuchung)
- Unterschiedliche Infektionen
- Gewichtszunahme

### **Gelegentlich**

- Schlaganfall
- Instabile Angina (Schmerzen in der Brust), Störungen der Herzklappenfunktion, der Herzfrequenz oder der Koronararterien, vergrößertes Herz
- Tiefe Venenthrombose (Blutgerinnsel üblicherweise in den Beinen, das zu Schmerzen, Schwellungen oder Rötung der Wade oder zu Atemproblemen führen kann), Blutergüsse
- Mageninfektion (die Störungen und Geschwüre im Magen und Darm verursachen kann), Hämorrhoidalblutungen, häufiger Stuhlgang, Zahnfleischentzündung oder -bluten/Mundschleimhautentzündung
- Unterschenkelfraktur, Sehnenabriss oder -entzündung
- Gürtelrose, Infektionen der Haut, allergische Dermatitis (trockener, juckender Ausschlag)
- Mückensehen oder Einblutungen ins Auge, was zu verschwommenem oder gestörtem Sehvermögen führt, Schwindelgefühl durch Probleme im Innenohr, Sprachschwierigkeiten
- Einschlafprobleme, verstärkte nächtliche Harnausscheidung
- Fettige Knoten in der Haut oder anderswo, Ganglionzyste (harmlose Schwellung an oder im Bereich der Gelenke und Sehnen von Händen und Füßen)
- Außergewöhnliche oder starke Vaginalblutung, schmerzhafte Menstruationsbeschwerden, Schmerzen in der Brust, Zysten in den Eierstöcken, Menopause-Symptome
- Hohe Natrium- oder Hämoglobinspiegel und niedrige Hämatokrit- oder Testosteronspiegel bei Laboruntersuchungen
- Schwerhörigkeit
- Veränderungen im Blutbild

### **5. WIE IST ONSENAL AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Die Hartkapseln nicht über 30 °C lagern.

Sie dürfen die Hartkapseln nach dem auf Blister und Faltschachtel aufgedruckten Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Wenn das Verfallsdatum überschritten ist, bringen Sie Onsenal zu Ihrem Apotheker, der es ordnungsgemäß entsorgen wird.

### **6. WEITERE INFORMATIONEN**

#### **Was ONSENAL enthält**

- Der arzneilich wirksame Bestandteil ist Celecoxib.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Gelatine, Lactose-Monohydrat, Natriumdodecylsulfat, Povidon K30, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat und der Farbstoff Titandioxid (E 171).
- Die Drucktinte enthält zusätzlich Schellack, Propylenglykol und Eisenoxidhydrat x H<sub>2</sub>O (E 172).

#### **Wie ONSENAL aussieht und Inhalt der Packung**

Die Hartkapseln sind weiß, gekennzeichnet mit „7767“ und „200“ in goldener Schrift. Onsenal ist in Blister abgepackt und in Packungen mit 10 oder 60 Hartkapseln erhältlich.

## Pharmazeutischer Unternehmer

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

## Hersteller

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Heinrich-Mack-Straße 35  
89257 Illertissen  
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### Belgique/België /Belgien

Pfizer S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

### Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

### България

Pfizer HCP Corporation  
Тел.: +359 2 970 4333

### Magyarország

Pfizer Kft.  
Tel.: +36-1-488-37-00

### Česká republika

Pfizer s.r.o.  
Tel.: +420-283-004-111

### Malta

VJ Salomone Pharma Ltd.  
Tel.: +356 212201 74

### Danmark

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

### Nederland

Pfizer BV  
Tel: +31 (0)10 406 42 00

### Deutschland

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

### Norge

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

### Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel.: +372 6 405 328

### Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

### Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.  
Τηλ: +30 210 6785800

### Polska

Pfizer Polska Sp.zo.o  
Tel.:+ 48 22 335 61 00

### España

Pfizer S.A.  
Tel: +34 91 490 99 00

### Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 3440

**România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 207 28 00

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL,  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel.: + 386 1 52 11 400

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel.:+ 421 2 5941 8500

**Italia**

Pfizer Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

**Κύπρος**

Geo. Pavlides & Araouzos Ltd.  
Τηλ.:+ 357 22 818087

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550-52000

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 70 35 775

**United Kingdom**

Pfizer Limited,  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im**

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Es gibt auch Links zu anderen websites über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### Onsenal 400 mg Hartkapseln Celecoxib

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Onsenal und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Onsenal beachten?
3. Wie ist Onsenal einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Onsenal aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### 1. WAS IST ONSENAL UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Onsenal gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmer. Cyclooxygenase-2 ist ein Enzym, das an Entzündungsstellen und in abnormal wachsenden (d. h. sich krankhaft teilenden) Zellen vermehrt auftritt. Onsenal hemmt das COX-2-Enzym. Abnormal wachsende Zellen reagieren darauf empfindlich und sterben ab.

Onsenal wird bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) zur Verringerung der Zahl gastrointestinaler Polypen angewendet. FAP ist eine erbliche Erkrankung, bei der im End- und Dickdarm zahlreiche Polypen auftreten, die sich zu Darmkrebs entwickeln können. Onsenal sollte zusammen mit der üblichen Betreuung für FAP-Patienten angewendet werden, wie z. B. chirurgische Maßnahmen und endoskopische Überwachung.

#### 2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON ONSENAL BEACHTEN?

**ONSENAL darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie eine allergische Reaktion auf einen der Bestandteile von Onsenal hatten
- wenn Sie allergische Reaktionen auf eine Gruppe von Arzneimitteln hatten, die „Sulfonamide“ genannt werden; hierzu gehören auch einige Antibiotika (Bactrim und Septra, bei Anwendung zusammen mit Sulfamethoxol und Trimethoprim), die zur Behandlung von Infektionen eingesetzt werden können
- wenn Sie ein Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür oder Magen- oder Darmblutungen haben
- wenn Sie bereits einmal nach der Einnahme von Aspirin (Acetylsalicylsäure) oder anderen entzündungshemmenden Arzneimitteln Nasenschleimhautpolypen, eine stark verstopfte Nase oder eine allergische Reaktion, wie z. B. juckender Hautausschlag, Schwellungen, Atemprobleme oder pfeifenden Atem, hatten
- von Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, sie wenden eine wirksame Schwangerschaftsverhütung an
- wenn Sie stillen
- wenn Sie entzündliche Darmerkrankungen (ulzerierende Kolitis oder Morbus Crohn) haben
- wenn Sie oder schwere Lebererkrankung haben
- wenn Sie eine schwere Nierenerkrankung haben



- wenn bei Ihnen eine Herzschwäche, eine manifeste Herzkrankheit und/oder eine Durchblutungsstörung des Gehirns festgestellt wurden (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall, Schlaganfall-ähnliches Ereignis (sog. Transitorische Ischämische Attacke, TIA) oder Verengungen der Blutgefäße, die zum Herzen oder Gehirn führen)
- wenn Sie operiert wurden, um eine solche Verengung zu beseitigen oder zu umgehen
- oder wenn bei Ihnen Probleme mit der Blutzirkulation (periphere arterielle Verschlusskrankheit) auftreten bzw. aufgetreten sind oder wenn Sie an Ihren Beinarterien operiert wurden

### **Besondere Vorsicht bei der Einnahme von ONSENAL ist erforderlich**

Bei einigen Patienten muss der Arzt besonders vorsichtig sein, wenn er Onsenal verordnet. Bevor Sie mit der Einnahme von Onsenal beginnen, überzeugen Sie sich, dass Ihr Arzt Bescheid weiß...

- falls bei Ihnen Risikofaktoren für eine Herzerkrankung vorliegen, wie etwa Bluthochdruck, Diabetes mellitus, ein erhöhter Cholesterinspiegel oder wenn Sie rauchen, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob Onsenal für Sie geeignet ist
- falls Sie bereits einmal ein Geschwür oder eine Blutung im Magen-Darm-Trakt hatten
- falls Sie an einer Herz-, Leber- oder Nierenkrankheit leiden, kann Ihr behandelnder Arzt Sie in regelmäßigen Abständen untersuchen wollen
- falls Sie Flüssigkeitsansammlungen im Körper haben, wie etwa geschwollene Knöchel oder Füße
- falls Sie einen Flüssigkeitsmangel im Körper haben (Dehydratation), z. B. durch Krankheit oder Durchfall oder wenn Sie Diuretika (Wassertabletten) einnehmen
- falls Sie bereits einmal eine schwerwiegende allergische Reaktion oder eine schwerwiegende Hautreaktion auf Arzneimittel hatten
- falls Sie Acetylsalicylsäure einnehmen
- falls Sie Antikoagulanzen (Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung) einnehmen
- falls Sie bestimmte Zuckerarten nicht vertragen
- falls Sie wegen einer Infektion behandelt werden, da Onsenal Fieber, ein Zeichen für eine Infektion, überdecken kann
- falls Sie älter als 65 Jahre sind, kann Ihr behandelnder Arzt Sie in regelmäßigen Abständen untersuchen wollen

Dieses Arzneimittel kann, wie auch andere nichtsteroidale entzündungshemmende Wirkstoffe (NSAR, z. B. Ibuprofen oder Diclofenac) den Blutdruck erhöhen. Daher kann Ihr Arzt Sie auffordern Ihren Blutdruck regelmäßig zu kontrollieren.

### **Bei Einnahme von ONSENAL mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. oder vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bevor Sie mit der Einnahme von Onsenal beginnen, überzeugen Sie sich, dass Ihr Arzt Bescheid weiß, falls Sie folgende Arzneimittel einnehmen:

- ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Antagonisten (angewendet bei Bluthochdruck und Herzleistungsschwäche)
- Acetylsalicylsäure oder andere entzündungshemmende Arzneimittel
- Ciclosporin und Tacrolimus (angewendet zur Hemmung des Immunsystems, z. B. nach Transplantation)
- Dextromethorphan (angewendet als Hustenstiller in Hustenarzneimitteln)
- Diuretika (entwässernde Arzneimittel, angewendet zur Behandlung von Flüssigkeitsansammlungen)
- Fluconazol (angewendet bei Pilzinfektionen)
- Lithium (angewendet zur Behandlung von Depressionen)
- Rifampicin (angewendet zur Behandlung von bakteriellen Infektionen)
- Warfarin (angewendet zur Hemmung der Blutgerinnung) oder andere Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung
- andere Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen, Schlafstörungen, hohem Blutdruck oder unregelmäßigem Herzschlag

- Neuroleptika (angewendet bei psychischen Erkrankungen)
- Methotrexat (angewendet zur Behandlung von rheumatoider Arthritis, Psoriasis und Leukämie)
- Carbamazepin (angewendet zur Behandlung von Epilepsie/Krampfanfällen und bestimmten Schlafstörungen)
- Barbiturate (angewendet zur Behandlung von Epilepsie/Krampfanfällen und bestimmten Schmerzen oder Depressionen)

Onsenal kann zusammen mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (Aspirin) eingenommen werden. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie diese beiden Arzneimittel zusammen einnehmen.

### **Bei Einnahme von ONSENAL zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Sie können Onsenal mit oder ohne eine Mahlzeit einnehmen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Sie dürfen Onsenal nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger werden könnten.

Sie dürfen Onsenal nicht während der Stillzeit einnehmen.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Wenn Sie sich nach der Einnahme von Onsenal benommen oder schläfrig fühlen, dürfen Sie nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen, bis Sie sich wieder wohl fühlen.

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Onsenal**

Onsenal enthält Lactose (eine Zuckerart). Wenn Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie eine Unverträglichkeit gegenüber einigen Zuckern haben, halten Sie Rücksprache mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

## **3. WIE IST ONSENAL EINZUNEHMEN?**

Nehmen Sie Onsenal immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Die übliche Dosis beträgt 400 mg zweimal täglich, d. h. bitte nehmen Sie zweimal täglich 1 Hartkapsel Onsenal 400 mg.

Die empfohlene Höchstdosis pro Tag beträgt 800 mg.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Onsenal eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich zu viele Hartkapseln eingenommen haben, teilen Sie dies bitte so bald wie möglich Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

### **Wenn Sie die Einnahme von Onsenal vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um eine vergessene Einnahme auszugleichen.

## **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann Onsenal Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

**Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen wurden bei Patienten mit Arthritis beobachtet, die mit Arzneimitteln mit dem gleichen Wirkstoff wie bei Onsenal behandelt wurden.**

***Beenden Sie die Einnahme der Hartkapseln und informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt***

- wenn Sie eine allergische Reaktion, wie z. B. Rötungen, Schwellungen im Gesicht, pfeifenden Atem oder Atembeschwerden haben
- wenn Sie Herzprobleme, wie z. B. Brustschmerzen, haben
- wenn Sie ein Lebersversagen haben (mit Beschwerden wie beispielsweise Übelkeit, Durchfall, Gelbsucht (dabei sehen Ihre Haut oder das Weiße in den Augen gelb aus))
- wenn Ihre Haut Blasen bildet oder sich schält
- wenn Sie starke Bauchschmerzen haben oder Anzeichen für Blutungen im Magen oder Darm bemerken, wie z. B. schwarzen oder blutigen Stuhl, oder wenn Sie Blut erbrechen

**Häufige Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 von 100 Personen auftreten können:**

- Flüssigkeitsansammlungen im Körper, die zu geschwollenen Knöcheln, Beinen oder Händen führen können
- Harnwegsinfektionen
- Sinusitis (Entzündung, Infektion, Verstopfung oder schmerzende Nasennebenhöhlen), verstopfte oder laufende Nase, Halsschmerzen, Husten, Erkältung, erkältungsähnliche Beschwerden
- Schwindel, Schlafstörungen
- Bauchschmerzen, Durchfall, Verdauungsstörungen, Blähungen
- Hautausschlag, Juckreiz
- Muskelsteifigkeit
- Verschlimmerung bestehender Allergien

**Gelegentliche Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 von 1000 Personen auftreten können:**

- Herzleistungsschwäche, Herzklopfen (Palpitationen), Herzrasen
- Verschlechterung eines bestehenden Bluthochdrucks
- Veränderungen von Blutwerten, die auf Leberstörungen hinweisen
- Veränderungen von Blutwerten, die auf Nierenstörungen hinweisen
- Anämie (Veränderungen der roten Blutkörperchen, was zu Schwächegefühl und Atemnot führen kann)
- Angst, Depression, Müdigkeit, Benommenheit, kribbelndes Gefühl
- Hohe Kalium-Werte bei Blutuntersuchungen, was zu Übelkeit (Krankheitsgefühl), Schwächegefühl, Muskelschwäche oder Herzklopfen führen kann
- Gestörtes oder verschwommenes Sehen, Ohrensausen, Schmerzen oder wunde Stellen im Mund
- Verstopfung, saures Aufstoßen, Magenentzündung (Verdauungsstörungen, Magenschmerzen oder Erbrechen), Verschlechterung einer Magen- oder Darmentzündung
- Krämpfe in den Beinen
- Zunehmender juckender Hautausschlag (Nesselsucht)

**Seltene Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 von 10.000 Personen auftreten können:**

- Geschwüre (Blutungen) in Magen, Speiseröhre oder Darm oder Einrisse im Darm, die Magenschmerzen, Fieber, Übelkeit, Erbrechen oder Darmverschlüsse auslösen können, dunkler oder schwarzer Stuhl, Entzündung der Speiseröhre (kann Schluckbeschwerden verursachen), Entzündung der Bauchspeicheldrüse (kann zu Magenschmerzen führen)
- Verminderung der Zahl weißer Blutzellen (helfen dabei, den Körper vor Infektionen zu schützen) und Blutplättchen (erhöhte Gefahr von Blutungen oder Blutergüssen)
- Bewegungsstörungen
- Verwirrtheit, Veränderung der Geschmacksempfindung
- Erhöhte Lichtempfindlichkeit
- Haarausfall

**Weitere Reaktionen wurden im normalen Gebrauch des Wirkstoffs von Onsenal nach der Markteinführung berichtet. Die Häufigkeiten dieser Reaktionen sind schwer zu bestimmen, werden jedoch allgemein als sehr selten eingestuft (betreffen weniger als 1 Person von 10.000)**

- Hirnblutung mit tödlichem Ausgang
- Schwere allergische Reaktionen (einschließlich anaphylaktischem Schock mit möglicherweise tödlichem Ausgang) die zu Hautrötung, Schwellungen im Gesicht, der Lippen, im Mund, der Zunge oder im Hals, pfeifendem Atem oder Atemschwierigkeiten führen können; Schluckbeschwerden
- Magen- oder Darmblutungen (kann zu Blut im Stuhl oder Erbrechen führen), Dünn- oder Dickdarmentzündung, Übelkeit
- Schwere Hautreaktionen wie z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis und toxisch epidermale Nekrolyse (können Rötungen, Blasenbildung und Schuppung der Haut verursachen)
- Leberversagen, Leberschäden und schwere Leberentzündung (manchmal mit tödlichem Ausgang oder mit einer Lebertransplantation als Folge) mit Beschwerden wie Übelkeit (Krankheitsgefühl), Durchfall, Gelbsucht, Gelbfärbung von Haut und Augen, dunklem Urin, hellen Stühlen, hoher Blutungsbereitschaft, Juckreiz oder Schüttelfrost
- Probleme mit den Nieren (mögliches Nierenversagen, Nierenentzündung)
- Blutgerinnsel in den Blutgefäßen der Lunge. Die Symptome können plötzliche Atemnot, scharfe Schmerzen beim Atmen oder Kollaps einschließen.
- Unregelmäßiger Herzschlag
- Meningitis (Entzündung der Haut um Gehirn und Wirbelsäule)
- Halluzinationen
- Verschlechterung einer Epilepsie (möglicherweise häufigere und/oder schwerere Krampfanfälle)
- Entzündung der Blutgefäße (kann Fieber, Schmerzen oder purpurfarbene Flecken auf der Haut verursachen)
- Verstopfung einer Arterie oder Vene im Auge, mit teilweisem oder kompletten Verlust des Sehvermögens, Konjunktivitis, Augeninfektion, Augenblutung
- Verringerung der Anzahl roter und weißer Blutzellen und Blutplättchen mit Beschwerden wie Müdigkeit, verstärkter Neigung zu Blutergüssen, häufigem Nasenbluten und erhöhter Infektionsgefahr
- Brustschmerzen
- Gestörter Geruchssinn
- Verfärbung der Haut (Blutergüsse), Muskelschmerzen und -schwäche, schmerzhaftes Gelenke
- Menstruationsstörungen
- Kopfschmerzen, Hitzewallungen
- Niedrige Natriumspiegel bei Laboruntersuchungen mit Beschwerden wie Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit (Krankheitsgefühl), Muskelkrämpfen und Schwächegefühl

**In klinischen Studien, in denen Onsenal bis zu drei Jahre lang zur Verhütung spontaner Darmpolypen eingenommen wurde, wurden die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen beobachtet (die mit einem \* gekennzeichneten Nebenwirkungen waren in diesen Studien häufiger als in den Studien bei Arthritis).**

**Sehr häufige Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 von 10 Personen auftreten können:**

- Bluthochdruck\*, Durchfall\*

#### **Häufig**

- Herzprobleme: Herzinfarkt\*, Angina (Schmerzen in der Brust)
- Magenprobleme: Übelkeit, Sodbrennen, Divertikel (Ausstülpungen im Magen oder Darm, die schmerzhaft oder entzündet sein können), Erbrechen\*, Reizkolon (mit Beschwerden wie Magenschmerzen, Durchfall, Verstopfung, Blähungen)
- Nierensteine (die zu Magen- oder Rückenschmerzen oder Blut im Urin führen können), Schwierigkeiten beim Wasserlassen, erhöhter Kreatininwert (Laborwert für die Nierenfunktion)
- Atembeschwerden
- Muskelkrämpfe

- Ödeme (Flüssigkeitsansammlungen, die Schwellungen verursachen)
- Prostatavergrößerung oder -entzündung, prostataspezifisches Antigen erhöht (Laboruntersuchung)
- Unterschiedliche Infektionen
- Gewichtszunahme

### **Gelegentlich**

- Schlaganfall
- Instabile Angina (Schmerzen in der Brust), Störungen der Herzklappenfunktion, der Herzfrequenz oder der Koronararterien, vergrößertes Herz
- Tiefe Venenthrombose (Blutgerinnsel üblicherweise in den Beinen, das zu Schmerzen, Schwellungen oder Rötung der Wade oder zu Atemproblemen führen kann), Blutergüsse
- Mageninfektion (die Störungen und Geschwüre im Magen und Darm verursachen kann), Hämorrhoidalblutungen, häufiger Stuhlgang, Zahnfleischentzündung oder -bluten/Mundschleimhautentzündung
- Unterschenkelfraktur, Sehnenabriss oder -entzündung
- Gürtelrose, Infektionen der Haut, allergische Dermatitis (trockener, juckender Ausschlag)
- Mückensehen oder Einblutungen ins Auge, was zu verschwommenem oder gestörtem Sehvermögen führt, Schwindelgefühl durch Probleme im Innenohr, Sprachschwierigkeiten
- Einschlafprobleme, verstärkte nächtliche Harnausscheidung
- Fettige Knoten in der Haut oder anderswo, Ganglionzyste (harmlose Schwellung an oder im Bereich der Gelenke und Sehnen von Händen und Füßen)
- Außergewöhnliche oder starke Vaginalblutung, schmerzhafte Menstruationsbeschwerden, Schmerzen in der Brust, Zysten in den Eierstöcken, Menopause-Symptome
- Hohe Natrium- oder Hämoglobinspiegel und niedrige Hämatokrit- oder Testosteronspiegel bei Laboruntersuchungen
- Schwerhörigkeit
- Veränderungen im Blutbild

## **5. WIE IST ONSENAL AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Die Hartkapseln nicht über 30 °C lagern.

Sie dürfen die Hartkapseln nach dem auf Blister und Faltschachtel aufgedruckten Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Wenn das Verfallsdatum überschritten ist, bringen Sie Onsenal zu Ihrem Apotheker, der es ordnungsgemäß entsorgen wird.

## **6. WEITERE INFORMATIONEN**

### **Was ONSENAL enthält**

- Der arzneilich wirksame Bestandteil ist Celecoxib.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Gelatine, Lactose-Monohydrat, Natriumdodecylsulfat, Povidon K30, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat und der Farbstoff Titandioxid (E 171).
- Die Drucktinte enthält zusätzlich Schellack, Propylenglykol, Eisenoxidhydrat x H<sub>2</sub>O (E 172), Brillantblau FCF (E 133).

### **Wie ONSENAL aussieht und Inhalt der Packung**

Die Hartkapseln sind weiß, gekennzeichnet mit „7767“ und „400“ in grüner Schrift. Onsenal ist in Blister abgepackt und in Packungen mit 10 oder 60 Hartkapseln erhältlich.

## Pharmazeutischer Unternehmer

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

## Hersteller

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Heinrich-Mack-Straße 35  
89257 Illertissen  
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### Belgique/België /Belgien

Pfizer S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

### Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

### България

Pfizer HCP Corporation  
Тел.: +359 2 970 4333

### Magyarország

Pfizer Kft.  
Tel.: +36-1-488-37-00

### Česká republika

Pfizer s.r.o.  
Tel.: +420-283-004-111

### Malta

VJ Salomone Pharma Ltd.  
Tel.: +356-212201 74

### Danmark

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

### Nederland

Pfizer BV  
Tel: +31 (0)10 406 4301

### Deutschland

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

### Norge

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

### Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel.: +372 6 405 328

### Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

### Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.  
Τηλ: +30 210 6785800

### Polska

Pfizer Polska Sp.zo.o  
Tel.: +48 22 335 61 00

### España

Pfizer S.A.  
Tel: +34 91 490 99 00

### Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 207 28 00

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL,  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel.: + 386 1 52 11 400

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel.:+ 421 2 5941 8500

**Italia**

Pfizer Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

**Κύπρος**

Geo. Pavlides & Araouzos Ltd.  
Τηλ.:+ 357 22 818087

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550-52000

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 70 35 775

**United Kingdom**

Pfizer Limited,  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im**

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Es gibt auch Links zu anderen websites über seltene Erkrankungen und Behandlungen.