

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Celecoxib Denk 100 mg, capsules, hard

Celecoxib Denk 200 mg, capsules, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 100 mg celecoxib.

Elke capsule bevat 200 mg celecoxib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard.

100 mg: Harde capsule met witte opake huls en witte opake dop.

Bedrukt met "APO C100" in blauwe inkt.

200 mg: Harde capsule met witte opake huls en witte opake dop.

Bedrukt met "APO C200" in gele inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Celecoxib is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van artrose, reumatoïde artritis en spondylitis ankylopoetica bij volwassenen.

De beslissing om een selectieve COX-2-remmer voor te schrijven dient te zijn gebaseerd op een beoordeling van het totale risico voor de individuele patiënt (zie rubriek 4.3, 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Aangezien de cardiovasculaire risico's van celecoxib kunnen toenemen met dosis en duur van de blootstelling, dienen de kortst mogelijke duur en de laagste werkzame dagelijkse dosis te worden gebruikt. De behoefte van de patiënt aan symptomatische verlichting en zijn respons op behandeling dienen periodiek opnieuw te worden geëvalueerd, met name bij patiënten met osteoartritis (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.8 en 5.1).

Osteoarthritis: De gebruikelijke aanbevolen dagelijkse dosis is 200 mg eenmaal daags of in twee verdeelde doses in te nemen. Bij sommige patiënten met onvoldoende verlichting van symptomen, kan een verhoogde dosering van tweemaal daags 200 mg de werkzaamheid verhogen. Bij het uitblijven van een toename van het therapeutische voordeel na twee weken dienen andere therapeutische opties te worden overwogen.

Reumatoïde artritis: De aanbevolen aanvangsdosis is 200 mg in te nemen in twee verdeelde doses. De dosis kan, indien nodig, later worden verhoogd tot tweemaal daags 200 mg. Bij het uitblijven van een toename van het therapeutische voordeel na twee weken dienen andere therapeutische opties te worden overwogen.

Spondylitis ankylopoetica: De aanbevolen dagelijkse dosis is eenmaal daags 200 mg of in twee verdeelde doses in te nemen. Bij een paar patiënten met onvoldoende verlichting van symptomen, kan een verhoogde dosis van eenmaal daags 400 mg of in twee verdeelde doses de werkzaamheid verhogen. Bij het uitblijven van een toename van het therapeutische voordeel na twee weken dienen andere therapeutische opties te worden overwogen.

De aanbevolen maximale dagelijkse dosis is 400 mg voor alle indicaties.

Ouderen: (>65 jaar) Zoals bij jongere volwassenen, dient aanvankelijk 200 mg per dag te worden gebruikt. De dosis kan, indien nodig, later worden verhoogd tot tweemaal daags 200 mg. Men dient met name voorzichtig te zijn bij ouderen met een lichaamsgewicht van minder dan 50 kg. (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatische patiënten Celecoxib is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen.

Langzame CYP2C9-metaboliseerders Patiënten van wie bekend is of van wie verwacht wordt dat ze langzame CYP2C9-metaboliseerders zijn, gebaseerd op genotypering of voorgeschiedenis van/ervaring met andere CYP2C9-substraten, dienen celecoxib met voorzichtigheid toegediend te krijgen aangezien het risico van dosisafhankelijke bijwerkingen is verhoogd. Overweeg het reduceren van de dosering tot de helft van de laagst aanbevolen dosering (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis: Bij patiënten met vastgestelde matige leverfunctiestoornis met een serumalbumine van 25-35 g/l dient behandeling gestart te worden op de helft van de aanbevolen dosis. Ervaring met dergelijke patiënten is beperkt tot patiënten met cirrose (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Nierfunctiestoornis: Ervaring met celecoxib bij patiënten met milde of matige nierfunctiestoornis is beperkt, daarom dient men voorzichtig te zijn met de behandeling van dergelijke patiënten. (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Oraal gebruik

Celecoxib kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Voor patiënten die moeite hebben met het doorslikken van capsules, kan de inhoud van een capsule celecoxib worden toegevoegd aan appelmoes, rijstepap, yoghurt of geprakte banaan. Hiertoe dient de volledige inhoud van de capsule zorgvuldig te worden gelegeerd op een afgestreken

theelepel appelmoes, rijstepap, yoghurt of geprakte banaan die gekoeld of op kamertemperatuur is en dient meteen te worden ingenomen met 240 ml water. De op appelmoes, rijstepap of yoghurt gestrooide inhoud van de capsule blijft gekoeld (2-8°C) maximaal 6 uur stabiel. De op geprakte banaan gestrooide inhoud van de capsule mag niet gekoeld worden bewaard en dient meteen te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1).
- Bekende overgevoeligheid voor sulfonamiden.
- Actief ulcus pepticum of gastro-intestinale (GI) bloeding.
- Patiënten bij wie astma, acute rinitis, neuspoliepen, angioneurotisch oedeem, urticaria of andere allergieachtige reacties zijn opgetreden na het innemen van acetylsalicylzuur of NSAID's inclusief COX-2 (cyclo-oxygenase-2)-remmers.
- Bij zwangerschap en bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen tenzij een effectieve anticonceptiemethode wordt gebruikt (Zie rubriek 4.6). Van celecoxib is aangetoond dat het misvormingen veroorzaakt bij de twee bestudeerde diersoorten (Zie rubriek 4.6 en 5.3). De mogelijkheid van risico bij mensen tijdens zwangerschap is niet bekend, maar kan niet worden uitgesloten.
- Borstvoeding (Zie rubriek 4.6 en 5.3).
- Ernstige leverfunctiestoornis (serumalbumine <25 g/l of Child-Pugh score ≥10).
- Patiënten met geschatte creatinineklaring <30 ml/min.
- Inflammatoire darmziekte.
- Congestief hartfalen (NYHA II-IV).
- Vastgestelde ischemische hartziekte, perifere arteriële ziekte en/of cerebrovasculaire ziekte.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gastro-intestinale (GI) effecten

Complicaties in het bovenste deel van het maagdarmkanaal [perforaties, ulcera of bloedingen (PUB's)], waarvan sommige resulteerden in een fatale afloop, zijn voorgekomen bij patiënten die werden behandeld met celecoxib. Voorzichtigheid is geboden bij behandeling van patiënten die het meeste risico lopen op het ontwikkelen van een gastro-intestinale complicatie met NSAID's; ouderen, patiënten die tegelijk een ander NSAID of acetylsalicylzuur gebruiken, patiënten die glucocorticoïden gebruiken, patiënten die alcohol gebruiken of patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen, zoals ulcera en gastro-intestinale bloedingen

Bovendien is er extra risico van gastro-intestinale bijwerkingen voor celecoxib-(gastro-intestinale ulceratie of andere gastro-intestinale complicaties), wanneer celecoxib gelijktijdig wordt ingenomen met acetylsalicylzuur (zelfs in lage doses).

Een significant verschil in gastro-intestinale veiligheid tussen selectieve COX-2-remmers + acetylsalicylzuur versus NSAID's + acetylsalicylzuur is niet aangetoond in klinische langetermijnonderzoeken (zie rubriek 5.1).

Gelijktijdig gebruik van NSAID's

Het gelijktijdige gebruik van celecoxib en een niet-aspirine NSAID dient te worden vermeden.

Cardiovasculaire effecten

Verhoogd aantal ernstige cardiovasculaire incidenten, voornamelijk myocardinfarct, is opgemerkt bij een placebo-gecontroleerd langetermijnonderzoek bij proefpersonen met sporadische adenomateuze poliepen die werden behandeld met celecoxib in doses van tweemaal daags 200 mg en tweemaal daags 400 mg in vergelijking met placebo (zie rubriek 5.1).

Daar de cardiovasculaire risico's van celecoxib kunnen toenemen met dosis en duur van de blootstelling, dienen de kortst mogelijke duur en de laagste werkzame dagelijkse dosis te worden gebruikt. De behoefte van de patiënt aan symptomatische verlichting en zijn respons op behandeling dienen periodiek opnieuw te worden geëvalueerd, met name bij patiënten met osteoarthritis (zie rubrieken 4.2, 4.3, 4.8 en 5.1).

Patiënten met significante risicofactoren voor cardiovasculaire incidenten (bijvoorbeeld hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken) dienen alleen na zorgvuldige overweging te worden behandeld met celecoxib (zie rubriek 5.1)

Door hun gebrek aan effecten op bloedplaatjesaggregatie zijn selectieve COX-2-remmers geen vervanging voor acetylsalicylzuur voor profylaxe van cardiovasculaire trombo-embolische ziekten. Daarom dienen behandelingen met aggregatieremmers niet te worden gestopt (zie rubriek 5.1).

Vochtretentie en oedeem

Zoals bij andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij prostaglandinesynthese remmen zijn vochtretentie en oedeem opgemerkt bij patiënten die celecoxib gebruiken. Daarom dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van celecoxib bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen, linker ventriculaire disfunctie of hypertensie en bij patiënten met reeds bestaand oedeem ten gevolge van andere oorzaken, daar remming van prostaglandine kan resulteren in verslechtering van de nierfunctie en vochtretentie. Men dient ook voorzichtig te zijn bij patiënten die worden behandeld met diuretica of op andere wijze risico op hypovolemie lopen.

Hypertensie

Zoals bij alle NSAID's, kan celecoxib leiden tot het begin van nieuwe hypertensie of verslechtering van reeds bestaande hypertensie, die elk kan bijdragen aan de verhoogde incidentie van cardiovasculaire incidenten. Daarom dient de bloeddruk nauwlettend te worden gecontroleerd tijdens de aanvang van de behandeling met celecoxib en gedurende de loop van de behandeling.

Lever- en niereffecten

Verminderde nier- of leverfunctie en met name hartdisfunctie komen vaker voor bij ouderen en daarom dienen deze patiënten onder gepast medisch toezicht te worden gehouden.

NSAID's, waaronder celecoxib, kunnen renale toxiciteit veroorzaken. In klinisch onderzoek waren de renale effecten van celecoxib gelijk aan die van de NSAID's die in de studie als comparator werden toegepast. Patiënten die het grootste risico lopen op renale toxiciteit zijn patiënten met een verminderde nierfunctie, hartfalen, leverfunctiestoornis, patiënten die diuretica,

ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten gebruiken en ouderen (zie rubriek 4.5). Deze patiënten dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met celecoxib.

Sommige gevallen met ernstige leverreacties, inclusief hepatitis fulminans (sommige met fatale afloop), levernecrose en leverfalen (sommige met fatale afloop of waarvoor levertransplantatie nodig is), zijn gemeld met celecoxib. Onder de gevallen waarbij een begintijdstip werd vermeld ontwikkelden de meeste gevallen van ernstige leverbijwerkingen zich binnen één maand na aanvang van de behandeling met celecoxib (zie rubriek 4.8).

Wanneer de toestand van patiënten in een van de hierboven beschreven orgaansysteemfuncties verslechtert, dienen passende maatregelen te worden genomen en stoppen met de behandeling met celecoxib te worden overwogen.

CYP2D6-inhibitie

Celecoxib remt CYP2D6. Hoewel het geen sterke remmer van dit enzym is, kan een dosisverlaging nodig zijn voor individueel dosisgetitreerde geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2D6 (zie rubriek 4.5).

Zwakke CYP2C9-metaboliseerders

Men dient patiënten van wie bekend is dat zij slechte CYP2C9-metaboliseerders zijn voorzichtig te behandelen (zie rubriek 5.2).

Huidreacties en systemische overgevoeligheidsreacties

Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, inclusief exfoliatieve dermatitis, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse, zijn zeer zelden gemeld in verband met het gebruik van celecoxib (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken vroeg in de loop van de behandeling het meeste risico te lopen op deze reacties: het begin van de reactie treedt in de meeste gevallen op in de eerste maand van de behandeling. Ernstige overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylaxie, angioneurotisch oedeem en geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) of overgevoeligheidssyndroom) zijn gemeld bij patiënten die celecoxib ontvangen (zie rubriek 4.8). Patiënten met een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamiden of ongeacht welke geneesmiddelallergie lopen mogelijk een groter risico op ernstige huidreacties of overgevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.3). Bij het eerste verschijnen van huiduitslag, mucosalaesies of enig ander teken van overgevoeligheid dient gestopt te worden met celecoxib.

Algemeen

Celecoxib kan koorts en andere ontstekingsverschijnselen maskeren.

Gebruik in combinatie met orale anticoagulantia

Bij patiënten die tegelijkertijd werden behandeld met warfarine zijn ernstige bloedingen opgetreden, waarvan sommige met fatale afloop. Bij gelijktijdige behandeling is een verlengde protrombinetijd (INR) gemeld. Daarom dient deze nauwlettend gecontroleerd te worden bij patiënten die warfarine en andere coumarinederivaten gebruiken, in het bijzonder bij het instellen van de behandeling met celecoxib of na wijziging van de celecoxibdosis (zie rubriek 4.5). Het gebruik van anticoagulantia in combinatie met NSAID's kan het risico op bloedingen verhogen. Voorzichtigheid is geboden, wanneer celecoxib wordt gecombineerd met warfarine of andere orale anticoagulantia, waaronder nieuwe anticoagulantia (bijvoorbeeld apixaban, dabigatran en rivaroxaban).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Anticoagulantia

Anticoagulansactiviteit dient met name gedurende de eerste dagen na initiëring of verandering van de celecoxib-dosis te worden gecontroleerd bij patiënten die warfarine of andere anticoagulantia ontvangen daar deze patiënten een verhoogd risico op bloedingscomplicaties hebben. Daarom dienen patiënten die orale coagulantia ontvangen nauwlettend te worden gecontroleerd op hun protrombinetijd INR, met name gedurende de eerste paar dagen nadat de behandeling met celecoxib is geïnitieerd of de celecoxib-dosis is veranderd (zie rubriek 4.4). Er zijn bloedingen in verband met verhogingen in protrombinetijd vermeld, voornamelijk bij ouderen, bij patiënten die celecoxib gelijktijdig met warfarine ontvangen, sommige ervan met fatale afloop.

Antihypertensiva

NSAID's kunnen de werking van antihypertensiva, waaronder ACE-remmers, angiotensine-II receptorantagonisten, diuretica en bètablokkers, verminderen. Zoals voor NSAID's, zou het risico op acute nierinsufficiëntie, die meestal reversibel is, toegenomen kunnen zijn bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bijv. gedehydrateerde patiënten, patiënten die diuretica gebruiken of oudere patiënten) wanneer ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten en/of diuretica worden gecombineerd met NSAID's, met inbegrip van celecoxib (zie rubriek 4.4). De combinatie dient daarom met voorzichtigheid te worden toegediend, vooral bij ouderen. Patiënten dienen adequaat gehydrateerd te worden en men dient controle van de nierfunctie na het opstarten van de combinatietherapie en regelmatig daarna, in overweging te nemen.

In een 28 dagen durend klinisch onderzoek bij patiënten met lisinopril-gecontroleerde Fase I en II hypertensie, resulteerde tweemaal daagse toediening van celecoxib 200 mg niet in klinisch significante verhogingen, in vergelijking met behandeling met placebo, in gemiddelde dagelijkse systolische of diastolische bloeddruk zoals bepaald met behulp van 24-uurs ambulante bloeddrukmeting. Onder de patiënten die werden behandeld met tweemaal daags celecoxib 200 mg, werd 48 % gezien als geen respons vertonend op lisinopril tijdens het laatste bezoek aan de kliniek (gedefinieerd als hetzij manchet diastolische bloeddruk >90 mmHg of manchet diastolische bloeddruk verhoogd >10 % in vergelijking met basislijn), in vergelijking met 27 % van de patiënten die werden behandeld met placebo; dit verschil was statistisch significant.

Ciclosporine en tacrolimus

Van gelijktijdige toediening van NSAID's en ciclosporine of tacrolimus kan het nefrotoxische effect van ciclosporine en tacrolimus verhogen. De nierfunctie dient te worden gecontroleerd wanneer celecoxib en een van deze geneesmiddelen worden gecombineerd.

Acetylsalicylzuur

Celecoxib kan worden gebruikt met acetylsalicylzuur in lage dosering maar is geen substituut voor acetylsalicylzuur voor cardiovasculaire profylaxe. In de ingediende onderzoeken, zoals bij andere NSAID's, werd een verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of andere gastro-

intestinale complicaties in vergelijking met het gebruik van alleen celecoxib aangetoond voor gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur in lage dosering (zie rubriek 5.1).

Farmacokinetische interacties

Effecten van celecoxib op andere geneesmiddelen

CYP2D6-inhibitie

Celecoxib is een remmer van CYP2D6. De plasmaconcentraties van geneesmiddelen die substraat voor dit enzym zijn, zouden bij gelijktijdig gebruik van celecoxib verhoogd kunnen zijn. Voorbeelden van geneesmiddelen die substraat voor dit enzym zijn, zijn o.a. antidepressiva (tricyclische en SSRIs), neuroleptica, anti-aritmica enz. Het is mogelijk dat de dosering van CYP2D6-substraten waarvan de dosis individueel getitreerd wordt, verlaagd dient te worden, wanneer behandeling met celecoxib wordt gestart, of verhoogd dient te worden, wanneer behandeling met celecoxib wordt gestaakt.

Gelijktijdig gebruik van 200 mg celecoxib tweemaal daags resulteerde in 2,6 en 1,5 maal zo hoge plasmaconcentraties van respectievelijk dextromethorfan en metoprolol (CYP2D6-substraten). Deze verhogingen worden veroorzaakt doordat celecoxib het metabolisme van het CYP2D6 substraat remt.

CYP2C19-inhibitie

In vitro onderzoeken hebben enig potentieel voor celecoxib voor het remmen van CYP2C19 gekatalyseerd metabolisme aangetoond. De klinische significantie van deze *in vitro* bevinding is niet bekend. Voorbeelden van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C19 zijn diazepam, citalopram en imipramine.

Methotrexaat

Bij patiënten met reumatoïde artritis toonde celecoxib geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek (plasma dan wel renale klaring) van methotrexaat (in reumatologische dosering). Wanneer de twee geneesmiddelen echter worden gecombineerd, dient controle op methotrexaat gerelateerde toxiciteit te worden overwogen.

Lithium

Een dosering van celecoxib 200 mg tweemaal daags in combinatie met lithium 450 mg tweemaal daags in gezonde vrijwilligers resulteerde in gemiddeld 16% toename van de C_{max} en 18% toename van de AUC van lithium. Patiënten die met lithium worden behandeld dienen daarom nauwkeurig gevolgd te worden wanneer een behandeling met celecoxib wordt gestart of beëindigd.

Orale anticonceptiva

In een interactie studie had celecoxib geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van orale anticonceptiva (1 mg norethisteron/35 microgram ethinylestradiol).

Glibenclamide/tolbutamide

Celecoxib heeft geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van tolbutamide (CYP2C9- substraat) of glibenclamide.

Effecten van andere geneesmiddelen op celecoxib

Zwakke CYP2C9-metaboliseerders

Bij personen die slechte CYP2C9-metaboliseerders zijn en een verhoogde systemische blootstelling aan celecoxib vertonen, zou gelijktijdige behandeling met CYP2C9-remmers kunnen resulteren in verdere verhogingen in blootstelling aan celecoxib. Dergelijke combinaties dienen te worden vermeden bij personen waarvan bekend is dat zij slechte CYP2C9-metaboliseerders zijn (zie rubriek 4.2 en 5.2).

CYP2C9-remmers en -inductoren

Daar celecoxib voornamelijk wordt gemetaboliseerd door CYP2C9 dient het bij patiënten die fluconazol ontvangen te worden gebruikt op de helft van de aanbevolen dosis. Gelijktijdig gebruik van een enkele dosis van 200 mg celecoxib en eenmaal daags 200 mg fluconazol, een sterke CYP2C9-remmer, resulteerde in een gemiddelde verhoging van C_{\max} van 60 % en in AUC van 130 % voor celecoxib. Gelijktijdig gebruik van inductoren van CYP2C9 zoals rifampicine, carbamazepine en barbituraten kan plasmaconcentraties van celecoxib verminderen.

Ketoconazol en antacida

Er is geen effect van ketoconazol of antacida op de farmacokinetiek van celecoxib waargenomen.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

In dierexperimenteel onderzoek in ratten en konijnen zijn ontwikkelingsstoornissen, waaronder aangeboren afwijkingen, waargenomen (zie rubrieken 4.3 en 5.3). Het remmen van de prostaglandinesynthese kan de zwangerschap negatief beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologische onderzoeken duiden op een verhoogd risico van spontane abortus na gebruik van geneesmiddelen die de prostaglandinesynthese remmen in een vroeg stadium van de zwangerschap. De mogelijkheid van risico bij mensen tijdens zwangerschap is niet bekend, maar kan niet worden uitgesloten. Celecoxib kan tijdens het laatste trimester, net als bij andere geneesmiddelen die prostaglandinesynthese remmen, uteriene inertia en premature sluiting van de ductus arteriosus veroorzaken. Celecoxib is gecontra-indiceerd bij zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Wanneer een vrouw tijdens de behandeling zwanger wordt, dient gestopt te worden met celecoxib.

Borstvoeding

Celecoxib wordt in de melk van zogende ratten uitgescheiden in concentraties die overeenkomen met die in plasma. Toediening van celecoxib aan een beperkt aantal vrouwen die borstvoeding geven heeft een zeer lage overdracht van celecoxib in moedermelk aangetoond. Vrouwen die celecoxib nemen dienen geen borstvoeding te geven.

Vruchtbaarheid

Op basis van het werkingsmechanisme kan het gebruik van NSAID's, inclusief celecoxib, het scheuren van ovariumfollikels vertragen of verhinderen. Dit werd bij een aantal vrouwen in verband gebracht met reversibele onvruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten die duizeligheid, evenwichtsstoornissen of slaperigheid ervaren terwijl zij celecoxib innemen dienen geen voertuig te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden per systeem/orgaanklasse vermeld en gerangschikt per frequentie in **Tabel 1**. De gegevens zijn afkomstig uit de volgende bronnen:

- Bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten met osteoarthritis en patiënten met reumatoïde arthritis met incidentiepercentages van meer dan 0,01 % en meer dan die, die werden gerapporteerd voor placebo tijdens 12 placebo- en/of actief-gecontroleerde klinische trials met een duur van maximaal 12 weken op dagelijkse celecoxib-doses van 100 mg tot maximaal 800 mg. In aanvullende onderzoeken waarbij niet-selectieve NSAID-comparators werden gebruikt zijn ongeveer 7400 patiënten met arthritis behandeld met celecoxib met dagelijkse doses van maximaal 800 mg, inclusief ongeveer 2300 patiënten die gedurende 1 jaar of langer werden behandeld. De in deze aanvullende onderzoeken met celecoxib waargenomen bijwerkingen kwamen overeen met de bijwerkingen bij de in **Tabel 1** vermelde patiënten met osteoarthritis en reumatoïde arthritis.
- Bijwerkingen die werden vermeld met incidentiepercentages die hoger waren dan bij placebo voor proefpersonen die werden behandeld met celecoxib 400 mg dagelijks in langlopende trials over de preventie van poliepen met een duur van maximaal 3 jaar (de Adenoma-preventie met Celecoxib (APC) en Preventie van colorectale sporadische adenomateuze poliepen (PreSAP) trials; zie rubriek 5.1, Farmacodynamische eigenschappen: Cardiovasculaire veiligheid – Langetermijnonderzoeken waarbij patiënten met sporadische adenomateuze poliepen waren betrokken).
- Bijwerkingen uit post-marketing surveillance als spontaan gerapporteerd tijdens een periode waarin naar schatting >70 miljoen patiënten werden behandeld met celecoxib (verschillende doses, duur en indicaties). Hoewel deze vanuit post-marketingrapporten werden geïdentificeerd als bijwerkingen, werden trial-gegevens geraadpleegd voor het bepalen van de frequentie. Frequenties zijn gebaseerd op een cumulatieve meta-analyse met pooling van trials die blootstelling bij 38102 patiënten weergeven.

Tabel 1. Bijwerkingen in klinische trials en surveillance-ervaring met celecoxib (MedDRA voorkeurstermen)^{1,2}

Systeem/orgaanklasse	Frequentie van bijwerkingen					
	Zeerv vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeerv zelden (<1/10.000)	Frequentie niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Sinusitis, bovenste luchtweginfectie, faryngitis, urineweginfectie				
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Anemie	Leukopenie, trombocytopenie	Pancytopenie ⁴	
Immuunsysteem aandoeningen		Overgevoeligheid			Anafylactische shock ⁴ , anafylactische reactie ⁴	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hyperkaliëmie			
Psychische stoornissen		Slapeloosheid	Angst, depressie, vermoeidheid	Verwardheid, hallucinaties ⁴		
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid, hypertonie, hoofdpijn ⁴	Herseninfarct ¹ , paresthesie, somnolentie	Ataxie, dysgeusie	Intracraniale hemorrhagie (inclusief fatale intracraniale hemorrhagie) ⁴ , aseptische meningitis ⁴ , epilepsie (inclusief verergerde epilepsie) ⁴ , ageusie ⁴ , anosmie ⁴	
Oogaandoeningen			Wazig zien, conjunctivitis ⁴	Oogbloeding ⁴	Retinale arteriële occlusie ⁴ , retinale veneuze occlusie ⁴	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Tinnitus, hypoacusis ¹			
Hartaandoeningen		Myocardinfarct ¹	Hartfalen, palpitaties, tachycardie	Aritmie ⁴		

Systeem/orgaanklasse	Frequentie van bijwerkingen					
	Zeerv vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeerv zelden (<1/10.000)	Frequentie niet bekend
Bloedvataandoeningen	Hypertensie ¹ (inclusief verergerde hypertensie)			Longembolie ⁴ , blozen ⁴	Vasculitis ⁴	
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaaandoeningen		Rinitis, hoesten, dyspneu ¹	Bronchospasme ⁴	Pneumonitis ⁴		
Maagdarmstelselaandoeningen		Misselijkheid ⁴ , buikpijn, diarree, dyspepsie, flatulentie, braken ¹ , dysfagie ¹	Constipatie, gastritis, stomatitis, maagdarmonsteking (inclusief verergering van maagdarmonsteking), eructatie	Gastro-intestinale bloeding ⁴ , duodenum-, maag-, slokdarm-, darm- en dikke darmulceratie; intestinale perforatie; oesofagitis, melaena; pancreatitis; colitis ⁴		
Lever- en galaandoeningen			Abnormale leverfunctie, verhoogde leverenzymen (inclusief verhoogde SGOT en SGPT)	Hepatitis ⁴	Leverfalen ⁴ (soms fataal of waarvoor levertransplantatie nodig is), fulminante hepatitis ⁴ (sommige met fatale afloop), levernecrose ⁴ , cholestase ⁴ , cholestatische hepatitis ⁴ , geelzucht ⁴	

Systeem/orgaan klasse	Frequentie van bijwerkingen					
	Ze er vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Ze er zelden (<1/10.000)	Frequentie niet bekend
Huid- en onderhuidaand oeningen		Rash, pruritus (omvat gegeneraliseerde pruritus)	Urticaria, ecchymose ⁴	Angio- oedeem ⁴ , alopecia, fotosensibiliteit	Exfoliatieve dermatitis ⁴ , erythema multiforme ⁴ , syndroom van Stevens- Johnson ⁴ , toxische epidermale necrolyse ⁴ , reactie op geneesmiddel met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) ⁴ , acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) ⁴ , bulleuze dermatitis ⁴	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Artralgie ⁴	Spiertrekkingen (kramp in benen)		Myositis ⁴	
Nier- en urine­wegaandoeningen			Verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloedureum	Acuut nierfalen ⁴ , hypopatriëmie ⁴	Tubulointerstitiële nefritis ⁴ , nefrotisch syndroom ⁴ , glomerulonefritis minimale laesie ⁴	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Menstruele stoornis ⁴		Vrouwelijke onvruchtbaarheid (vermindering vrouwelijke vruchtbaarheid) ³

Systeem/orgaan klasse	Frequentie van bijwerkingen					
	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Frequentie niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaa tsstoornissen		Influenza- achtige ziekte, perifeer oedeem/v ochtretenti e	Gezichtsode em, pijn op de borst ⁴			
Letsels, intoxicaties en verrichtingenco mplicaties		Letsel (accidente el letsel)				

¹ Bijwerkingen die zijn opgetreden in trials over de preventie van poliepen, die proefpersonen vertegenwoordigen die werden behandeld met celecoxib 400 mg per dag in 2 klinische trials met een duur van maximaal 3 jaar (de APC- en PreSAP-trials). De hierboven vermelde bijwerkingen voor de trials over de preventie van poliepen zijn alleen die, die al eerder bekend waren uit de post-marketing surveillancerivaring of vaker zijn opgetreden dan in de artritistrialen.

² Bovendien kwamen de volgende *voorheen onbekende* bijwerkingen voor in trials over de preventie van poliepen, die proefpersonen vertegenwoordigen die werden behandeld met celecoxib 400 mg per dag in 2 klinische trials met een duur van maximaal 3 jaar (de APC- en PreSAP-trials):

Vaak: angina pectoris, prikkelbare darmsyndroom, nefrolithiase, verhoogde creatinine in het bloed, benigne prostaathyperplasie, gewichtstoename. **Soms:** helicobacterinfectie, herpes zoster, erysipelas, bronchopneumonie, labyrinthitis, tandvleesontsteking, lipoom, glasvochttroebelingen, oogbloeding, diep-veneuze trombose, dysfonie, bloedende hemorroïden, frequente defecatie, mondulceratie, allergische dermatitis, ganglion, nocturie, vaginale bloeding, gevoelige borsten, fractuur in de onderste ledematen, verhoogde natriumconcentratie in bloed.

³ Vrouwen die van plan zijn zwanger te worden zijn uitgesloten van alle trials, daarom was het raadplegen van de trialdatabase voor de frequentie van deze bijwerking niet redelijk.

⁴ Frequenties zijn gebaseerd op cumulatieve meta-analyse met pooling van trials die blootstelling bij 38102 patiënten weergeven.

In de definitieve gegevens (beoordeeld) uit de APC- en PreSAP-trials bij patiënten die werden behandeld met celecoxib 400 mg per dag gedurende maximaal 3 jaar (gepoolde gegevens uit beide trials; zie rubriek 5.1 voor resultaten uit individuele trials), was de toename ten opzichte van placebo voor myocardinfarct 7,6 incidenten per 1000 patiënten (soms) en was er geen toename voor beroerte (types niet gedifferentieerd) ten opzichte van placebo.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er is geen klinische ervaring met overdosering. Enkele doses tot maximaal 1200 mg en meerdere doses tot maximaal 1200 mg tweemaal daags zijn gedurende negen dagen zonder klinisch significante bijwerkingen toegediend aan gezonde proefpersonen. In het geval van een

vermoedelijke overdosering dient passende ondersteunende medische zorg te worden verleend bijvoorbeeld door het verwijderen van de maaginhoud, klinische supervisie en, indien nodig, de instelling van symptomatische behandeling. In verband met de hoge proteïnebinding is dialyse waarschijnlijk geen efficiënte methode voor het verwijderen van het geneesmiddel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Niet-steroïde anti-inflammatoire en antireumatische geneesmiddelen, NSAID's, Coxibs.

ATC-code: M01AH01.

Werkingsmechanisme

Celecoxib is een orale, selectieve, cyclo-oxygenase-2 (COX-2)-remmer binnen het klinische dosisbereik (200-400 mg per dag). Bij gezonde vrijwilligers werd geen statistisch significante remming van COX-1 (beoordeeld als *ex vivo*-remming van de vorming van tromboxaan B₂ [TxB₂]) waargenomen.

Farmacodynamische effecten

Cyclo-oxygenase is verantwoordelijk voor het genereren van prostaglandinen. Er zijn twee isoformen, COX-1 en COX-2 geïdentificeerd. COX-2 is de isoform van het enzym waarvan is aangetoond dat het wordt geïnduceerd door pro-inflammatoire stimuli en dat naar men veronderstelt primair verantwoordelijk is voor de synthese van prostanoiden mediators van pijn, ontsteking en koorts. COX-2 is ook betrokken bij ovulatie, implantatie en sluiting van de ductus arteriosus, regulering van de nierfunctie en functies van het centrale zenuwstelsel (koortsinductie, pijnperceptie en cognitieve functie). Het kan ook een rol spelen bij genezing van zweren. COX-2 is geïdentificeerd in weefsel rond maagzweren bij de mens maar de relevantie ervan bij de genezing van zweren is niet vastgesteld.

Het verschil in antitrombocytactiviteit tussen sommige COX-1 remmende NSAID's en COX-2-selectieve remmers kan van klinisch belang zijn bij patiënten met risico op trombo-embolische reacties. COX-2-selectieve remmers reduceren de vorming van systemische (en daarom mogelijk endotheliale) prostacycline zonder invloed op het tromboxaan van trombocyten.

Celecoxib is een diaryl-gesubstitueerd pyrazool, chemisch overeenkomend met andere niet-arylamine sulfonamiden (bijvoorbeeld thiaziden, furosemide) maar het verschilt van arylamine sulfonamiden (bijvoorbeeld sulfamethoxazol en andere sulfonamide-antibiotica).

Een dosis-afhankelijk effect op de vorming van TxB₂ is waargenomen na hoge doses celecoxib. Bij gezonde proefpersonen had, in kleine onderzoeken naar meerdere doses met tweemaal daags 600 mg (drie keer de hoogste aanbevolen dosis), celecoxib echter geen effect op trombocytenucleaggregatie en bloedingstijd in vergelijking met placebo.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn diverse klinische onderzoeken uitgevoerd die de werkzaamheid en veiligheid bij osteoarthritis, reumatoïde artritis en spondylitis ankylopoetica bevestigen. Celecoxib werd

geëvalueerd voor de behandeling van de ontsteking en pijn van osteoartrose van de knie en heup bij ongeveer 4200 patiënten in placebo- en actief gecontroleerde trials met een duur van maximaal 12 weken. Het werd ook geëvalueerd voor de behandeling van de ontsteking en pijn van reumatoïde artritis bij ongeveer 2100 patiënten in placebo- en actief gecontroleerde trials met een duur van maximaal 24 weken. Celecoxib in dagelijkse doses van 200 mg – 400 mg bood binnen 24 uur na dosering pijnverlichting. Celecoxib werd voor de symptomatische behandeling van spondylitis ankylopoetica bij 896 patiënten in placebo- en actief gecontroleerde trials die maximaal 12 weken duurden geëvalueerd. Celecoxib in doses van tweemaal daags 100 mg, eenmaal daags 200 mg, tweemaal daags 200 mg en eenmaal daags 400 mg toonde in deze onderzoeken significante verbetering in pijn, globale ziekte-activiteit en functioneren bij spondylitis ankylopoetica.

Er zijn vijf gerandomiseerde dubbelblinde gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd inclusief geplande endoscopie van het bovenste deel van het maagdarmkanaal bij ongeveer 4500 patiënten die vrij waren van aanvankelijke ulceratie (celecoxib-doses vanaf tweemaal daags 50 mg-400 mg). In de twaalf weken durende endoscopie-onderzoeken werd celecoxib (100-800 mg per dag) in verband gebracht met een significant lager risico van gastroduodenale zweren in vergelijking met naproxen (1000 mg per dag) en ibuprofen (2400 mg per dag). De gegevens waren inconsistent in vergelijking met diclofenac (150 mg per dag). In twee van de 12 weken durende onderzoeken verschilde het percentage van patiënten met endoscopische gastroduodenale ulceratie niet aanzienlijk tussen placebo en tweemaal daags celecoxib 200 mg en tweemaal daags 400 mg.

In een prospectief langdurig veiligheidsresultaatonderzoek (6 tot 15 maanden durend, CLASS-onderzoek) ontvingen 5800 OA- en 2200 RA-patiënten tweemaal daags celecoxib 400 mg (respectievelijk 4 keer en 2 keer de aanbevolen OA- en RA-doses), driemaal daags ibuprofen 800 mg of tweemaal daags diclofenac 75 mg (beide op therapeutische doses). Tweëntwintig procent van de opgenomen patiënten heeft gelijktijdig acetylsalicylzuur in lage doses genomen (≤ 325 mg/dag), primair voor cardiovasculaire profylaxe. Voor het primaire eindpunt gecompliceerde zweren (gedefinieerd al gastro-intestinale bloeding, perforatie of obstructie) was celecoxib niet aanzienlijk verschillend van hetzij ibuprofen of diclofenac individueel. Ook voor de gecombineerde NSAID-groep was er geen statisch significant verschil voor gecompliceerde zweren (relatief risico 0,77, 95 % CI 0,41-1,46, op basis van de volledige duur van het onderzoek). Voor het gecombineerde eindpunt, gecompliceerde en symptomatische zweren, was de incidentie aanzienlijk lager in de celecoxib-groep in vergelijking met de NSAID-groep, relatief risico 0,66, 95 % CI 0,45-0,97 maar niet tussen celecoxib en diclofenac. De patiënten op celecoxib en gelijktijdig acetylsalicylzuur in lage doses ondervonden 4 keer hogere percentages aan gecompliceerde zweren in vergelijking met die op alleen celecoxib. De incidentie van klinisch significante verlagingen in hemoglobine (>2 g/dl), bevestigd door middel van herhaalde tests, was aanzienlijk lager bij patiënten op patiënten op celecoxib in vergelijking met de NSAID-groep, relatief risico 0,29, 95 % BI 0,17- 0,48. De aanzienlijk lagere incidentie van deze gebeurtenis met celecoxib werd gehandhaafd met of zonder het gebruik van acetylsalicylzuur.

Een prospectieve, gerandomiseerde 24 weken durende veiligheidsstudie onder patiënten die ≥ 60 jaar waren of in het verleden maagdarmzweren hebben gehad (exclusief gebruikers van ASA) is uitgevoerd. Het percentage van patiënten met daling van haemoglobine (≥ 2 g/dl) en/of heamotocriet ($\geq 10\%$) van zekere of veronderstelde gastro-intestinale origine, was lager in patiënten die behandeld werden met tweemaal daags 200 mg celecoxib (N=2238) in vergelijking

met patiënten die behandeld werden met tweemaal daags 75 mg diclofenac SR en eenmaal daags 20 mg omeprazole (N=2246) (0,2% vs 1,1% voor zekere gastro-intestinale origine, p=0,004; 0,4% vs 2,4% voor veronderstelde gastro-intestinale origine, p=0,0001). De mate waarin klinisch aantoonbare gastro-intestinale complicaties, zoals perforatie, obstructie of bloeding voorkwamen was erg laag en verschilde niet tussen de behandelgroepen (4-5 per groep).

Cardiovasculaire veiligheid – Langetermijnonderzoeken waarbij proefpersonen met sporadische adenomateuze poliepen waren betrokken.

Twee onderzoeken waarbij proefpersonen betrokken waren met sporadische adenomateuze poliepen werden uitgevoerd met celecoxib dat wil zeggen de APC-trial (Adenoompreventie met Celecoxib) en de PreSAP-trial (Preventie van spontane adenomateuze poliepen). In de APC-trial was een dosisgerelateerde verhoging in het samengestelde eindpunt van cardiovasculair overlijden, myocardinfarct of beroerte (beoordeeld) met celecoxib in vergelijking met placebo gedurende een behandeling van 3 jaar. De PreSAP-trial toonde geen statistisch significant verhoogd risico aan voor hetzelfde samengestelde eindpunt.

In de APC-trial waren de relatieve risico's in vergelijking met placebo voor een samengesteld eindpunt (beoordeeld) van cardiovasculair overlijden, myocardinfarct of beroerte 3,4 (95 % BI 1,4 - 8,5) met tweemaal daags celecoxib 400 mg en 2,8 (95 % BI 1,1 - 7,2) met tweemaal daags celecoxib 200 mg. Cumulatieve percentages voor dit samengestelde eindpunt over 3 jaar waren respectievelijk 3,0 % (20/671 proefpersonen) en 2,5 % (17/685 proefpersonen), in vergelijking met 0,9% (6/679 proefpersonen) voor placebo. De verhogingen voor beide celecoxib-dosisgroepen versus placebo waren voornamelijk het gevolg van een verhoogde incidentie van myocardinfarct.

In de PreSAP-trial was het relatieve risico in vergelijking met placebo voor dit zelfde samengestelde eindpunt (beoordeeld) 1,2 (95 % BI 0,6 - 2,4) met eens per dag celecoxib 400 mg in vergelijking met placebo. Cumulatieve percentages voor dit samengestelde eindpunt over 3 jaar waren respectievelijk 2,3 % (21/933 proefpersonen) en 1,9 % (12/628 proefpersonen). De incidentie van myocardinfarct (beoordeeld) was 1,0 % met (9/933 proefpersonen) met eenmaal daags celecoxib 400 mg en 0,6 % (4/628 proefpersonen) met placebo.

Gegevens uit een derde langetermijnonderzoek, ADAPT (De anti-ontstekingspreventietrial voor de ziekte van Alzheimer), vertoonden geen significant verhoogd cardiovasculair risico met tweemaal daags celecoxib 200 mg in vergelijking met placebo. Het relatieve risico in vergelijking met placebo voor een soortgelijk samengesteld eindpunt (CV-overlijden, MI, beroerte) was 1,14 (95 % BI 0,61 - 2,12) met tweemaal daags celecoxib 200 mg. De incidentie van myocardinfarct was 1,1 % (8/717 patiënten) met tweemaal daags celecoxib 200 mg en 1,2 % (13/1070 patiënten) met placebo.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Celecoxib wordt goed geabsorbeerd. Piekplasmaconcentraties worden na ongeveer twee tot drie uur bereikt. Inname met voedsel (vetrijke maaltijd) vertraagt de absorptie van celecoxib met ongeveer 1 uur, wat resulteert in een T_{max} van ongeveer 4 uur en doet de biologische beschikbaarheid met ongeveer 20% toenemen.

Bij gezonde volwassen vrijwilligers was de totale systemische blootstelling (AUC) aan celecoxib gelijk, ongeacht of celecoxib werd toegediend als intacte capsule of de inhoud van de capsule op appelmoes werd gestrooid. Er traden geen significante wijzigingen op in C_{max} , T_{max} of $T_{1/2}$ na toediening van de capsule-inhoud op appelmoes.

Distributie

Plasmaproteïnebinding is ongeveer 97 % in therapeutische plasmaconcentraties en het geneesmiddel wordt niet preferentieel gebonden aan erythrocyten.

Biotransformatie

Celecoxib-metabolisme wordt voornamelijk gemedieerd via cytochroom P450 2C9. Drie metabolieten, inactief als COX-1- of COX-2-remmers, zijn geïdentificeerd in humaan plasma dat wil zeggen een primaire alcohol, het corresponderende carbonzuur en het glucuronideconjugaat ervan.

Cytochroom P450 2C9-activiteit wordt verminderd bij personen met genetische polymorfismen die leiden tot verminderde enzymactiviteit, zoals die homozygoot zijn voor het CYP2C9*3 polymorfisme.

In een farmacokinetisch onderzoek van celecoxib 200 mg, eenmaal daags toegediend aan gezonde vrijwilligers, gegenotypeerd als hetzij CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 of CYP2C9*3/*3, waren de mediane C_{max} en AUC 0-24 van celecoxib op dag 7 respectievelijk ongeveer 4-voudig en 7-voudig, bij proefpersonen gegenotypeerd als CYP2C9*3/*3 in vergelijking met andere genotypes. In drie afzonderlijke onderzoeken met enkele dosis, waarbij in totaal 5 proefpersonen gegenotypeerd als CYP2C9*3/*3 betrokken waren, verhoogde enkele-dosis AUC 0-24 met ongeveer 3-voudig in vergelijking met normale metaboliseerders. Men schat dat de frequentie van het homozygote *3/*3 genotype 0,3-1,0 % onder verschillende etnische groepen is.

Bij patiënten van wie bekend is of wordt vermoed dat zij slechte CYP2C9-metaboliseerders zijn op basis van voorgeschiedenis/ervaring met andere CYP2C9 substraten zou celecoxib voorzichtig moeten worden toegediend (zie Rubriek 4.2).

Er werden geen klinisch significante verschillen gevonden in PK-parameters van celecoxib tussen oudere Afrikaans-Amerikanen en blanken.

Ouderen

De plasmaconcentratie van celecoxib wordt ongeveer 100 % verhoogd bij oudere vrouwen (>65 jaar).

Leverinsufficiëntie

In vergelijking met proefpersonen met normale leverfunctie, hadden patiënten met milde leverfunctiestoornis een gemiddelde verhoging in C_{max} van 53 % en in AUC van 26 % van celecoxib. De overeenkomende waarden bij patiënten met matige leverfunctiestoornis waren respectievelijk 41 % en 146 %. De metabole capaciteit bij patiënten met milde tot matige stoornis werd het best gecorreleerd met hun albuminewaarden. Behandeling dient te worden geïnitieerd op half de aanbevolen dosis bij patiënten met matige leverfunctiestoornis (met serumalbumine

25-35 g/l). Patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (serumalbumine <25 g/l) zijn niet bestudeerd en celecoxib is gecontra-indiceerd voor deze patiëntengroep.

Nierinsufficiëntie

Er is niet veel ervaring met celecoxib bij nierfunctiestoornis. De farmacokinetiek van celecoxib is niet bestudeerd bij patiënten met nierfunctiestoornis maar het is niet waarschijnlijk dat het duidelijk wordt veranderd bij deze patiënten. Daarom is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten met nierfunctiestoornis. Ernstige nierfunctiestoornis is gecontra-indiceerd.

Eliminatie

De eliminatie van celecoxib is voornamelijk een gevolg van metabolisme. Minder dan 1% van de dosis wordt onveranderd met de urine uitgescheiden. De inter-individuele variatie in blootstelling bedraagt ongeveer een factor 10. Celecoxib vertoont een dosis- en tijdsafhankelijke farmacokinetiek binnen het therapeutische dosisbereik. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 8-12 uur. Steady-state plasmaconcentraties worden na 5 behandeldagen bereikt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Conventionele embryo-foetale toxiciteitsonderzoeken resulteerden in dosisafhankelijk optreden van hernia diaphragmatica bij ratfoetussen en van cardiovasculaire misvormingen bij konijnenfoetussen bij systemische blootstellingen aan vrij geneesmiddel ongeveer 5X (rat) en 3X (konijn) hoger dan die, die worden bereikt op de maximaal aanbevolen dagelijkse dosis bij mensen (400 mg). Hernia diaphragmatica werd ook waargenomen in een peri-postnataal toxiciteitsonderzoek bij ratten, die blootstelling tijdens de organogenetische periode omvatte. In het laatste onderzoek, bij de laagste systemische blootstelling waarbij deze afwijking optrad bij een enkel dier, was de geraamde marge in relatie tot de maximaal aanbevolen dagelijkse humane dosis 3X.

Bij dieren resulteerde blootstelling aan celecoxib tijdens vroege embryonale ontwikkeling in pre-implantatie en post-implantatie verliezen. Deze effecten zijn te verwachten na remming van prostaglandinesynthese.

Celecoxib wordt uitgescheiden in rattenmelk. In a peri-postnataal onderzoek bij ratten werd puptoxiciteit opgemerkt.

Op basis van conventionele onderzoeken, genotoxiciteit of carcinogeniciteit, werd geen gevaar voor de mens waargenomen, buiten die die worden behandeld in andere delen van de SPC. In een tweejarig toxiciteitsonderzoek werd een verhoging in niet-adrenale trombose waargenomen bij mannelijke ratten op hoge doses.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsulevulling

Povidon (E1201)

Natriumlaurylsulfaat (E487)

Crospovidon (E1202)

Magnesiumstearaat (E572)

Capsulehuls:

Gelatine

Titaandioxide (E171)

Drukinkt:

100 mg capsules: FD&C blauw #2 Aluminiumpigment (E132)

200 mg capsules: IJzeroxidegeel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

100 mg: PVC/PVdC/Al blisterverpakkingen in kartonnen dozen van 30, 40, 60 of 100 capsules.

200 mg: PVC/PVdC/Al blisterverpakkingen in kartonnen dozen van 10, 20, 30, 60 of 100 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Denk Pharma GmbH & Co KG
Prinzregentenstrasse 79, München
81675
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 122360 Celecoxib Denk 100 mg, capsules, hard
RVG 122361 Celecoxib Denk 200 mg, capsules, hard

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING
VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 februari 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 25 januari 2022