

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Onsenal 200 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 200 mg celecoxib.
Hulpstoffen: 49,8 mg lactosemonohydraat
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.
Witte, ondoorzichtige capsules met twee gouden banden gemerkt met 7767 en 200.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Onsenal is geïndiceerd voor de reductie van het aantal adenomateuze intestinale poliepen bij familiale adenomateuze polypose (FAP), als adjuvans bij chirurgie en verdere endoscopische monitoring (zie rubriek 4.4).

Het effect van de Onsenal-geïnduceerde reductie van de poliepenmassa op het risico op darmkanker is niet aangetoond (zie rubrieken 4.4 en 5.1)

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen orale dosis is twee capsules van 200 mg tweemaal per dag, in te nemen met voedsel (zie rubriek 5.2.).

De gebruikelijke medische behandeling voor patiënten met FAP dient voortgezet te worden tijdens de behandeling met celecoxib.

De maximale aanbevolen dagdosis is 800 mg.

Leverinsufficiëntie: Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (serumalbumine van 25-35 g/l), dient de aanbevolen dagdosis van celecoxib met 50% verlaagd te worden (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Voorzichtigheid is geboden aangezien er geen ervaring is met doses hoger dan 200 mg bij deze patiënten.

Nierinsufficiëntie: De ervaring met celecoxib bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie is beperkt, bijgevolg dienen dergelijke patiënten met voorzichtigheid behandeld te worden. (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten: De ervaring met celecoxib bij patiënten met FAP onder de 18 jaar is beperkt tot een enkele pilot study in een zeer kleine populatie, waarin patiënten behandeld werden met celecoxib in doseringen tot 16 mg/kg per dag, hetgeen overeenkomt met de aanbevolen dosis voor FAP bij volwassenen van 800 mg per dag (zie rubriek 5.1).

Langzame CYP2C9-metaboliseerders: Patiënten van wie bekend is of van wie vermoed wordt dat ze langzame CYP2C9-metaboliseerders zijn, gebaseerd op genotypering of voorgeschiedenis/ervaring met andere CYP2C9-substraten, dienen celecoxib met voorzichtigheid toegediend te krijgen aangezien het risico van dosisafhankelijke bijwerkingen is verhoogd.

Patiënten met het CYP2C9*3-allel en in het bijzonder patiënten met het CYP2C9*3*3-homozygote genotype kunnen mogelijk blootgesteld worden aan hogere celecoxib-waarden dan die waarvoor de veiligheid in klinische studies is onderzocht. Om deze reden dient de kans op een hogere blootstelling aan celecoxib bij langzame metaboliseerders zorgvuldig te worden afgewogen bij de behandeling van patiënten met FAP. Overweeg de behandeling te starten met een lagere dosering (zie rubriek 5.2).

Ouderen: De dosis voor bejaarde patiënten met FAP is niet vastgesteld. Deze patiënten dienen met bijzondere zorg te worden behandeld (zie rubriek 5.2).

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 rhinitis, neuspoliepen, angioneurotisch oedeem, urticaria of allergie-achtige reacties zijn opgetreden na gebruik van acetylsalicylzuur of NSAIDs, waaronder selectieve COX-2 (cyclo-oxygenase-2) remmers.
- Zwangerschap en vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij een effectieve methode van anticonceptie wordt gebruikt (zie rubrieken 4.5, 4.6 en 5.3).
- Borstvoeding (zie rubrieken 4.6 en 5.3).
- Ernstige leverdysfunctie (serumalbumine <25 g/l of Child-Pugh score ≥ 10) (klasse C).
- Patiënten met een geschatte renale creatinineklaring van <30 ml/min.
- Inflamatoire darmziekte.
- Congestief hartfalen (NYHA II-IV).
- Aangetoonde ischemische hartziekte, perifeer arterieel vaatlijden en/of cerebrovasculaire ziekte.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling met celecoxib bij FAP werd tot 6 maanden bestudeerd waarbij niet werd aangetoond of deze behandeling het risico op maagdarmkanker of andere vormen van kanker verlaagt of de noodzaak van chirurgie vermindert. Daarom mag de gebruikelijke behandeling van patiënten met FAP niet gewijzigd worden omwille van de gelijktijdige toediening van celecoxib. In het bijzonder mag de frequentie van de systematische endoscopische controle niet verminderd worden en mag FAP-gerelateerde chirurgie niet uitgesteld worden.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Bij patiënten behandeld met celecoxib zijn complicaties [perforaties, ulcera of bloedingen (PUBs)] van het bovenste deel van het maagdarmkanaal opgetreden, in sommige gevallen met fatale afloop.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten die het meeste risico lopen om een gastro-intestinale complicatie met NSAIDs te ontwikkelen; ouderen, patiënten die tegelijk een ander NSAID of acetylsalicylzuur gebruiken of patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen, zoals ulcera en gastro-intestinale bloedingen.

Er is een verdere verhoging van het risico op gastro-intestinale bijwerkingen (gastro-intestinale ulceratie of andere gastro-intestinale complicaties) wanneer celecoxib tegelijk met acetylsalicylzuur (zelfs in lage doses) wordt ingenomen. In klinische langetermijnstudies is geen significant verschil in gastro-intestinale veiligheid aangetoond tussen selectieve COX-2 remmers + acetylsalicylzuur en NSAIDs + acetylsalicylzuur (zie rubriek 5.1).

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

FAP-patiënten met een ileorectale anastomose of een ileo-anale anastomose kunnen anastomotische ulceraties ontwikkelen. Wanneer een anastomotisch ulcus aanwezig is, mogen de patiënten niet tegelijkertijd met anticoagulantia of acetylsalicylzuur behandeld worden.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen / Hart- en bloedvataandoeningen

Een verhoogd aantal ernstige cardiovasculaire voorvallen, voornamelijk myocardinfarct, werd vastgesteld in een placebogecontroleerde langetermijnstudie bij personen met sporadische adenomateuze poliepen behandeld met celecoxib in doses van 200 mg tweemaal daags en 400 mg tweemaal daags in vergelijking met placebo (zie rubriek 5.1).

Aangezien de cardiovasculaire risico's van celecoxib verhoogd waren bij de tweemaal daags 400 mg dosering in de APC studie (zie rubriek 5.1), dient de respons van de patiënt met FAP op celecoxib periodiek geherevalueerd te worden om onnodige blootstelling te voorkomen bij patiënten met FAP bij wie celecoxib niet effectief is (zie rubrieken 4.2, 4.3, 4.8 en 5.1).

Patiënten met belangrijke risicofactoren voor cardiovasculaire voorvallen (bv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken) dienen slechts na zorgvuldige overweging te worden behandeld met celecoxib (zie rubriek 5.1).

Gezien het ontbreken van een effect op de bloedplaatjesaggregatie zijn selectieve COX-2 remmers geen substituuut voor acetylsalicylzuur ter profylaxe van trombo-embolische cardiovasculaire ziekten. Daarom dienen behandelingen met aggregatieremmers niet gestopt te worden (zie rubriek 5.1).

Zoals met andere geneesmiddelen waarvan men weet dat ze de prostaglandinesynthese remmen, werden vochtretentie en oedeem waargenomen bij patiënten die celecoxib innamen. Bijgevolg moet celecoxib met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met antecedenten van hartfalen, linkerventrikeldisfunctie of hypertensie, en bij patiënten met vooraf bestaand oedeem van om het even welke aard, aangezien de prostaglandineremming kan leiden tot een verslechtering van de nierfunctie en tot vochtretentie. Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten die diuretica innemen of die op een andere wijze risico lopen op hypovolemie.

Net als bij alle NSAIDs kan celecoxib leiden tot opnieuw optreden van hypertensie of tot het verergeren van al bestaande hypertensie. Beide kunnen bijdragen aan een verhoogde incidentie van cardiovasculaire voorvallen. Daarom dient de bloeddruk nauwlettend gecontroleerd te worden aan het begin van en tijdens de behandeling met celecoxib.

In het geval dat bejaarde patiënten met een milde tot matige hartfunctiestoornis behandeld dienen te worden, is speciale zorg en controle geboden. Een verminderde lever- of nierfunctie en vooral hartdisfunctie komt vaker bij ouderen voor, en daarom dienen deze patiënten onder adequaat medisch toezicht te blijven.

Nier- en leveraandoeningen

NSAIDs, inclusief celecoxib, kunnen renale toxiciteit veroorzaken. In klinisch onderzoek waren de renale effecten van celecoxib gelijk aan die van de NSAIDs die als comparator werden toegepast. Patiënten die het grootste risico lopen op renale toxiciteit zijn patiënten met een verzwakte nierfunctie, hartfalen, leverfunctiestoornis en ouderen. Deze patiënten dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met celecoxib.

De ervaring met celecoxib bij patiënten met milde tot matige nier- of leverfunctiestoornissen is beperkt. Daarom dienen deze patiënten met voorzichtigheid te worden behandeld (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Als tijdens de behandeling bij patiënten de functie van één van de bovengenoemde orgaansystemen achteruitgaat, dienen passende maatregelen genomen te worden en dient stopzetting van de behandeling met celecoxib te worden overwogen.

Huidreacties

Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, waaronder exfoliatieve dermatitis, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse werden zeer zelden gerapporteerd in verband met het gebruik van celecoxib (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken het grootste risico op deze reacties te lopen aan het begin van de behandeling: de eerste symptomen van de reactie traden in de meeste

gevallen op in de eerste maand van de behandeling. Ernstige overgevoeligheidsreacties (anafylaxie en angioneurotisch oedeem) zijn gemeld bij patiënten die celecoxib toegediend kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten met een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamiden of met allergie voor een ander geneesmiddel, kunnen een groter risico lopen op het ontwikkelen van ernstige huidreacties of overgevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.3). De behandeling met celecoxib dient stopgezet te worden bij de eerste tekenen van huiduitslag, mucosale aandoeningen of enig ander teken van overgevoeligheid.

Overige

Patiënten waarvan bekend is dat het langzame CYP2C9-metaboliseerders zijn, dienen met voorzichtigheid te worden behandeld (zie rubriek 5.2).

Celecoxib kan koorts en andere tekenen van ontsteking maskeren.

Bij patiënten onder gelijktijdige behandeling met warfarine, werden ernstige gevallen van bloedingen gerapporteerd. Voorzichtigheid is geboden wanneer celecoxib met warfarine of andere anticoagulantia wordt gecombineerd (zie rubriek 4.5).

Onsenal 200 mg capsules bevatten lactose (49,8 mg). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose-intolerantie, Lapp-lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Het merendeel van de interactiestudies zijn uitgevoerd met celecoxib in doses van 200 mg tweemaal daags (die worden gebruikt voor artrose en reumatoïde artritis). Een meer uitgesproken effect met 400 mg tweemaal daags kan daarom niet worden uitgesloten.

De anticoagulerende activiteit moet gecontroleerd worden bij patiënten die warfarine of andere anticoagulantia innemen, in het bijzonder tijdens de eerste paar dagen na het instellen of veranderen van de dosis celecoxib, omdat deze patiënten een verhoogd risico hebben op bloedingscomplicaties. Daarom dient bij patiënten die orale anticoagulantia gebruiken de prothrombintijd INR nauwlettend gecontroleerd te worden. Er werden bloedingen gepaard gaande met een verlenging van de protrombintijd gerapporteerd, bij patiënten met artrose of reumatoïde artritis (hoofdzakelijk bejaarden) die celecoxib samen met warfarine innamen, waarvan sommige met fatale afloop (zie rubriek 4.4).

NSAIDs kunnen de werking van diuretica en antihypertensiva verminderen. Net als bij NSAIDs zou het risico op acute nierinsufficiëntie, die meestal reversibel is, toegenomen kunnen zijn bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. gedehydrateerde of oudere patiënten) wanneer ACE-remmers of angiotensine-II-receptorantagonisten worden gecombineerd met NSAIDs, met inbegrip van celecoxib. Daarom dient de combinatie 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 durende klinische studie bij patiënten met door lisinopril gecontroleerde klasse 1 en 2 hypertensie, resulteerde toediening van celecoxib 200 mg tweemaal daags in vergelijking met de placebobehandeling niet in een klinisch significante verhoging van de gemiddelde dagelijkse systolische of diastolische bloeddruk. Deze werd vastgesteld met een ambulante bloeddrukmeting gedurende 24 uur. Bij patiënten die behandeld werden met celecoxib 200 mg tweemaal daags, werd 48% van de patiënten als niet reagerend op lisinopril beschouwd bij het laatste bezoek aan de kliniek vergeleken met 27% van de patiënten die met placebo waren behandeld (gedefinieerd als ofwel diastolische bloeddruk van > 90 mmHg of diastolische bloeddrukverhoging van > 10 % uitgaande van de uitgangswaarde; in beide gevallen werd de diastolische bloeddruk bepaald met de manchetmethode). Dit verschil was statistisch significant.

De gelijktijdige toediening van NSAIDs en ciclosporine-D-derivaten of tacrolimus zou het nefrotoxisch effect van ciclosporine en tacrolimus kunnen verhogen. De nierfunctie moet gecontroleerd worden als celecoxib met één van deze geneesmiddelen gecombineerd wordt.

Celecoxib kan gebruikt worden samen met lage doses acetylsalicylzuur, maar kan niet beschouwd worden als een substituum van acetylsalicylzuur voor cardiovasculaire profylaxe. Zoals geldt voor andere NSAIDs, is een verhoogd risico op gastro-intestinale ulcera of andere gastro-intestinale complicaties waargenomen bij gelijktijdig gebruik van een lage dosis acetylsalicylzuur in vergelijking met het gebruik van celecoxib alleen (zie rubriek 5.1).

Farmacokinetische interacties

Effecten van celecoxib op andere geneesmiddelen

Celecoxib is een zwakke remmer van CYP2D6. Tijdens de behandeling met celecoxib, waren de gemiddelde plasmaspiegels van het CYP2D6-substraat dextromethorfan met 136% verhoogd. De plasmaspiegels van geneesmiddelen die substraten zijn van dit enzym, kunnen verhoogd zijn als celecoxib gelijktijdig wordt toegediend. Voorbeelden van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2D6 zijn antidepressiva (tricyclische en SSRI's), neuroleptica, anti-arritmica, enz. De dosis van individueel dosisgetitreeerde CYP2D6-substraten kan verlaagd moeten worden als de behandeling met celecoxib wordt opgestart, of kan verhoogd moeten worden als de behandeling met celecoxib wordt beëindigd.

In-vitro studies toonden aan dat celecoxib in staat is om het CYP2C19-gekatalyseerd metabolisme enigszins te remmen. De klinische relevantie van deze *in-vitro* bevinding is onbekend. Voorbeelden van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2C19 zijn diazepam, citalopram en imipramine.

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

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

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, moet controle op aan methotrexaat gerelateerde toxiciteit worden overwogen.

Bij gezonde proefpersonen leidde de gelijktijdige toediening van celecoxib 200 mg tweemaal per dag en lithium 450 mg tweemaal per dag tot een gemiddelde toename van de C_{max} en de AUC van lithium met respectievelijk 16% en 18%. Bijgevolg moeten patiënten die met lithium behandeld worden nauwgezet gecontroleerd worden als de behandeling met celecoxib wordt ingesteld of gestopt.

Effecten van andere geneesmiddelen op celecoxib

Bij personen die langzame CYP2C9-metaboliseerders zijn en die een verhoogde systemische blootstelling aan celecoxib vertonen, zou gelijktijdige behandeling met CYP2C9-remmers (bijv. fluconazol, amiodaron) kunnen resulteren in verdere verhoging van de blootstelling aan celecoxib. Dergelijke combinaties dienen te worden vermeden bij bekende langzame CYP2C9-metaboliseerders (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Aangezien celecoxib hoofdzakelijk gemetaboliseerd wordt door CYP2C9, dient de aanbevolen dosis gehalveerd te worden bij patiënten die fluconazol krijgen. Het gelijktijdig gebruik van een enkelvoudige dosis van celecoxib 200 mg en 200 mg eenmaal per dag van fluconazol, een potente CYP2C9-remmer, verhoogde de C_{max} en de AUC van celecoxib met gemiddeld 60% en 130% respectievelijk (overeenkomstige studies zijn niet uitgevoerd met amiodaron of andere bekende CYP2C9-remmers). Het gelijktijdig gebruik van CYP2C9-inductoren zoals rifampicine, carbamazepine en barbituraten kan de plasmaconcentraties van celecoxib verlagen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Van celecoxib zijn geen klinische gegevens beschikbaar over blootstelling tijdens de zwangerschap. Dierstudies (bij ratten en konijnen) lieten reproductietoxiciteit zien (zie rubrieken 4.3 en 5.3). Het mogelijke risico bij de mens is onbekend. Celecoxib kan, net zoals andere geneesmiddelen die de prostaglandinesynthese remmen, uterusinertie en vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus veroorzaken tijdens het laatste trimester.

Celecoxib is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden tenzij ze een doeltreffende contraceptiemethode gebruiken (zie rubriek 4.3).

Als een vrouw zwanger wordt tijdens de behandeling, moet de behandeling met celecoxib stopgezet worden.

Studies bij ratten tonen dat celecoxib wordt uitgescheiden in moedermelk in concentraties die gelijk zijn aan de plasmaconcentratie.

Toediening van celecoxib aan een beperkt aantal vrouwen die borstvoeding geven, heeft een zeer lage uitscheiding van celecoxib in de borstmelk laten zien. Vrouwen die celecoxib gebruiken, mogen geen borstvoeding geven.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, patiënten die duizeligheid, vertigo of slaperigheid ondervinden terwijl ze celecoxib innemen, mogen geen voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

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

- Bijwerkingen die gerapporteerd werden bij patiënten met artrose en reumatoïde artritis waarvan de incidentie groter was dan 0,01% en groter dan de incidentie bij placebo in 12 met een placebo en/of actief gecontroleerde studies waarin celecoxib maximaal 12 weken dagelijks werd toegediend in doseringen van 100 mg tot 800 mg. In aanvullende studies met niet-selectieve NSAID-comparators werden ongeveer 7400 patiënten met artrose dagelijks behandeld met celecoxib in doseringen tot maximaal 800 mg; waarvan ongeveer 2300 patiënten een jaar of langer werden behandeld. In deze aanvullende studies kwamen de waargenomen bijwerkingen in de celecoxib groep overeen met die bij de patiënten met artrose en reumatoïde artritis uit **Tabel 1**.
- Bijwerkingen die spontaan werden gerapporteerd tijdens post-marketing-surveillance. Dit betreft een periode waarin naar schatting >70 miljoen patiënten met celecoxib werden behandeld (wisselende dosering, duur en indicaties). Omdat niet alle bijwerkingen aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen gerapporteerd werden en ze daarom niet zijn opgeslagen in de veiligheidsdatabank, kunnen de frequenties van deze bijwerkingen niet met zekerheid worden vastgesteld.

Tabel 1^{1,2}	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1000)	Onbekende frequentie (Post- marketingervaring) ¹
Infecties en parasitaire aandoeningen	Sinusitis, bovenste luchtweginfectie, urieneweginfectie			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie	Leukopenie, trombo- cytopenie	Pancytopenie

Immuunsysteemaandoeningen	Verergering van allergie			Ernstige allergische reacties, anafylactische shock, anafylaxie
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Angst, depressie, vermoeidheid	Verwardheid	Hallucinaties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyperkaliëmie		
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, hypertonie	Paresthesie, somnolentie	Ataxie, smaakverandering	Hoofdpijn, verergering van epilepsie, aseptische meningitis, ageusie, anosmie, fatale intracranieële bloeding
Oogaandoeningen		Wazig zien		Conjunctivitis, oogbloeding, retinale arteriële of veneuze occlusie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Oorsuizen		Afgenomen gehoor
Hartaandoeningen		Hartfalen, palpities, tachycardie	Myocard-infarct ²	Aritmie
Bloedvataandoeningen		Hypertensie, verergering van hypertensie		Overmatig blozen, vasculitis, longembolie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Faryngitis, rinitis, hoesten	Dyspnoe		Bronchospasmen
Maagdarmsstelselaandoeningen	Abdominale pijn, diarree, dyspepsie, flatulentie	Constipatie, eructatie, gastritis, stomatitis, braken, verergering van gastrointestinale ontsteking	Duodenum-, maag-, slokdarm-, darm- en colon-ulceratie, dysfagie, darm-perforatie, oesofagitis, melaena, pancreatitis	Misselijkheid, acute pancreatitis, gastro-intestinale bloeding, colitis/verergering van colitis
Lever- en galaandoeningen		Abnormale leverfunctie, verhoogde SGOT en SGPT	Verhoging van lever-enzymen	Hepatitis, leverfalen, geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag, jeuk	Urticaria	Alopecia, fotosensibiliteit	Ecchymosis, huiduitslag gepaard gaande met vorming van blazen, exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, angioneurotisch oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Beenkrampen		Gewrichtspijn, myositis

Nier- en urinewegaandoeningen		Verhoogde creatininespiegels, verhoogd ureumgehalte (BUN)		Acute nierinsufficiëntie, interstitiële nefritis, hyponatriëmie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Niet-gespecificeerde menstruele stoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Griepachtige symptomen, perifeer oedeem/vochttretentie			Pijn op de borst

¹ Bijwerkingen die spontaan gerapporteerd werden aan de veiligheidssurveillancedatabank gedurende een periode waarin naar schatting >70 miljoen patiënten werden behandeld met celecoxib (wisselende dosering, duur en indicaties). De frequenties van deze bijwerkingen kunnen daarom niet met zekerheid worden vastgesteld. De bijwerkingen die vermeld worden voor de post-marketing populatie zijn alleen degene die niet zijn genoemd voor de studies bij artrosepatiënten (Tabel 1) en voor de studies voor preventie van poliepen (Tabel 2).

² In een gepoolde analyse van 20 placebo-gecontroleerde studies met een duur van langer dan 2 weken tot 1 jaar bij patiënten met artrose en reumatoïde artritis bedroeg de toename van de incidentie van myocardinfarct bij patiënten behandeld met celecoxib 200 of 400 mg dagelijks ten opzichte van placebo 0,7 voorvallen per 1000 patiënten (Zelden) en er was geen toename van beroertes.

In **Tabel 2** worden verdere bijwerkingen vermeld per systeem/orgaanklasse en gerangschikt per frequentie. Deze werden gerapporteerd door proefpersonen die maximaal 3 jaar werden behandeld met celecoxib 400 mg tot 800 mg per dag in het kader van langetermijnstudies over de preventie van poliepen (de APC- en PreSAP-studies; zie rubriek 5.1, Farmacodynamische eigenschappen: cardiovasculaire veiligheid – langetermijnstudies bij patiënten met sporadische adenomateuze poliepen) waarbij de incidentie van bijwerkingen groter was bij behandeling met celecoxib dan bij behandeling met placebo.

Tabel 2	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1000, <1/100)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Oorinfectie, schimmelinfectie (schimmelinfecties waren hoofdzakelijk niet-systemisch)	Helicobacter infectie, herpes zoster, erysipelas, wondinfectie, tandvleesinfectie, labyrinthitis, bacteriële infectie
Neoplasmata			Lipoom
Psychische stoornissen			Slaapproblemen
Zenuwstelselaandoeningen			Herseninfarct
Oogaandoeningen			Glasvochttroebelingen, bindvliesbloeding
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Hypoacusis
Hartaandoeningen		Angina pectoris, myocardinfarct	Instabiele angina, regurgitatie bij de aortaklep, atherosclerose van de kransslagaders, sinusbradycardie, ventrikelhypertrofie

Bloedvataandoeningen	Hypertensie*		Diepe veneuze trombose, hematoom
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspnoe	Dysfonie
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Diarree*	Misselijkheid, gastro-oesofageale reflux aandoening, diverticulum, braken*, dysfagie, prikkelbare darmsyndroom	Bloedende hemorroïden, frequente stoelgang, ulcera in de mond, stomatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen			Allergische dermatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierspasmen	Ganglion
Nier- en urinewegaandoeningen		Nefrolithiase, verhoogd bloedcreatinine	Nocturie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Benigne prostaathyperplasie, prostatitis, verhoogd prostaat specifiek antigen	Vaginale bloeding, gevoelige borsten, dysmenorrhoe, ovariumcyste, symptomen van menopauze
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Oedeem	
Onderzoeken		Toename lichaamsgewicht	Verhoogde bloedspiegels: kalium, natrium, hemoglobine Verlaagde bloedspiegels: hematocriet, testosteron
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Fractuur in de voet, fracturen in de onderste ledematen, tenniselleboog, peesruptuur, fractuur
* Hypertensie, braken en diarree zijn opgenomen in Tabel 2, omdat ze frequenter gerapporteerd werden in deze 3 jaar durende studies dan de bijwerkingen in Tabel 1 die gerapporteerd werden in studies met een duur van 12 weken.			

In de definitieve onderzoeksgegevens van de APC-studie waarin patiënten maximaal 3 jaar lang behandeld werden met 800 mg celecoxib per dag bedroeg de toename van de incidentie van myocardinfarct ten opzichte van placebo 11 voorvallen per 1000 patiënten (Vaak) en de toename van de incidentie van beroerte ten opzichte van placebo 5 voorvallen per 1000 patiënten (Soms; type beroerte niet gespecificeerd).

4.9 Overdosering

Er is geen klinische ervaring met overdosering in klinische studies. Enkelvoudige dosissen tot 1200 mg en meervoudige dosissen tot 1200 mg tweemaal per dag werden toegediend aan gezonde proefpersonen gedurende 9 dagen zonder klinisch significante ongewenste voorvallen. In geval van een vermoede overdosering, moet een geschikte ondersteunende medische behandeling gegeven worden bijvoorbeeld door de maaginhoud te verwijderen, klinische supervisie en, indien nodig, het instellen van een symptomatische behandeling. Dialyse is waarschijnlijk geen efficiënte methode om het geneesmiddel te elimineren vanwege de hoge eiwitbinding.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplasticum, ATC-code: L01XX33.

Celecoxib is een diaryl-gesubstitueerd pyrazol, chemisch vergelijkbaar met de andere niet-arylaminesulfonamiden (bv. thiaziden, furosemide), maar verschillend van de arylaminesulfonamiden (bv. sulfamethoxazol en andere sulfonamide antibiotica).

Celecoxib is een oraal selectieve cyclo-oxygenase-2 (COX-2) remmer. Bij gezonde vrijwilligers behandeld met de therapeutische dosis voor FAP van 400 mg tweemaal per dag werd geen statistisch significante remming van COX-1 (geëvalueerd als ex-vivoremmering van de vorming van tromboxaan B₂ [TxB₂]) waargenomen.

Cyclo-oxygenase is verantwoordelijk voor de aanmaak van prostaglandines. Er zijn twee isovormen geïdentificeerd, COX-1 en COX-2. COX-2 is de isovorm van het enzyme waarvan gebleken is dat het door pro-inflammatoire stimuli wordt geïnduceerd en dat naar men veronderstelt primair verantwoordelijk is voor de synthese van prostanoïde mediators voor pijn, ontsteking, en koorts. Er werden verhoogde COX-2 spiegels waargenomen in vele pre-maligne lesies (zoals adenomateuze colorectale poliepen) en epitheelkankers. Familiale adenomateuze polyposis (FAP) is een genetische aandoening die het gevolg is van een autosomaal dominante genetische wijziging van een tumor-suppressorgen, het 'adenomateus polyposis coli' (APC)-gen. Poliepen met de APC-mutatie vertonen een overexpressie van COX-2 en als ze onbehandeld blijven, blijven deze poliepen zich verder vormen en worden ze groter in het colon of het rectum wat leidt tot absoluut 100% kans op de ontwikkeling van colorectale kanker. COX-2 speelt ook een rol bij de ovulatie, de implantatie en de sluiting van de ductus Botalli, regulering van de nierfunctie en functies binnen het centraal zenuwstelsel (koortsinductie, pijnwaarneming en cognitieve functie). Het speelt mogelijk ook een rol bij de genezing van ulcera. COX-2 is bij de mens in weefsel rondom maagulcera aangetoond, maar de relevantie daarvan voor de genezing is niet vastgesteld.

Het verschil in plaatjesremmende activiteit tussen sommige COX-1 remmende NSAIDs en COX-2 selectieve remmers kan bij patiënten met een risico op trombo-embolische reacties van klinisch belang zijn. COX-2 remmers verminderen de vorming van systemisch (en daarom mogelijk endotheliaal) prostacycline zonder het tromboxaan van de bloedplaatjes te beïnvloeden.

Er is een dosisafhankelijk effect op de vorming van TxB₂ waargenomen na toediening van hoge doses celecoxib. Echter, in kleine studies met toediening van meervoudige doses bij gezonde proefpersonen die 600 mg tweemaal per dag kregen, had celecoxib geen invloed op de plaatjesaggregatie en de bloedingstijd in vergelijking met placebo.

In experimenten is aangetoond dat het werkingsmechanisme waarmee celecoxib tot het afsterven van een tumor leidt, kan verband houden met inductie van apoptose en remming van angiogenese. Voor de levensvatbaarheid van een tumor kan remming van COX-2 consequenties hebben die geen verband houden met inflammatie.

Celecoxib remt tumorvorming in preklinische modellen van colonkanker, met over-expressie van COX-2, ongeacht of deze geïnduceerd werd door een chemische (AOM-ratmodel) of genetische (MIN-muismodel) mutatie.

Het werd aangetoond dat celecoxib het aantal en de grootte van adenomateuze colorectale poliepen verminderde. Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werd uitgevoerd bij 83 patiënten met FAP. De studiepopulatie omvatte 58 patiënten die vroeger een gedeeltelijke of volledige colectomie ondergingen en 25 patiënten met een intact colon. Dertien patiënten hadden het verzwakt FAP-fenotype. De gemiddelde daling van het aantal colorectale poliepen na 6 maanden behandeling was 28% (SD + 24%) voor celecoxib 400 mg tweemaal per dag wat statistisch beter was dan voor placebo (gemiddeld 5%, SD + 16%). Vergelijken met placebo werd ook een aanzienlijke reductie van duodenale adenoma-oppervlakte waargenomen (14,5% voor celecoxib 400mg tweemaal per dag versus 1,4% voor placebo), hetgeen echter niet statistisch significant was.

Pilot study bij jeugdige patiënten met FAP: In totaal 18 kinderen van 10 tot 14 jaar met genotype of fenotype positief FAP werden behandeld met 4 mg/kg/dag celecoxib (4 patiënten, in vergelijking tot 2 patiënten die behandeld werden met placebo), 8 mg/kg/dag celecoxib (4 patiënten, in vergelijking tot 2

patiënten die behandeld werden met placebo), of 16 mg/kg/dag celecoxib (4 patiënten, in vergelijking tot 2 patiënten die behandeld werden met placebo). De resultaten lieten een statistisch significante vermindering zien in hoeveelheid poliepen in alle groepen die behandeld werden met celecoxib in vergelijking met de overeenkomstige placebo-groepen. De grootste vermindering werd waargenomen bij patiënten die behandeld werden met 16 mg/kg/dag celecoxib wat overeenkomt met de aanbevolen dosering voor volwassenen met FAP van 800 mg per dag. De veiligheidsgegevens werden in detail beoordeeld door een Data Safety Monitoring Committee dat concludeerde dat 16 mg/kg/dag celecoxib een veilige dosis was ter aanbeveling voor verdere studie bij jeugdige patiënten met FAP.

De langetermijn cardiovasculaire toxiciteit van celecoxib bij kinderen is nog niet beoordeeld en het is onbekend of het langetermijnrisico mogelijk vergelijkbaar is met het risico bij volwassenen die blootgesteld werden aan celecoxib of andere selectieve COX-2 remmers en niet-selectieve NSAIDs (zie rubriek 4.4: cardiovasculaire effecten).

Cardiovasculaire veiligheid – Langetermijnstudies bij proefpersonen met sporadische adenomateuze poliepen: Er zijn twee studies uitgevoerd met celecoxib bij proefpersonen met sporadische adenomateuze poliepen, de APC-studie (adenoompreventie met celecoxib) en de PreSAP-studie (preventie van spontane adenomateuze poliepen). De APC studie liet een dosisgerelateerde toename zien van het gecombineerde eindpunt van het aantal cardiovasculaire sterfgevallen, myocardinfarct of beroerte (vastgesteld) met celecoxib in vergelijking met placebo gedurende een behandeling van 3 jaar. De PreSAP-studie gaf geen statistisch significant verhoogde kans aan voor hetzelfde gecombineerde eindpunt.

In de APC-studie was het relatieve risico in vergelijking met placebo voor een gecombineerd eindpunt (vastgesteld) van cardiovasculaire sterfgevallen, myocardinfarct of beroerte 3,4 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,4 - 8,5) voor celecoxib 400 mg tweemaal daags en 2,8 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,1 - 7,2) voor celecoxib 200 mg tweemaal daags. De cumulatieve percentages voor dit gecombineerde eindpunt over 3 jaar waren respectievelijk 3,0% (20/671 proefpersonen) en 2,5% (17/685 proefpersonen), vergeleken met 0,9% (6/679 proefpersonen) voor placebo. De toename voor beide doseringen celecoxib versus placebo konden vooral worden toegeschreven aan de toegenomen incidentie van myocardinfarct.

In de PreSAP-studie was het relatieve risico bij celecoxib 400 mg eenmaal daags in vergelijking met placebo voor hetzelfde gecombineerde eindpunt (vastgesteld) 1,2 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,6 - 2,4). De cumulatieve percentages voor dit gecombineerde eindpunt over 3 jaar waren respectievelijk 2,3% (21/933 proefpersonen) en 1,9% (12/628 proefpersonen). De incidentie van myocardinfarct (vastgesteld) was 1,0% (9/933 proefpersonen) met celecoxib 400 mg eenmaal daags en 0,6% (4/628 proefpersonen) met placebo.

Gegevens van een derde langetermijnstudie, ADAPT (Ziekte van Alzheimer anti-inflammatoire preventiestudie) lieten geen significant verhoogd cardiovasculair risico zien met celecoxib 200 mg tweemaal daags in vergelijking met placebo. Het relatieve risico in vergelijking met placebo voor een vergelijkbaar gecombineerde eindpunt (cardiovasculaire sterfgevallen, myocardinfarct, beroerte) was 1,14 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,61 - 2,12) met celecoxib 200 mg tweemaal daags. De incidentie van myocardinfarct was 1,1% (8/717 patiënten) met celecoxib 200 mg tweemaal daags en 1,2% (13/1070 patiënten) met placebo.

Gegevens van een gepoolde analyse van gecontroleerde gerandomiseerde klinische studies duiden er op dat cardiovasculair risico in verband gebracht zou kunnen worden met het gebruik van celecoxib, dit ten opzichte van placebo, met bewijs voor verschillen in risico op basis van de celecoxib dosis.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder “uitzonderlijke omstandigheden”.

Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) zal alle nieuwe informatie die ieder jaar beschikbaar kan komen, beoordelen en zonodig zal deze SPC worden aangepast.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Celecoxib wordt goed geabsorbeerd en de piekplasmaconcentraties worden bereikt na ongeveer 2 tot 3 uur. Inname met voedsel (vetrijke maaltijd) vertraagt de absorptie met ongeveer 1 uur met een toename van de totale absorptie (AUC) van 10 tot 20%.

Celecoxib wordt vooral geëlimineerd door metabolisatie. Minder dan 1% van de dosis wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. De interindividuele variabiliteit in blootstelling aan celecoxib is ongeveer een factor 10. Celecoxib vertoont een dosis- en tijdsafhankelijke farmacokinetiek binnen het therapeutisch dosisgebied. De binding aan plasma-eiwitten bedraagt ongeveer 97% bij therapeutische plasmaconcentraties en celecoxib is niet preferentieel gebonden aan erythrocyten. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 8 tot 12 uur. De steady-state-plasmaconcentraties worden bereikt binnen de 5 dagen behandeling. Farmacologische activiteit berust bij de moedermolecule. De belangrijkste metabolieten die teruggevonden worden in de circulatie hebben geen meetbare COX-1-of COX-2-activiteit.

De afbraak van celecoxib wordt voornamelijk gemedieerd door cytochroom P450 CYP2C9. In het menselijk plasma werden drie metabolieten geïdentificeerd die inactief zijn als COX-1- of COX-2-remmers, een primaire alcohol, het overeenkomende carboxylzuur en zijn glucuronideconjugaat.

Bij personen met genetische polymorfismen die leiden tot verminderde enzymactiviteit is de activiteit van cytochroom P450 CYP2C9 verminderd, bijvoorbeeld bij personen die homozygoot zijn voor de CYP2C9*3 polymorfie.

In een farmacokinetisch onderzoek waarin celecoxib 200 mg eenmaal daags werd toegediend aan gezonde vrijwilligers met de volgende genotypen: CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 of CYP2C9*3/*3, waren bij proefpersonen met het genotype CYP2C9*3/*3 de mediane C_{max} en AUC 0-24 van celecoxib op dag 7 respectievelijk ongeveer 4 maal en 7 maal zo hoog als bij de andere genotypen. In drie verschillende studies met enkele doses bij totaal 5 proefpersonen met genotype CYP2C9*3/*3 steeg de AUC 0-24 na een enkele dosis tot waarden die 3 maal zo hoog waren als de waarden bij personen met een normale afbraak van celecoxib. Geschat wordt dat de frequentie van het homozygote *3/*3-genotype in de verschillende etnische groepen 0,3% tot 1,0 % bedraagt.

Patiënten van wie bekend is of van wie vermoed wordt dat zij behoren tot de langzame CYP2C9-metaboliseerders gebaseerd op voorgeschiedenis/ervaring met andere CYP2C9-substraten moet celecoxib met voorzichtigheid worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Er werden geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetische parameters van celecoxib tussen Afro-Amerikanen en blanken.

De plasmaconcentratie van celecoxib is met ongeveer 100% toegenomen bij oudere vrouwen (>65 jaar).

In vergelijking met personen met een normale leverfunctie, waren bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie de C_{max} en de AUC van celecoxib gemiddeld met respectievelijk 53% en 26% toegenomen. De overeenkomstige waarden bij patiënten met matige leverinsufficiëntie waren respectievelijk 41% en 146% bij dosering van 200 mg per dag. De metabole capaciteit bij patiënten met lichte tot matige insufficiëntie was het best gecorreleerd met hun albuminewaarden. Bij FAP-patiënten met matige leverinsufficiëntie (serumalbumine van 25-35 g/l), zou de aanbevolen dagdosis van celecoxib met 50% moeten verminderd worden. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (serumalbumine <25 g/l) werden niet bestudeerd en celecoxib is gecontra-indiceerd bij deze patiëntengroep.

De farmacokinetiek van celecoxib werd niet bestudeerd bij patiënten met nierinsufficiëntie, maar is waarschijnlijk niet sterk gewijzigd bij deze patiënten aangezien het voornamelijk door hepatisch metabolisme wordt geëlimineerd. Er is weinig ervaring met celecoxib bij nierinsufficiëntie en daarom is voorzichtigheid geboden wanneer men patiënten met nierinsufficiëntie behandelt. Ernstige nierinsufficiëntie is een contra-indicatie voor gebruik.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Conventionele embryo-foetale toxiciteitsstudies resulteerden in een dosisafhankelijk optreden van hernia diaphragmatica bij rattenfoetussen en van cardiovasculaire misvormingen bij konijnenfoetussen bij systemische blootstellingen aan vrij celecoxib die ongeveer 3 maal (rat) en 2 maal (konijn) hoger lagen dan deze die bereikt werden bij de aanbevolen dagdosis bij de mens (800 mg). Hernia diaphragmatica werd ook waargenomen in een peri-postnatale toxiciteitsstudie bij de rat, die een blootstelling omvatte tijdens de organogenetische periode. In deze laatste studie was bij de laagste systemische blootstelling waar deze afwijking optrad bij één enkel dier, de geschatte marge ten opzichte van de aanbevolen dagdosis bij de mens 2 maal hoger dan de aanbevolen dagelijkse humane dosis (800 mg).

Bij dieren leidde de blootstelling aan celecoxib tijdens de vroege embryonale ontwikkeling tot vruchtverlies voor en na implantatie. Deze effecten worden verwacht als gevolg van de remming van de prostaglandinesynthese.

Celecoxib werd uitgescheiden in rattenmelk. In een peri-postnatale studie bij ratten, werd toxiciteit bij de jongen waargenomen.

In een toxiciteitsstudie van twee jaar is bij hoge doses een toename van niet-adrenale trombose waargenomen bij de mannelijke rat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

De capsules bevatten:
lactosemonohydraat
natriumlaurylsulfaat
povidon K30
croscarmellose natrium
magnesiumstearaat.

De capsulehuls bevat:
gelatine
titaandioxide (E171).

De drukinkt bevat:
shellak
propyleenglycol
ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere of ondoorzichtige PVC/Aclar/Aluminium doordrukstrips.

Verpakkingen met 10 of 60 capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen bijzondere vereisten

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/259/001-004

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

17 oktober 2003/17 oktober 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Onsenal 400 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 400 mg celecoxib.
Hulpstoffen: 99,6 mg lactosemonohydraat
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.
Witte, ondoorzichtige capsules met twee groene banden gemerkt met 7767 en 400.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Onsenal is geïndiceerd voor de reductie van het aantal adenomatueze intestinale poliepen bij familiale adenomateuze polyposis (FAP), als adjuvans bij chirurgie en verdere endoscopische monitoring (zie rubriek 4.4).

Het effect van de Onsenal-geïnduceerde reductie van de poliepenmassa op het risico op darmkanker is niet aangetoond (zie rubrieken 4.4 en 5.1)

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen orale dosis is 400 mg tweemaal per dag, in te nemen met voedsel (zie rubriek 5.2.).

De gebruikelijke medische behandeling voor patiënten met FAP dient voortgezet te worden tijdens de behandeling met celecoxib.

De maximale aanbevolen dagdosis is 800 mg.

Leverinsufficiëntie: Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (serumalbumine van 25-35 g/l), dient de aanbevolen dagdosis van celecoxib met 50% verlaagd te worden (zie rubrieken 4.3 en 5.2). Voorzichtigheid is geboden aangezien er geen ervaring is met doses hoger dan 200 mg bij deze patiënten.

Nierinsufficiëntie: De ervaring met celecoxib bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie is beperkt; bijgevolg dienen dergelijke patiënten met voorzichtigheid behandeld te worden. (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten: De ervaring met celecoxib bij patiënten met FAP onder de 18 jaar is beperkt tot een enkele pilot study in een zeer kleine populatie, waarin patiënten behandeld werden met celecoxib in doseringen tot 16 mg/kg per dag, hetgeen overeenkomt met de aanbevolen dosis bij volwassenen met FAP van 800 mg per dag (zie rubriek 5.1).

Langzame CYP2C9-metaboliseerders: Patiënten van wie bekend is of van wie vermoed wordt dat ze langzame CYP2C9-metaboliseerders zijn, gebaseerd op genotypering of voorgeschiedenis/ervaring met andere CYP2C9-substraten, dienen celecoxib met voorzichtigheid toegediend te krijgen aangezien het risico van dosisafhankelijke bijwerkingen is verhoogd.

Patiënten met het CYP2C9*3-allel en in het bijzonder patiënten met het CYP2C9*3*3-homozygote genotype kunnen mogelijk blootgesteld worden aan hogere celecoxib-waarden dan die waarvoor de veiligheid in klinische studies is onderzocht. Om deze reden dient de kans op een hogere blootstelling aan celecoxib bij langzame metaboliseerders zorgvuldig te worden afgewogen bij de behandeling van patiënten met FAP. Overweeg de behandeling te starten met een lagere dosering (zie rubriek 5.2).

Ouderen: De dosis voor bejaarde patiënten met FAP is niet vastgesteld. Deze patiënten dienen met bijzondere zorg te worden behandeld (zie rubriek 5.2).

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 rhinitis, neuspoliepen, angioneurotisch oedeem, urticaria of allergie-achtige reacties zijn opgetreden na gebruik van acetylsalicylzuur of NSAIDs, waaronder selectieve COX-2 (cyclo-oxygenase-2) remmers.
- Zwangerschap en vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij een effectieve methode van anticonceptie wordt gebruikt (zie rubrieken 4.5, 4.6 en 5.3).
- Borstvoeding (zie rubrieken 4.6 en 5.3).
- Ernstige leverdysfunctie (serumalbumine <25 g/l of Child-Pugh score ≥ 10) (klasse C).
- Patiënten met een geschatte renale creatinineklaring <30 ml/min.
- Inflamatoire darmziekte.
- Congestief hartfalen (NYHA II-IV).
- Aangeetoonde ischemische hartziekte, perifere arteriële vaatlijden en/of cerebrovasculaire ziekte.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling met celecoxib bij FAP werd tot 6 maanden bestudeerd waarbij niet werd aangetoond of deze behandeling het risico op maagdarmkanker of andere vormen van kanker verlaagt of de noodzaak van chirurgie vermindert. Daarom mag de gebruikelijke behandeling van patiënten met FAP niet gewijzigd worden omwille van de gelijktijdige toediening van celecoxib. In het bijzonder mag de frequentie van de systematische endoscopische controle niet verminderd worden en mag FAP-gerelateerde chirurgie niet uitgesteld worden.

Maagdarmslaandoeningen

Bij patiënten behandeld met celecoxib zijn complicaties [perforaties, ulcera of bloedingen (PUBs)] van het bovenste deel van het maagdarmkanaal opgetreden, in sommige gevallen met fatale afloop. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten die het meeste risico lopen om een gastro-intestinale complicatie met NSAIDs te ontwikkelen; ouderen, patiënten die tegelijk een ander NSAID of acetylsalicylzuur gebruiken of patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen, zoals ulcera en gastro-intestinale bloedingen.

Er is een verdere verhoging van het risico op gastro-intestinale bijwerkingen (gastro-intestinale ulceratie of andere gastro-intestinale complicaties) wanneer celecoxib tegelijk met acetylsalicylzuur (zelfs in lage doses) wordt ingenomen. In klinische langetermijnstudies is geen significant verschil in gastro-intestinale veiligheid aangetoond tussen selectieve COX-2 remmers + acetylsalicylzuur en NSAIDs + acetylsalicylzuur (zie rubriek 5.1).

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

FAP-patiënten met een ileorectale anastomose of een ileo-anale anastomose kunnen anastomotische ulceraties ontwikkelen. Wanneer een anastomotisch ulcus aanwezig is mogen de patiënten niet tegelijkertijd met anticoagulantia of acetylsalicylzuur behandeld worden.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen / Hart- en bloedvataandoeningen

Een verhoogd aantal ernstige cardiovasculaire voorvallen, voornamelijk myocardinfarct, werd vastgesteld in een placebogecontroleerde langetermijnstudie bij personen met sporadische adenomateuze poliepen behandeld met celecoxib in doses van 200 mg tweemaal daags en 400 mg tweemaal daags in vergelijking met placebo (zie rubriek 5.1).

Aangezien de cardiovasculaire risico's van celecoxib verhoogd waren bij de tweemaal daags 400 mg dosering in de APC studie (zie rubriek 5.1), dient de respons van de patiënt met FAP op celecoxib periodiek geherevalueerd te worden om onnodige blootstelling te voorkomen bij patiënten met FAP bij wie celecoxib niet effectief is (zie rubrieken 4.2, 4.3, 4.8 en 5.1).

Patiënten met belangrijke risicofactoren voor cardiovasculaire voorvallen (bv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken) dienen slechts na zorgvuldige overweging te worden behandeld met celecoxib (zie rubriek 5.1).

Gezien het ontbreken van een effect op de bloedplaatjesaggregatie zijn selectieve COX-2 remmers geen substituuut voor acetylsalicylzuur ter profylaxe van trombo-embolische cardiovasculaire ziekten. Daarom dienen behandelingen met aggregatieremmers niet gestopt te worden (zie rubriek 5.1).

Zoals met andere geneesmiddelen waarvan men weet dat ze de prostaglandinesynthese remmen, werden vochtretentie en oedeem waargenomen bij patiënten die celecoxib innamen. Bijgevolg moet celecoxib met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met antecedenten van hartfalen, linkerventrikeldisfunctie of hypertensie, en bij patiënten met vooraf bestaand oedeem van om het even welke aard, aangezien de prostaglandineremming kan leiden tot een verslechtering van de nierfunctie en tot vochtretentie. Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten die diuretica innemen of die op een andere wijze risico lopen op hypovolemie.

Net als bij alle NSAIDs kan celecoxib leiden tot opnieuw optreden van hypertensie of tot het verergeren van al bestaande hypertensie. Beide kunnen bijdragen aan een verhoogde incidentie van cardiovasculaire voorvallen. Daarom dient de bloeddruk nauwlettend gecontroleerd te worden aan het begin van en tijdens de behandeling met celecoxib.

In het geval dat bejaarde patiënten met een milde tot matige hartfunctiestoornis behandeld dienen te worden, is speciale zorg en controle geboden. Een verminderde lever-, of nierfunctie en vooral hartdisfunctie komt vaker bij ouderen voor, en daarom dienen deze patiënten onder adequaat medisch toezicht te blijven.

Nier- en leveraandoeningen

NSAIDs, inclusief celecoxib, kunnen renale toxiciteit veroorzaken. In klinisch onderzoek waren de renale effecten van celecoxib gelijk aan die van de NSAIDs die als comparator werden toegepast. Patiënten die het grootste risico lopen op renale toxiciteit zijn patiënten met een verzwakte nierfunctie, hartfalen, leverfunctiestoornis en ouderen. Deze patiënten dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met celecoxib.

De ervaring met celecoxib bij patiënten met milde tot matige nier- of leverfunctiestoornissen is beperkt. Daarom dienen deze patiënten met voorzichtigheid te worden behandeld (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Als tijdens de behandeling bij patiënten de functie van één van de bovengenoemde orgaansystemen achteruitgaat, dienen passende maatregelen genomen te worden en dient stopzetting van de behandeling met celecoxib te worden overwogen.

Huidreacties

Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, waaronder exfoliatieve dermatitis, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse werden zeer zelden gerapporteerd in verband met het gebruik van celecoxib (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken het grootste risico op deze reacties te lopen aan het begin van de behandeling: de eerste symptomen van de reactie traden in de meeste

gevallen op in de eerste maand van de behandeling. Ernstige overgevoeligheidsreacties (anafylaxie en angioneurotisch oedeem) zijn gemeld bij patiënten die celecoxib toegediend kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten met een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamiden of met allergie voor een ander geneesmiddel kunnen een groter risico lopen op het ontwikkelen van ernstige huidreacties of overgevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.3). De behandeling met celecoxib dient stopgezet te worden bij de eerste tekenen van huiduitslag, mucosale aandoeningen of enig ander teken van overgevoeligheid.

Overige

Patiënten waarvan bekend is dat het langzame CYP2C9-metaboliseerders zijn, dienen met voorzichtigheid te worden behandeld (zie rubriek 5.2).

Celecoxib kan koorts en andere tekenen van ontsteking maskeren.

Bij patiënten onder gelijktijdige behandeling met warfarine, werden ernstige gevallen van bloedingen gerapporteerd. Voorzichtigheid is geboden wanneer celecoxib met warfarine of andere anticoagulantia wordt gecombineerd (zie rubriek 4.5).

Onsenal 400 mg capsules bevatten lactose (99,6 mg). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose-intolerantie, Lapp-lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Het merendeel van de interactiestudies zijn uitgevoerd met celecoxib in doses van 200 mg tweemaal daags (die worden gebruikt voor artrose en reumatoïde artritis). Een meer uitgesproken effect met 400 mg tweemaal daags kan daarom niet worden uitgesloten.

De anticoagulerende activiteit moet gecontroleerd worden bij patiënten die warfarine of andere anticoagulantia innemen, in het bijzonder tijdens de eerste paar dagen na het instellen of veranderen van de dosis celecoxib, omdat deze patiënten een verhoogd risico hebben op bloedingscomplicaties. Daarom dient bij patiënten die orale anticoagulantia gebruiken de prothrombintijd INR nauwlettend gecontroleerd te worden. Er werden bloedingen gepaard gaande met een verlenging van de protrombintijd gerapporteerd bij patiënten met artrose of reumatoïde artritis (hoofdzakelijk bejaarden) die celecoxib samen met warfarine innamen, waarvan sommige met fatale afloop (zie rubriek 4.4).

NSAIDs kunnen de werking van diuretica en antihypertensiva verminderen. Net als bij NSAIDs zou het risico op acute nierinsufficiëntie, die meestal reversibel is, toegenomen kunnen zijn bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. gedehydrateerde of oudere patiënten) wanneer ACE-remmers of angiotensine-II-receptorantagonisten worden gecombineerd met NSAIDs, met inbegrip van celecoxib. Daarom dient de combinatie 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 durende klinische studie bij patiënten met door lisinopril gecontroleerde klasse 1 en 2 hypertensie, resulteerde toediening van celecoxib 200 mg tweemaal daags in vergelijking met de placebobehandeling niet in een klinisch significante verhoging van de gemiddelde dagelijkse systolische of diastolische bloeddruk. Deze werd vastgesteld met een ambulante bloeddrukmeting gedurende 24 uur.

Bij patiënten die behandeld werden met celecoxib 200 mg tweemaal daags, werd 48% van de patiënten als niet reagerend op lisinopril beschouwd bij het laatste bezoek aan de kliniek vergeleken met 27% van de patiënten die met placebo waren behandeld (gedefinieerd als ofwel diastolische bloeddruk van > 90 mmHg of diastolische bloeddrukverhoging van > 10 % uitgaande van de uitgangswaarde; in beide gevallen werd de diastolische bloeddruk bepaald met de manchettmethode). Dit verschil was statistisch significant.

De gelijktijdige toediening van NSAIDs en ciclosporine-D-derivaten of tacrolimus zou het nefrotoxisch effect van ciclosporine en tacrolimus kunnen verhogen. De nierfunctie moet gecontroleerd worden als celecoxib met één van deze geneesmiddelen gecombineerd wordt.

Celecoxib kan gebruikt worden samen met lage doses acetylsalicylzuur, maar kan niet beschouwd worden als een substituuat van acetylsalicylzuur voor cardiovasculaire profylaxe. Zoals geldt voor andere NSAIDs, is een verhoogd risico op gastro-intestinale ulcera of andere gastro-intestinale complicaties waargenomen bij gelijktijdig gebruik van een lage dosis acetylsalicylzuur in vergelijking met het gebruik van celecoxib alleen (zie 5.1).

Farmacokinetische interacties

Effecten van celecoxib op andere geneesmiddelen

Celecoxib is een zwakke remmer van CYP2D6. Tijdens de behandeling met celecoxib, waren de gemiddelde plasmaspiegels van het CYP2D6-substraat dextromethorfan met 136% verhoogd. De plasmaspiegels van geneesmiddelen die substraten zijn van dit enzym, kunnen verhoogd zijn als celecoxib gelijktijdig wordt toegediend. Voorbeelden van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2D6 zijn antidepressiva (tricyclische en SSRI's), neuroleptica, anti-arritmica, enz. De dosis van individueel dosisgetitreeerde CYP2D6-substraten kan verlaagd moeten worden als de behandeling met celecoxib wordt opgestart, of kan verhoogd moeten worden als de behandeling met celecoxib wordt beëindigd.

In-vitro studies toonden aan dat celecoxib in staat is om het CYP2C19-gekatalyseerd metabolisme enigszins te remmen. De klinische relevantie van deze *in-vitro* bevinding is onbekend. Voorbeelden van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2C19 zijn diazepam, citalopram en imipramine.

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

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

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, moet controle op aan methotrexaat gerelateerde toxiciteit worden overwogen.

Bij gezonde proefpersonen leidde de gelijktijdige toediening van celecoxib 200 mg tweemaal per dag en lithium 450 mg tweemaal per dag tot een gemiddelde toename van de C_{max} en de AUC van lithium met respectievelijk 16% en 18%. Bijgevolg moeten patiënten die met lithium behandeld worden nauwgezet gecontroleerd worden als de behandeling met celecoxib wordt ingesteld of gestopt.

Effecten van andere geneesmiddelen op celecoxib

Bij personen die langzame CYP2C9-metaboliseerders zijn en die een verhoogde systemische blootstelling aan celecoxib vertonen, zou gelijktijdige behandeling met CYP2C9-remmers (bijv. fluconazol, amiodaron) kunnen resulteren in verdere verhoging van de blootstelling aan celecoxib. Dergelijke combinaties dienen te worden vermeden bij bekende langzame CYP2C9-metaboliseerders (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Aangezien celecoxib hoofdzakelijk gemetaboliseerd wordt door CYP2C9, dient de aanbevolen dosis gehalveerd te worden bij patiënten die fluconazol krijgen. Het gelijktijdig gebruik van een enkelvoudige dosis van celecoxib 200 mg en 200 mg eenmaal per dag van fluconazol, een potente CYP2C9-remmer, verhoogde de C_{max} en de AUC van celecoxib met gemiddeld 60% en 130% respectievelijk (overeenkomstige studies zijn niet uitgevoerd met amiodaron of andere bekende CYP2C9-remmers). Het gelijktijdig gebruik van CYP2C9-inductoren zoals rifampicine, carbamazepine en barbituraten kan de plasmaconcentraties van celecoxib verlagen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Van celecoxib zijn geen klinische gegevens beschikbaar over blootstelling tijdens de zwangerschap. Dierstudies (bij ratten en konijnen) lieten reproductietoxiciteit zien (zie rubrieken 4.3 en 5.3). Het mogelijke risico bij de mens is onbekend. Celecoxib kan, net zoals andere geneesmiddelen die de prostaglandinesynthese remmen, uterusinertie en vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus veroorzaken tijdens het laatste trimester.

Celecoxib is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden tenzij ze een doeltreffende contraceptiemethode gebruiken (zie rubriek 4.3).

Als een vrouw zwanger wordt tijdens de behandeling, moet de behandeling met celecoxib stopgezet worden.

Studies bij ratten tonen dat celecoxib wordt uitgescheiden in moedermelk in concentraties die gelijk zijn aan de plasmaconcentratie.

Toediening van celecoxib aan een beperkt aantal vrouwen die borstvoeding geven, heeft een zeer lage uitscheiding van celecoxib in de borstmelk laten zien. Vrouwen die celecoxib gebruiken, mogen geen borstvoeding geven.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, patiënten die duizeligheid, vertigo of slaperigheid ondervinden terwijl ze celecoxib innemen, mogen geen voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

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

- Bijwerkingen die gerapporteerd werden bij patiënten met artrose en reumatoïde artritis waarvan de incidentie groter was dan 0,01% en groter dan de incidentie bij placebo in 12 met een placebo en/of actief gecontroleerde studies waarin celecoxib maximaal 12 weken dagelijks werd toegediend in doseringen van 100 mg tot 800 mg. In aanvullende studies met niet-selectieve NSAID-comparators werden ongeveer 7400 patiënten met artrose dagelijks behandeld met celecoxib in doseringen tot maximaal 800 mg; waarvan ongeveer 2300 patiënten een jaar of langer werden behandeld. In deze aanvullende studies kwamen de waargenomen bijwerkingen in de celecoxib groep overeen met die bij de patiënten met artrose en reumatoïde artritis uit **Tabel 1**.
- Bijwerkingen die spontaan werden gerapporteerd tijdens post-marketing-surveillance. Dit betreft een periode waarin naar schatting >70 miljoen patiënten met celecoxib werden behandeld (wisselende dosering, duur en indicaties). Omdat niet alle bijwerkingen aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen gerapporteerd werden en ze daarom niet zijn opgeslagen in de veiligheidsdatabank, kunnen de frequenties van deze bijwerkingen niet met zekerheid worden vastgesteld.

Tabel 1^{1,2}	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1000)	Onbekende frequentie (Post-marketing- ervaring) ¹
Infecties en parasitaire aandoeningen	Sinusitis, bovenste luchtweginfectie urine­weginfectie			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie	Leukopenie, trombo- cytopenie	Pancytopenie

Immuunsysteemaandoeningen	Verergering van allergie			Ernstige allergische reacties, anafylactische shock, anafylaxie
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Angst, depressie, vermoeidheid	Verwardheid	Hallucinaties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyperkaliëmie		
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, hypertonie	Paresthesie, somnolentie	Ataxie, smaakverandering	Hoofdpijn, verergering van epilepsie, aseptische meningitis, ageusie, anosmie, fatale intracraniale bloeding
Oogaandoeningen		Wazig zien		Conjunctivitis, oogbloeding, retinale arteriële of veneuze occlusie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Oorsuizen		Afgenomen gehoor
Hartaandoeningen		Hartfalen, palpities, tachycardie	Myocardinfarct ²	Aritmie
Bloedvataandoeningen		Hypertensie, verergering van hypertensie		Overmatig blozen, vasculitis, longembolie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Faryngitis, rinitis, hoesten	Dyspnoe		Bronchospasmen
Maagdarmsstelselaandoeningen	Abdominale pijn, diarree, dyspepsie, flatulentie	Constipatie, eructatie, gastritis, stomatitis, braken, verergering van gastrointestinale ontsteking	Duodenum-, maag-, slokdarm-, darm- en colonulceratie, dysfagie, darmperforatie, oesofagitis, melaena, pancreatitis	Misselijkheid, acute pancreatitis, gastro-intestinale bloeding, colitis/verergering van colitis
Lever- en galaandoeningen		Abnormale leverfunctie, verhoogde SGOT en SGPT	Verhoging van leverenzymen	Hepatitis, leverfalen, geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag, jeuk	Urticaria	Alopecia, fotosensibiliteit	Ecchymosis, huiduitslag gepaard gaande met vorming van blazen, exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, angioneurotisch oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Beenkrampen		Gewrichtspijn, myositis
Nier- en urinewegaandoeningen		Verhoogde creatininespiegels, verhoogd ureumgehalte (BUN)		Acute nierinsufficiëntie, interstitiële nefritis, hyponatriëmie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Niet-gespecificeerde menstruele stoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Griepachtige symptomen, perifeer oedeem/vochtreëntie			Pijn op de borst

¹ Bijwerkingen die spontaan gerapporteerd werden aan de veiligheidssurveillancedatabank gedurende een periode waarin naar schatting >70 miljoen patiënten werden behandeld met celecoxib (wisselende dosering, duur en indicaties). De frequenties van deze bijwerkingen kunnen niet met zekerheid worden vastgesteld. De bijwerkingen die vermeld worden voor de post-marketing populatie zijn alleen degenen die niet zijn genoemd voor de studie bij artrosepatiënten (Tabel 1) en voor de studie voor preventie van poliepen (Tabel 2).

² In een gepoolde analyse van 20 placebo-gecontroleerde studies met een duur van langer dan 2 weken tot 1 jaar bij patiënten met artrose en reumatoïde artritis bedroeg de toename van de incidentie van myocardinfarct bij patiënten behandeld met celecoxib 200 of 400 mg dagelijks ten opzichte van placebo 0,7 voorvallen per 1000 patiënten (Zelden) en er was geen toename van beroertes.

In **Tabel 2** worden verdere bijwerkingen vermeld per systeem/orgaanklasse gerangschikt per frequentie. Deze werden gerapporteerd door proefpersonen die maximaal 3 jaar werden behandeld met celecoxib 400 mg tot 800 mg per dag in het kader van langetermijnstudies over de preventie van poliepen (de APC- en PreSAP-studies; zie rubriek 5.1, Farmacodynamische eigenschappen: cardiovasculaire veiligheid – langetermijnstudies bij patiënten met sporadische adenomateuze poliepen) waarbij de incidentie van bijwerkingen groter was bij behandeling met celecoxib dan bij behandeling met placebo.

Tabel 2	Zeër vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1000, <1/100)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Oorinfectie, schimmelinfectie (schimmelinfecties waren hoofdzakelijk niet-systemisch)	Helicobacter infectie, herpes zoster, erysipelas, wondinfectie, tandvleesinfectie, labyrinthitis, bacteriële infectie

Neoplasmata			Lipoom
Psychische stoornissen			Slaapproblemen
Zenuwstelselaandoeningen			Herseninfarct
Oogaandoeningen			Glasvochttroebelingen, bindvliesbloeding
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Hypoacusis
Hartaandoeningen		Angina pectoris, myocardinfarct	Instabiele angina, regurgitatie bij de aortaklep, atherosclerose van de kransslagaders, sinusbradycardie, ventrikelhypertrofie
Bloedvataandoeningen	Hypertensie*		Diepe veneuze trombose, hematoom
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspnoe	Dysfonie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree*	Misselijkheid, gastro-oesofageale reflux aandoening, diverticulum, braken*, dysfagie, prikkelbare darmsyndroom	Bloedende hemoïden, frequente stoelgang, ulcera in de mond, stomatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen			Allergische dermatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierspasmen	Ganglion
Nier- en urinewegaandoeningen		Nefrolithiase, verhoogd bloedcreatinine	Nocturie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Benigne prostaathyperplasie, prostatitis, verhoogd prostaat specifiek antigen	Vaginale bloeding, gevoelige borsten, dysmenorrhoe, ovariumcyste, symptomen van menopauze
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Oedeem	
Onderzoeken		Toename lichaamsgewicht	Verhoogde bloedspiegels: kalium, natrium, hemoglobine Verlaagde bloedspiegels: hematocriet, testosteron
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Fractuur in de voet, fracturen in de onderste ledematen, tenniselleboog, peesruptuur, fractuur

* Hypertensie, braken en diarree zijn opgenomen in Tabel 2, omdat ze frequenter gerapporteerd werden in deze 3 jaar durende studies dan de bijwerkingen in Tabel 1 die gerapporteerd werden in studies met een duur van 12 weken.

In de definitieve onderzoeksgegevens van de APC-studie waarin patiënten maximaal 3 jaar lang behandeld werden met 800 mg celecoxib per dag bedroeg de toename van de incidentie van myocardinfarct ten opzichte van placebo 11 voorvallen per 1000 patiënten (Vaak) en de toename van de incidentie van beroerte ten opzichte van placebo 5 voorvallen per 1000 patiënten (Soms; type beroerte niet gespecificeerd).

4.9 Overdosering

Er is geen klinische ervaring met overdosering in klinische studies. Enkelvoudige dosissen tot 1200 mg en meervoudige dosissen tot 1200 mg tweemaal per dag werden toegediend aan gezonde proefpersonen gedurende 9 dagen zonder klinisch significante ongewenste voorvallen. In geval van een vermoede overdosering, moet een geschikte ondersteunende medische behandeling gegeven worden bijvoorbeeld door de maaginhoud te verwijderen, klinische supervisie en, indien nodig, het instellen van een symptomatische behandeling. Dialyse is waarschijnlijk geen efficiënte methode om het geneesmiddel te elimineren vanwege de hoge eiwitbinding.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplasticum, ATC-code: L01XX33.

Celecoxib is een diaryl-gesubstitueerd pyrazol, chemisch vergelijkbaar met de andere niet-arylaminesulfonamiden (bv. thiaziden, furosemide), maar verschillend van de arylaminesulfonamiden (bv. sulfamethoxazol en andere sulfonamide-antibiotica).

Celecoxib is een oraal selectieve cyclo-oxygenase-2 (COX-2) remmer. Bij gezonde vrijwilligers behandeld met de therapeutische dosis voor FAP van 400 mg tweemaal per dag werd geen statistisch significante remming van COX-1 (geëvalueerd als ex-vivoremming van de vorming van tromboxaan B₂ [TxB₂]) waargenomen.

Cyclo-oxygenase is verantwoordelijk voor de aanmaak van prostaglandines. Er zijn twee isovormen geïdentificeerd, COX1 en COX2. COX-2 is de isovorm van het enzyme waarvan gebleken is dat het door pro-inflammatoire stimuli wordt geïnduceerd en dat naar men veronderstelt primair verantwoordelijk is voor de synthese van prostanoiden mediators voor pijn, ontsteking, en koorts. Er werden verhoogde COX-2 spiegels waargenomen in vele pre-maligne lesies (zoals adenomateuze colorectale poliepen) en epitheelkankers. Familiale adenomateuze polyposis (FAP) is een genetische aandoening die het gevolg is van een autosomaal dominante genetische wijziging van een tumor-suppressorgen, het 'adenomateus polyposis coli' (APC)-gen. Poliepen met de APC-mutatie vertonen een overexpressie van COX-2 en als ze onbehandeld blijven, blijven deze poliepen zich verder vormen en worden ze groter in het colon of het rectum wat leidt tot absoluut 100% kans op de ontwikkeling van colorectale kanker. COX-2 speelt ook een rol bij de ovulatie, de implantatie en de sluiting van de ductus Botalli, regulering van de nierfunctie en functies binnen het centraal zenuwstelsel (koortsinductie, pijnwaarneming en cognitieve functie). Het speelt mogelijk ook een rol bij de genezing van ulcera. COX-2 is bij de mens in het weefsel rondom maagulcera aangetoond, maar de relevantie daarvan voor de genezing is niet vastgesteld.

Het verschil in plaatjesremmende activiteit tussen sommige COX-1 remmende NSAIDs en COX-2 selectieve remmers kan bij patiënten met een risico op trombo-embolische reacties van klinisch belang zijn. COX-2 remmers verminderen de vorming van systemisch (en daarom mogelijk endotheliaal) prostacycline zonder het tromboxaan van de bloedplaatjes te beïnvloeden.

Er is een dosisafhankelijk effect op de vorming van TxB₂ waargenomen na toediening van hoge doses celecoxib. Echter, in kleine studies met toediening van meervoudige doses bij gezonde proefpersonen die 600 mg tweemaal per dag kregen, had celecoxib geen invloed op de plaatjesaggregatie en de bloedingstijd in vergelijking met placebo.

In experimenten is aangetoond dat het werkingsmechanisme waarmee celecoxib tot het afsterven van een tumor leidt, kan verband houden met inductie van apoptose en remming van angiogenese. Voor de levensvatbaarheid van een tumor kan remming van COX-2 consequenties hebben die geen verband houden met inflammatie.

Celecoxib remt tumorvorming in preklinische modellen van colonkanker, met over-expressie van COX-2, ongeacht of deze geïnduceerd werd door een chemische (AOM-ratmodel) of genetische (MIN-muismodel) mutatie.

Het werd aangetoond dat celecoxib het aantal en de grootte van adenomateuze colorectale poliepen verminderde. Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werd uitgevoerd bij 83 patiënten met FAP. De studiepopulatie omvatte 58 patiënten die vroeger een gedeeltelijke of volledige colectomie ondergingen en 25 patiënten met een intact colon. Dertien patiënten hadden het verzwakt FAP-fenotype. De gemiddelde daling van het aantal colorectale poliepen na 6 maanden behandeling was 28% (SD + 24%) voor celecoxib 400 mg tweemaal per dag en was niet statistisch beter dan voor placebo (gemiddeld 5%, SD + 16%). Vergelijken met placebo werd ook een aanzienlijke reductie van duodenale adenoma-oppervlakte waargenomen (14,5% voor celecoxib 400mg tweemaal per dag versus 1,4% voor placebo), hetgeen echter niet statistisch significant was.

Pilot study bij jeugdige patiënten met FAP: In totaal 18 kinderen van 10 tot 14 jaar met genotype of fenotype positief FAP werden behandeld met 4 mg/kg/dag celecoxib (4 patiënten, in vergelijking tot 2 patiënten die behandeld werden met placebo), 8 mg/kg/dag celecoxib (4 patiënten, in vergelijking tot 2 patiënten die behandeld werden met placebo), of 16 mg/kg/dag celecoxib (4 patiënten, in vergelijking tot 2 patiënten die behandeld werden met placebo). De resultaten lieten een statistisch significante vermindering zien in hoeveelheid poliepen in alle groepen die behandeld werden met celecoxib in vergelijking met de overeenkomstige placebo-groepen. De grootste vermindering werd waargenomen bij patiënten die behandeld werden met 16 mg/kg/dag celecoxib wat overeenkomt met de aanbevolen dosering voor volwassenen van 800 mg per dag. De veiligheidsgegevens werden in detail beoordeeld door een Data Safety Monitoring Committee dat concludeerde dat 16 mg/kg/dag celecoxib een veilige dosis was ter aanbeveling voor verdere studie bij jeugdige patiënten met FAP.

De langetermijn cardiovasculaire toxiciteit van celecoxib bij kinderen is nog niet beoordeeld en het is onbekend of het langetermijnsrisico mogelijk vergelijkbaar is met het risico bij volwassenen die blootgesteld werden aan celecoxib of andere selectieve COX-2 remmers en niet-selectieve NSAIDs (zie rubriek 4.4: cardiovasculaire effecten).

Cardiovasculaire veiligheid – Langetermijnstudies bij proefpersonen met sporadische adenomateuze poliepen: Er zijn twee studies uitgevoerd met celecoxib bij proefpersonen met sporadische adenomateuze poliepen, de APC-studie (adenoompreventie met celecoxib) en de PreSAP-studie (preventie van spontane adenomateuze poliepen). De APC studie liet een dosisgerelateerde toename zien van het gecombineerde eindpunt van het aantal cardiovasculaire sterfgevallen, myocardinfarct of beroerte (vastgesteld) met celecoxib in vergelijking met placebo gedurende een behandeling van 3 jaar. De PreSAP-studie gaf geen statistisch significant verhoogde kans aan voor hetzelfde gecombineerde eindpunt.

In de APC-studie was het relatieve risico in vergelijking met placebo voor een gecombineerd eindpunt (vastgesteld) van cardiovasculaire sterfgevallen, myocardinfarct of beroerte 3,4 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,4 - 8,5) voor celecoxib 400 mg tweemaal daags en 2,8 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,1 - 7,2) voor celecoxib 200 mg tweemaal daags. De cumulatieve percentages voor dit gecombineerde eindpunt over 3 jaar waren respectievelijk 3,0% (20/671 proefpersonen) en 2,5% (17/685 proefpersonen), vergeleken met 0,9% (6/679 proefpersonen) voor placebo. De toename voor beide doseringen celecoxib versus placebo konden vooral worden toegeschreven aan de toegenomen incidentie van myocardinfarct.

In de PreSAP-studie was het relatieve risico bij celecoxib 400 mg eenmaal daags in vergelijking met placebo voor hetzelfde gecombineerde eindpunt (vastgesteld) 1,2 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,6 - 2,4). De cumulatieve percentages voor dit gecombineerde eindpunt over 3 jaar waren respectievelijk 2,3% (21/933 proefpersonen) en 1,9% (12/628 proefpersonen). De incidentie van myocardinfarct (vastgesteld) was 1,0% (9/933 proefpersonen) met celecoxib 400 mg eenmaal daags en 0,6% (4/628 proefpersonen) met placebo.

Gegevens van een derde langetermijnstudie, ADAPT (Ziekte van Alzheimer anti-inflammatoire preventiestudie) lieten geen significant verhoogd cardiovasculair risico zien met celecoxib 200 mg tweemaal daags in vergelijking met placebo. Het relatieve risico in vergelijking met placebo voor een vergelijkbaar gecombineerde eindpunt (cardiovasculaire sterfgevallen, myocardinfarct, beroerte) was 1,14 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,61 - 2,12) met celecoxib 200 mg tweemaal daags. De incidentie van myocardinfarct was 1,1% (8/717 patiënten) met celecoxib 200 mg tweemaal daags en 1,2% (13/1070 patiënten) met placebo.

Gegevens van een gepoolde analyse van gecontroleerde gerandomiseerde klinische studies duiden er op dat cardiovasculair risico in verband gebracht zou kunnen worden met het gebruik van celecoxib, dit ten opzichte van placebo, met bewijs voor verschillen in risico op basis van de celecoxib dosis.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder “uitzonderlijke omstandigheden”.

Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) zal alle nieuwe informatie die ieder jaar beschikbaar kan komen, beoordelen en zonodig zal deze SPC worden aangepast.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Celecoxib wordt goed geabsorbeerd en de piekplasmaconcentraties worden bereikt na ongeveer 2 tot 3 uur. Inname met voedsel (vetrijke maaltijd) vertraagt de absorptie met ongeveer 1 uur met een toename van de totale absorptie (AUC) van 10 tot 20%.

Celecoxib wordt vooral geëlimineerd door metabolisatie. Minder dan 1% van de dosis wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. De interindividuele variabiliteit in blootstelling aan celecoxib is ongeveer een factor 10. Celecoxib vertoont een dosis- en tijdsafhankelijke farmacokinetiek binnen het therapeutisch dosisgebied. De binding aan plasma-eiwitten bedraagt ongeveer 97% bij therapeutische plasmaconcentraties en celecoxib is niet preferentieel gebonden aan erythrocyten. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 8 tot 12 uur. De steady-state-plasmaconcentraties worden bereikt binnen de 5 dagen behandeling. Farmacologische activiteit berust bij de moedermolecule. De belangrijkste metabolieten die teruggevonden worden in de circulatie hebben geen meetbare COX-1-of COX-2-activiteit.

De afbraak van celecoxib wordt voornamelijk gemedieerd door cytochroom P450 2C9. In het menselijk plasma werden drie metabolieten geïdentificeerd die inactief zijn als COX-1- of COX-2-remmers, een primaire alcohol, het overeenkomende carboxylzuur en zijn glucuronideconjugaat.

Bij personen met genetische polymorfismen die leiden tot verminderde enzymactiviteit is de activiteit van cytochroom P450 2C9 verminderd, bijvoorbeeld bij personen die homozygoot zijn voor de CYP2C9*3 polymorfie.

In een farmacokinetisch onderzoek waarin celecoxib 200 mg eenmaal daags werd toegediend aan gezonde vrijwilligers met de volgende genotypen: CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 of CYP2C9*3/*3, waren bij proefpersonen met het genotype CYP2C9*3/*3 de mediane C_{max} en AUC 0-24 van celecoxib op dag 7 respectievelijk ongeveer 4 maal en 7 maal zo hoog als bij de andere genotypen. In drie verschillende studies met enkele doses bij totaal 5 proefpersonen met genotype CYP2C9*3/*3 steeg de AUC 0-24 na een enkele dosis tot waarden die 3 maal zo hoog waren als de waarden bij personen met een normale afbraak van celecoxib. Geschat wordt dat de frequentie van het homozygote *3/*3-genotype in de verschillende etnische groepen 0,3% tot 1,0 % bedraagt.

Patiënten van wie bekend is of van wie vermoed wordt dat zij behoren tot de langzame CYP2C9-metaboliseerders gebaseerd op voorgeschiedenis/ervaring met andere CYP2C9-substraten moet celecoxib met voorzichtigheid worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Er werden geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetische parameters van celecoxib tussen Afro-Amerikanen en blanken.

De plasmaconcentratie van celecoxib is met ongeveer 100% toegenomen bij oudere vrouwen (>65 jaar).

In vergelijking met personen met een normale leverfunctie, waren bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie de C_{max} en de AUC van celecoxib gemiddeld met respectievelijk 53% en 26% toegenomen. De overeenkomstige waarden bij patiënten met matige leverinsufficiëntie waren respectievelijk 41% en 146% bij dosering van 200 mg per dag. De metabole capaciteit bij patiënten met lichte tot matige insufficiëntie was het best gecorreleerd met hun albuminewaarden. Bij FAP-patiënten met matige leverinsufficiëntie (serumalbumine van 25-35 g/l), zou de aanbevolen dagdosis van celecoxib met 50% moeten verminderd worden.

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (serumalbumine < 25g/l) werden niet bestudeerd en celecoxib is gecontra-indiceerd bij deze patiëntengroep.

De farmacokinetiek van celecoxib werd niet bestudeerd bij patiënten met nierinsufficiëntie, maar is waarschijnlijk niet sterk gewijzigd bij deze patiënten aangezien het voornamelijk door hepatisch metabolisme wordt geëlimineerd. Er is weinig ervaring met celecoxib bij nierinsufficiëntie en daarom is voorzichtigheid geboden wanneer men patiënten met nierinsufficiëntie behandelt. Ernstige nierinsufficiëntie is een contra-indicatie voor gebruik.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Conventionele embryo-foetale toxiciteitsstudies resulteerden in een dosisafhankelijk optreden van hernia diaphragmatica bij rattenfoetussen en van cardiovasculaire misvormingen bij konijnenfoetussen bij systemische blootstellingen aan vrij celecoxib die ongeveer 3 maal (rat) en 2 maal (konijn) hoger lagen dan deze die bereikt werden bij de aanbevolen dagdosis bij de mens (800 mg). Hernia diaphragmatica werd ook waargenomen in een peri-postnatale toxiciteitsstudie bij de rat, die een blootstelling omvatte tijdens de organogenetische periode. In deze laatste studie was bij de laagste systemische blootstelling waar deze afwijking optrad bij één enkel dier, de geschatte marge ten opzichte van de aanbevolen dagdosis bij de mens 2 maal hoger lag dan de aanbevolen dagelijkse humane dosis (800 mg).

Bij dieren leidde de blootstelling aan celecoxib tijdens de vroege embryonale ontwikkeling tot vruchtverlies voor en na implantatie. Deze effecten worden verwacht als gevolg van de remming van de prostaglandinesynthese.

Celecoxib werd uitgescheiden in rattenmelk. In een peri-postnatale studie bij ratten, werd toxiciteit bij de jongen waargenomen.

In een toxiciteitsstudie van twee jaar is bij hoge doses een toename van niet-adrenale trombose waargenomen bij de mannelijke rat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

De capsules bevatten:

lactosemonohydraat
natriumlaurylsulfaat
povidon K30
croscarmellose natrium
magnesiumstearaat.

De capsulehuls bevat:

gelatine
titaandioxide (E171).

De drukinkt bevat:
shellak
propyleenglycol
ijzeroxide (E172)
Brilliant Blue FCF E133.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ondoorzichtige PVC/Aluminium doordrukstrips.
Verpakkingen met 10 of 60 capsules
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen bijzondere vereisten

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/259/005-006

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

17 oktober 2003/17 oktober 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR
HET IN DE HANDEL BRENGEN**
- C. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN DIE DOOR DE HOUDER VAN
DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

**A. HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

- Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Heinrich-Mack-Strasse 35, 89257 Illertissen, Duitsland

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, zoals beschreven in versie 2.0, opgenomen in Module 1.8.1. van de aanvraag voor de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het middel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

Risk Management Plan

De vergunninghouder stelt zich verplicht om de onderzoeken en verdere maatregelen ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking uit te voeren zoals uitgewerkt in het Pharmacovigilance Plan en zoals overeengekomen in de versie van 28 februari 2005 van het Risk Management Plan (RMP), opgenomen in Module 1.8.2. van de aanvraag voor de handelsvergunning en in enige daaropvolgende, door de CHMP goedgekeurde herziening van het RMP.

Conform de richtlijn van de CHMP met betrekking tot risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, moet iedere herziening van een RMP gelijktijdig met het eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet een herziening van het RMP worden ingediend:

- Wanneer er nieuwe informatie beschikbaar is die van invloed kan zijn op de bestaande veiligheidsspecificatie (Safety Specification), het Pharmacovigilance Plan of maatregelen voor risicominimalisatie
- Binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) is bereikt
- Op verzoek van het EMA.

PSUR

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal doorgaan met het indienen van jaarlijkse Periodic Safety Update Reports (PSURs).

C. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient het navolgende onderzoeksprogramma binnen de daarvoor aangegeven termijn af te ronden. De resultaten hiervan zullen de basis vormen van de jaarlijkse herbeoordeling van de baten/risicoverhouding.

Klinische aspecten:

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft zich er eerder toe verbonden een “Fase III placebo-gecontroleerde studie met celecoxib in genotype positieve proefpersonen met familiale adenomateuze polyposis” (CHIP studie, protocol A3191193) te verrichten teneinde meer gegevens over werkzaamheid en veiligheid te verkrijgen.

De vergunninghouder zal een voortgangsrapport betreffende de CHIP studie indienen, met daarin opgenomen de meest recente veiligheidsgegevens, in de 8^e jaarlijkse herbeoordeling, en zal een volledig studierapport indienen betreffende de afgeronde studie wanneer dat beschikbaar is.

Het voortgangsrapport zal de volledige documentatie van de inspanningen omvatten om het doel van de jaarlijkse rekrutering te bereiken: een verhoogd aantal van 30 patiënten/dag wordt verwacht.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:**

Kartonnen buitenverpakking – 200 mg harde capsules (heldere opake doordrukstrips)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Onsenal 200 mg harde capsules
Celecoxib

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke capsule bevat 200 mg celecoxib

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/03/259/001, 002

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Onsenal 200 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Kartonnen buitenverpakking – 200 mg harde capsules (heldere, opake doordrukstrips)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Onsenal 200 mg harde capsules
Celecoxib

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke capsule bevat 200 mg celecoxib

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/03/259/003, 004

13. PARTIJNUMMER

Partij {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Onsenal 200 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Onsenal 200 mg capsules
Celecoxib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:**

Kartonnen buitenverpakking – 400 mg harde capsules

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Onsenal 400 mg harde capsules
Celecoxib

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke capsule bevat 400 mg celecoxib

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/03/259/005

13. PARTIJNUMMER

Partij {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Onsenal 400 mg

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:**

Kartonnen buitenverpakking – 400 mg harde capsules

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Onsenal 400 mg harde capsules
Celecoxib

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke capsule bevat 400 mg celecoxib

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/03/259/006

13. PARTIJNUMMER

Partij {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Onsenal 400 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Onsenal 400 mg capsules
Celecoxib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Onsenal 200 mg harde capsules Celecoxib

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Onsenal behoort tot de groep van geneesmiddelen die cyclo-oxygenase-2-(COX-2)-remmers worden genoemd.

Cyclo-oxygenase-2 is een enzym dat toeneemt op ontstoken plaatsen en in abnormaal groeiende cellen. Onsenal werkt door het remmen van COX-2, waarvoor dit soort delende cellen gevoelig zijn. Als gevolg hiervan sterven deze cellen af.

Onsenal wordt gebruikt om het aantal maagdarmpoliepen te verminderen bij patiënten met Familiale Adenomateuze Polyposis (FAP). FAP is een erfelijke aandoening waarbij de endeldarm en de dikke darm bedekt zijn met veel poliepen, die kunnen leiden tot darmkanker. Onsenal moet gebruikt worden naast de gebruikelijke behandeling van FAP-patiënten, zoals chirurgie en endoscopische controles.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 6.
- Als u een allergische reactie heeft gehad op de groep van geneesmiddelen die 'sulfonamiden' worden genoemd. Deze groep omvat sommige antibiotica (Bactrim en Septra, gebruikt in combinatie met sulfamethoxazol en trimethoprim), die gebruikt kunnen worden om infecties te behandelen.
- Als u een maag- of darmzweer (twaalfvingerige darm) heeft, of een maag- of darmbloeding.
- Als u na inname van aspirine of een ander ontstekingsremmend geneesmiddel neuspoliepen heeft gehad of een ernstige neusverstopping, of een allergische reactie zoals een jeukende huiduitslag, zwelling, moeilijke of piepende ademhaling.
- Als u een vruchtbare vrouw bent, tenzij u effectieve anticonceptie toepast.
- Als u borstvoeding geeft.
- Als u een ontsteking van de dikke darm (colitis ulcerosa) of van het darmkanaal (ziekte van Crohn) heeft.
- Als u aan een ernstige leveraandoening lijdt.
- Als u aan een ernstige nieraandoening lijdt.

- Als u aan hartfalen lijdt of een aangetoonde hartziekte en/of cerebrovasculaire ziekte heeft bijv. als u een hartinfarct, beroerte, lichte beroerte (TIA) of verstoppingen van de bloedvaten naar het hart of de hersenen heeft gehad.
- Als u een operatie heeft gehad om verstoppingen weg te halen of te overbruggen.
- Of als u problemen heeft of heeft gehad met de bloedsomloop (perifeer arterieel vaatlijden) of een operatie aan de slagaders van uw benen heeft gehad.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Bij sommige mensen zal de arts extra voorzichtig moeten zijn wanneer hij Onsenal voorschrijft. Zorg ervoor dat, vóór u met Onsenal begint, uw arts ervan op de hoogte is:

- als u een verhoogd risico heeft op aandoeningen van het hart, zoals hoge bloeddruk, suikerziekte, verhoogd cholesterol, of als u rookt; raadpleeg uw arts of Onsenal geschikt is voor u
- als u een maag- of darmzweer (twaalfvingerige darm) of een maag- of darmbloeding heeft gehad
- als uw hart of lever of nieren niet goed werken, zal uw arts u regelmatig op controle willen zien
- als u vocht vasthoudt (zoals bij gezwollen enkels of voeten)
- als u uitgedroogd bent, bijvoorbeeld ten gevolge van ziekte of diarree of als u diuretica gebruikt (plaspillen)
- als u een ernstige allergische reactie of ernstige huidreactie hebt gehad op een geneesmiddel
- als u acetylsalicylzuur gebruikt
- als u middelen gebruikt die de bloedstolling tegengaan (anticoagulantia)
- als u intolerant bent voor bepaalde suikers
- als u wordt behandeld voor een ontsteking, omdat Onsenal koorts, dat een symptoom is van een ontsteking, kan onderdrukken
- als u boven de 65 jaar bent, zal uw arts u regelmatig op controle willen zien.

Net als bij gebruik van andere niet-steroïde, ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAIDs; bijvoorbeeld ibuprofen of diclofenac) kan dit geneesmiddel leiden tot verhoging van uw bloeddruk. Uw arts kan u dan vragen uw bloeddruk regelmatig te controleren.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Onsenal nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Voordat u met Onsenal begint, moet uw arts weten of u de volgende middelen gebruikt:

- ACE-remmers of angiotensine-II-receptorantagonisten (gebruikt bij hoge bloeddruk en hartfalen)
- Acetylsalicylzuur of andere ontstekingsremmende geneesmiddelen
- Cyclosporine en tacrolimus (gebruikt om het afweersysteem te onderdrukken, bijvoorbeeld na transplantaties)
- Dextromethorfan (gebruikt als antihoestmiddel in hoestmengsels)
- Waterafdrijvende middelen (gebruikt om het vasthouden van vocht te behandelen)
- Fluconazol (gebruikt om schimmelinfecties te behandelen)
- Lithium (gebruikt om depressie te behandelen)
- Rifampicine (gebruikt om bacteriële infecties te behandelen)
- Warfarine (gebruikt om vorming van bloedstolsels (klonters) te voorkomen) of andere anticoagulantia
- Andere geneesmiddelen voor de behandeling van depressie, slaapstoornissen, hoge bloeddruk of een onregelmatige hartslag
- Neuroleptica (voor de behandeling van sommige psychische aandoeningen)
- Methotrexaat (voor de behandeling van reumatoïde artritis, psoriasis en leukemie)
- Carbamazepine (voor de behandeling van epilepsie/toevallen en sommige slaapstoornissen)
- Barbituraten (voor de behandeling van epilepsie/toevallen en sommige slaapstoornissen).

Onsenal kan tegelijkertijd met een lage dosis acetylsalicylzuur (aspirine) worden ingenomen. Vraag uw arts om advies voordat u deze geneesmiddelen samen inneemt.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U kunt Onsenal samen met voedsel maar ook zonder voedsel innemen.

Zwangerschap en borstvoeding

Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt

U mag Onsenal niet innemen als u zwanger bent of de kans bestaat dat u zwanger zou worden.

U mag Onsenal niet innemen als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Wanneer u zich duizelig of vermoeid voelt na inname van Onsenal, wacht dan met autorijden of machines bedienen tot u zich weer normaal voelt.

Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden

Onsenal bevat lactose (een soort suiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. HOE NEEMT U DIT MIDDEL IN?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De gebruikelijke dosering is tweemaal daags 400 mg. Gewoonlijk zult u tweemaal per dag twee capsules van 200 mg innemen.

De maximale aanbevolen dagelijkse dosis is 800 mg.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel capsules heeft ingenomen, dient u zo spoedig mogelijk uw arts of apotheker hiervan op de hoogte te brengen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Onsenal bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Onderstaande bijwerkingen werden waargenomen bij artrosepatiënten die geneesmiddelen met dezelfde werkzame stof als Onsenal innamen:

Stop onmiddellijk met het innemen van de capsules en neem contact op met uw arts

- als u een allergische reactie heeft zoals huiduitslag, zwellingen in het gezicht, een piepende of moeilijke ademhaling
- als u hartproblemen heeft zoals pijn op de borst

- als u leverfalen heeft (symptomen zijn bijvoorbeeld misselijkheid (zich ziek voelen), diarree, geelzucht (uw huid of uw oogwit ziet er geel uit))
- als u blaarvorming heeft of afschilfering van de huid
- als u heftige buikpijn heeft of tekenen van maag- of darmbloeding, zoals zwarte of bloederige ontlasting, of bloed braken.

Vaak voorkomende bijwerkingen die meer dan 1 op de 100 personen kunnen treffen, zijn hieronder opgesomd:

- Vasthouden van vocht met gezwollen enkels, benen en/of handen
- Urineweginfecties
- Sinusitis (neusbijholteontsteking, neusbijholte-infectie, verstopte of pijnlijke neusbijholtes), verstopte neus of loopneus, pijnlijke keel, hoesten, kou, griepachtige verschijnselen
- Duizeligheid, moeite met slapen
- Maagpijn, diarree, indigestie, winderigheid
- Huiduitslag, jeuk
- Stijve spieren
- Verergering van al bestaande allergiën

Soms voorkomende bijwerkingen die meer dan 1 op de 1000 personen kunnen treffen, zijn hieronder opgesomd:

- Hartfalen, hartkloppingen (het merkbaar worden van uw hartslag), versnelde hartslag
- Verergering van al bestaande verhoogde bloeddruk
- Abnormale uitslagen voor bloedtesten bij leveronderzoek
- Abnormale uitslagen voor bloedtesten bij nieronderzoek
- Bloedarmoede (veranderingen in rode bloedcellen waardoor vermoeidheid en kortademigheid ontstaat)
- Angst, depressie, uitputting, sufheid, tintelend en prikkelend gevoel
- Hoge kaliumwaarden in bloedtestresultaten (waardoor misselijkheid (zich ziek voelen), vermoeidheid, spierzwakte of hartkloppingen kunnen worden veroorzaakt)
- Verminderd of wazig zien, oorsuizen, pijn in de mond, wondjes in de mond
- Obstipatie, oprispingen, ontsteking van de maag (indigestie, maagpijn of braken), verergering van ontsteking van maag of darm
- Beenkrampen
- Huiduitslag met hevige jeuk (netelroos)

Zelden voorkomende bijwerkingen die meer dan 1 op de 10.000 personen kunnen treffen, zijn hieronder opgesomd:

- Zweren (bloedend) in de maag, slokdarm of darmen; of perforatie van de darm (dit kan maagpijn, koorts, misselijkheid, braken en darmafsluiting veroorzaken), donkere of zwarte ontlasting, ontsteking van de slokdarm (dit kan moeite met slikken veroorzaken), ontsteking van de alvleesklier (dit kan maagpijn veroorzaken)
- Verminderd aantal witte bloedcellen (die het lichaam tegen infecties helpen beschermen) en bloedplaatjes (grotere kans op bloedingen of blauwe plekken)
- Moeite met op elkaar afstemmen van spierbewegingen
- Zich verward voelen, verandering van de smaak
- Toegenomen gevoeligheid voor licht
- Verlies van hoofdhaar

Er zijn bijkomende bijwerkingen gemeld bij het gebruik van de werkzame stof in Onsenal (na het op de markt brengen). Het is moeilijk vast te stellen hoe vaak deze bijwerkingen voorkomen maar algemeen wordt aangenomen dat dit zeer zelden voorkomende bijwerkingen zijn die minder dan 1 op de 10.000 personen kunnen treffen:

- Hersenbloeding met de dood tot gevolg
- Ernstige allergische reacties (waaronder mogelijk fatale anafylactische shock) die oorzaak kunnen zijn van: huiduitslag, zwellingen van gezicht, lippen, mond, tong of keel, piepende ademhaling of moeite met ademen, moeite met slikken

- Bloeding in de maag of darm (die oorzaak kunnen zijn van bloederige stoelgang of braken), ontsteking van de (dikke) darm, misselijkheid (zich ziek voelen)
- Ernstige huidaandoeningen zoals Stevens-Johnson syndroom, ernstige huidontsteking met verlies van huidcellen en haar (exfoliatieve dermatitis), loslaten van de huid gevolgd door blaarvorming (toxische epidermale necrolyse)
- Leverfalen, leverbeschadiging en ernstige leverontsteking (soms met fatale afloop of levertransplantatie vereisend). Symptomen omvatten misselijkheid (zich ziek voelen), diarree, geelzucht, gele verkleuring van de huid of ogen, donker gekleurde urine, bleke ontlasting, gemakkelijk bloedende wondjes krijgen, jeuk, of rillingen
- Nierproblemen (mogelijk nierfalen, ontsteking van de nieren)
- Bloedstolsel in de bloedvaten van de longen. De verschijnselen hiervan kunnen bestaan uit plotselinge kortademigheid, scherpe pijn bij het ademen of flauwvallen
- Onregelmatige hartslag
- Hersenvliesontsteking (vlies dat de hersenen en het ruggenmerg omhult)
- Hallucinaties
- Verergering van epilepsie (mogelijk vaker voorkomende en/of ergere toevallen)
- Ontstoken bloedvaten (die oorzaak kunnen zijn van koorts, pijn, blauwe vlekken op de huid)
- Afsluiting van kleine slagaders of aders in het oog die gedeeltelijk of geheel verlies van het gezichtsvermogen veroorzaakt, ontsteking van het oogbindvlies (conjunctivitis), ooginfectie (roze oog), bloeding in het oog
- Vermindering van het aantal rode en witte bloedlichaampjes en bloedplaatjes (die oorzaak kunnen zijn van uitputting, gemakkelijk blauwe plekken krijgen, frequente bloedneus, en verhoogde gevoeligheid voor infecties)
- Pijn op de borst
- Verminderde reuk
- Verkleuring van de huid (blauwe plekken), spierpijn en spierzwakte, pijnlijke gewrichten
- Veranderingen in de menstruatie
- Hoofdpijn, hevig blozen
- Lage natriumwaarden in bloedtestresultaten (waardoor verlies van eetlust, hoofdpijn, misselijkheid (zich ziek voelen), spierkrampen en spierzwakte kunnen worden veroorzaakt)

In klinische studies waarin Onsenal tot 3 jaar gebruikt werd om het vanzelf ontstaan van dikkedarmpoliepen te voorkomen zijn de volgende bijkomende bijwerkingen waargenomen (bijwerkingen met een sterretje kwamen vaker voor in deze studies dan in studies naar artritis):

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen die meer dan 1 op de 10 personen kunnen treffen:

- Hoge bloeddruk*, diarree*

Vaak voorkomende bijwerkingen die meer dan 1 op de 100 personen kunnen treffen:

- Hartproblemen: hartaanval*, pijn op de borst (angina)
- Maagproblemen: misselijkheid, brandend maagzuur, uitstulping in de maag of darm die pijnlijk kan worden of geïnfecteerd kan raken (diverticulum), braken*, prikkelbare darmsyndroom (waaronder maagpijn, diarree, indigestie, winderigheid)
- Nierstenen (die oorzaak kunnen zijn van maag- of rugpijn, bloed in de urine), moeite met plassen, verhoogde creatiniewaarde (in bloedtestresultaat voor nierfunctie)
- Moeilijk ademen
- Spierspasmen
- Vasthouden van vocht met zwelling (oedeem)
- Vergrote en ontstoken prostaat, verhoogd prostaat specifiek antigeen (laboratoriumtest)
- Diverse infecties
- Gewichtstoename

Soms voorkomende bijwerkingen die meer dan 1 op de 1000 personen kunnen treffen:

- Beroerte
- Onstabiele angina (pijn op de borst), hartklepproblemen, hartritmestoornissen, kransslagaderproblemen, vergroot hart

- Diepe veneuze trombose (bloedklonter gewoonlijk in het been dat oorzaak is van pijn, zwelling of roodheid van de kuit of ademhalingsproblemen), blauwe plekken
- Ontsteking van de maag (waardoor irritatie en zweren in de maag en darm kunnen worden veroorzaakt), bloedende aambeien, frequente stoelgang, ontstoken of bloedend tandvlees/zweertjes in de mond
- Breuken van de onderste ledematen, gescheurde of ontstoken pezen
- Gordelroos, huidinfectie, droge jeukende huidontsteking (allergische dermatitis)
- Zwevers of bloeding in het oog die wazig of verminderd zien veroorzaakt, draaierigheid als gevolg van middenoorproblemen, moeite met spreken
- Moeite met slapen, 's nachts overmatig moeten plassen
- Vetbultjes op de huid of elders in het lichaam, ganglioncyste (onschuldige zwellingen op of rond gewrichten en pezen in de hand of voet)
- Abnormale of hevige bloedingen in de vagina, pijnlijke menstruatie, pijn in de borsten, cyste in de eierstok, symptomen van de menopauze
- Hoge waarden voor natrium of hemoglobine en lage waarden voor hematocriet of testosteron in bloedtesten
- Verminderd gehoor
- Verandering van het aantal bloedcellen

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

De capsules bewaren beneden 30°C.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na {EXP}. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is celecoxib.
- De andere stoffen in dit middel zijn gelatine, lactosemonohydraat, natriumlaurylsulfaat, povidon K30, croscarmellose-natrium, magnesiumstearaat en de kleurstof titaandioxide E171.
- De drukinkt bevat ook schellak, propyleenglycol en ijzeroxide E172.

Hoe ziet Onsenal eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De capsules zijn wit, gemerkt met “7767” en “200” in gouden inkt. Onsenal is verpakt in doordrukstrips en wordt geleverd in doosjes van 10 of 60 capsules.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Heinrich-Mack-Strasse 35
89257 Illertissen
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel. +356 212201 74

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 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 6785 800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.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 România 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.: +421-2-3355 5500

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.: + 371 670 35 775

United Kingdom

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

Lietuva

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

Deze bijsluiter is goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke omstandigheden waren. Het was tijdens de registratie onmogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is. Het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Onsenal 400 mg harde capsules Celecoxib

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Onsenal behoort tot de groep van geneesmiddelen die cyclo-oxygenase-2- (COX-2) -remmers worden genoemd.

Cyclo-oxygenase-2 is een enzym dat toeneemt op ontstoken plaatsen en in abnormaal groeiende cellen. Onsenal werkt door het remmen van COX-2, waarvoor dit soort delende cellen gevoelig zijn. Als gevolg hiervan sterven deze cellen af.

Onsenal wordt gebruikt om het aantal maagdarmpoliepen te verminderen bij patiënten met Familiale Adenomateuze Polyposis (FAP). FAP is een erfelijke aandoening waarbij de endeldarm en de dikke darm bedekt zijn met veel poliepen, die kunnen leiden tot darmkanker. Onsenal moet gebruikt worden naast de gebruikelijke behandeling van FAP-patiënten, zoals chirurgie en endoscopische controles.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 6.
- Als u een allergische reactie heeft gehad op de groep van geneesmiddelen die 'sulfonamiden' worden genoemd. Deze groep omvat sommige antibiotica (Bactrim en Septra, gebruikt in combinatie met sulfamethoxazol en trimethoprim), die gebruikt kunnen worden om infecties te behandelen.
- Als u een maag- of darmzweer (twaalfvingerige darm) heeft, of een maag- of darmbloeding.
- Als u na inname van aspirine of een ander ontstekingsremmend geneesmiddel neuspoliepen heeft gehad of een ernstige neusverstopping, of een allergische reactie zoals een jeukende huidauitslag, zwelling, moeilijke of piepende ademhaling.
- Als een vruchtbare vrouw bent, tenzij u effectieve anti-conceptie toepast.
- Als u borstvoeding geeft.
- Als u een ontsteking van de dikke darm (colitis ulcerosa) of van het darmkanaal (ziekte van Crohn) heeft.
- Als u aan een ernstige leveraandoening lijdt.
- Als u aan een ernstige nieraandoening lijdt.

- Als u aan hartfalen lijdt of een aangetoonde hartziekte en/of cerebrovasculaire ziekte heeft bijv. als u een hartinfarct, beroerte, lichte beroerte (TIA) of verstoppingen van de bloedvaten naar het hart of de hersenen heeft gehad.
- Als u een operatie heeft gehad om verstoppingen weg te halen of te overbruggen.
- Of als u problemen heeft of heeft gehad met de bloedsomloop (perifeer arterieel vaatlijden) of een operatie aan de slagaders van uw benen heeft gehad.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Bij sommige mensen zal de arts extra voorzichtig moeten zijn wanneer hij Onsenal voorschrijft. Zorg ervoor dat, vóór u met Onsenal begint, uw arts ervan op de hoogte is:

- als u een verhoogd risico heeft op aandoeningen van het hart, zoals hoge bloeddruk, suikerziekte, verhoogd cholesterol, of als u rookt; raadpleeg uw arts of Onsenal geschikt is voor u
- als u een maag- of darmzweer (twaalfvingerige darm) of een maag- of darmbloeding heeft gehad
- als uw hart of lever of nieren niet goed werken, zal uw arts u regelmatig op controle willen zien
- als u vocht vasthoudt (zoals bij gezwollen enkels of voeten)
- als u uitgedroogd bent, bijvoorbeeld ten gevolge van ziekte of diarree of als u diuretica gebruikt (plaspillen)
- als u een ernstige allergische reactie of ernstige huidreactie hebt gehad op een geneesmiddel
- als u acetylsalicylzuur gebruikt
- als u middelen gebruikt die de bloedstolling tegengaan (anticoagulantia)
- als u intolerant bent voor bepaalde suikers
- als u wordt behandeld voor een ontsteking, omdat Onsenal koorts, dat een symptoom is van een ontsteking, kan onderdrukken
- als u boven de 65 jaar bent, zal uw arts u regelmatig op controle willen zien.

Net als bij gebruik van andere niet-steroïde, ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAIDs; bijvoorbeeld ibuprofen of diclofenac) kan dit geneesmiddel leiden tot verhoging van uw bloeddruk. Uw arts kan u dan vragen uw bloeddruk regelmatig te controleren.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Onsenal nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Voordat u met Onsenal begint, moet uw arts weten of u de volgende middelen gebruikt:

- ACE-remmers of angiotensine-II-receptorantagonisten (gebruikt bij hoge bloeddruk en hartfalen)
- Acetylsalicylzuur of andere ontstekingsremmende geneesmiddelen
- Cyclosporine en tacrolimus (gebruikt om het afweersysteem te onderdrukken, bijvoorbeeld na transplantaties)
- Dextromethorfan (gebruikt als antihoestmiddel in hoestmengsels)
- Waterafdrijvende middelen (gebruikt om het vasthouden van vocht te behandelen)
- Fluconazol (gebruikt om schimmelinfecties te behandelen)
- Lithium (gebruikt om depressie te behandelen)
- Rifampicine (gebruikt om bacteriële infecties te behandelen)
- Warfarine (gebruikt om vorming van bloedstolsels (klonters) te voorkomen) of andere anticoagulantia
- Andere geneesmiddelen voor de behandeling van depressie, slaapstoornissen, hoge bloeddruk of een onregelmatige hartslag
- Neuroleptica (voor de behandeling van sommige psychische aandoeningen)
- Methotrexaat (voor de behandeling van reumatoïde artritis, psoriasis en leukemie)
- Carbamazepine (voor de behandeling van epilepsie/toevallen en sommige slaapstoornissen)
- Barbituraten (voor de behandeling van epilepsie/toevallen en sommige slaapstoornissen).

Onsenal kan tegelijkertijd met een lage dosis acetylsalicylzuur (aspirine) worden ingenomen. Vraag uw arts om advies voordat u deze geneesmiddelen samen inneemt.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U kunt Onsenal samen met voedsel maar ook zonder voedsel innemen.

Zwangerschap en borstvoeding

Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

U mag Onsenal niet innemen als u zwanger bent of de kans bestaat dat u zwanger zou worden.

U mag Onsenal niet innemen als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Wanneer u zich duizelig of vermoeid voelt na inname van Onsenal, wacht dan met autorijden of machines bedienen tot u zich weer normaal voelt.

Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden

Onsenal bevat lactose (een soort suiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. HOE NEEMT U DIT MIDDEL IN?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De gebruikelijke dosering is tweemaal daags 400 mg. Gewoonlijk zult u tweemaal per dag één capsule van 400 mg innemen.

De maximale aanbevolen dagelijkse dosis is 800 mg.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel capsules heeft ingenomen, dient u zo spoedig mogelijk uw arts of apotheker hiervan op de hoogte te brengen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Onsenal bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Onderstaande bijwerkingen werden waargenomen bij artrosepatiënten die geneesmiddelen met dezelfde werkzame stof als Onsenal innamen:

Stop onmiddellijk met het innemen van de capsules en neem contact op met uw arts

- als u een allergische reactie heeft zoals huiduitslag, zwellingen in het gezicht, een piepende of moeilijke ademhaling
- als u hartproblemen heeft zoals pijn op de borst

- als u leverfalen heeft (symptomen zijn bijvoorbeeld misselijkheid (zich ziek voelen), diarree, geelzucht (uw huid of uw oogwit ziet er geel uit))
- als u blaarvorming heeft of afschilfering van de huid
- als u heftige buikpijn heeft of tekenen van maag- of darmbloeding, zoals zwarte of bloederige ontlasting, of bloed braken.

Vaak voorkomende bijwerkingen die meer dan 1 op de 100 personen kunnen treffen, zijn hieronder opgesomd:

- Vasthouden van vocht met gezwollen enkels, benen en/of handen
- Urineweginfecties
- Sinusitis (neusbijholteontsteking, neusbijholte-infectie, verstopte of pijnlijke neusbijholtes), verstopte neus of loopneus, pijnlijke keel, hoesten, kou, griepachtige verschijnselen
- Duizeligheid, moeite met slapen
- Maagpijn, diarree, indigestie, winderigheid
- Huiduitslag, jeuk
- Stijve spieren
- Verergering van al bestaande allergiën

Soms voorkomende bijwerkingen die meer dan 1 op de 1000 personen kunnen treffen, zijn hieronder opgesomd:

- Hartfalen, hartkloppingen (het merkbaar worden van uw hartslag), versnelde hartslag
- Verergering van al bestaande verhoogde bloeddruk
- Abnormale uitslagen voor bloedtesten bij leveronderzoek
- Abnormale uitslagen voor bloedtesten bij nieronderzoek
- Bloedarmoede (veranderingen in rode bloedcellen waardoor vermoeidheid en kortademigheid ontstaat)
- Angst, depressie, uitputting, sufheid, tintelend en prikkelend gevoel
- Hoge kaliumwaarden in bloedtestresultaten (waardoor misselijkheid (zich ziek voelen), vermoeidheid, spierzwakte of hartkloppingen kunnen worden veroorzaakt)
- Verminderd of wazig zien, oorsuizen, pijn in de mond, wondjes in de mond
- Obstipatie, oprispingen, ontsteking van de maag (indigestie, maagpijn of braken), verergering van ontsteking van maag of darm
- Beenkrampen
- Huiduitslag met hevige jeuk (netelroos)

Zelden voorkomende bijwerkingen die meer dan 1 op de 10.000 personen kunnen treffen, zijn hieronder opgesomd:

- Zweren (bloedend) in de maag, slokdarm of darmen; of perforatie van de darm (dit kan maagpijn, koorts, misselijkheid, braken en darmafsluiting veroorzaken), donkere of zwarte ontlasting, ontsteking van de slokdarm (dit kan moeite met slikken veroorzaken), ontsteking van de alvleesklier (dit kan maagpijn veroorzaken)
- Verminderd aantal witte bloedcellen (die het lichaam tegen infecties helpen beschermen) en bloedplaatjes (grotere kans op bloedingen of blauwe plekken)
- Moeite met op elkaar afstemmen van spierbewegingen
- Zich verward voelen, verandering van de smaak
- Toegenomen gevoeligheid voor licht
- Verlies van hoofdhaar

Er zijn bijkomende bijwerkingen gemeld bij het gebruik van de werkzame stof in Onsenal (na het op de markt brengen). Het is moeilijk vast te stellen hoe vaak deze bijwerkingen voorkomen maar algemeen wordt aangenomen dat dit zeer zelden voorkomende bijwerkingen zijn die minder dan 1 op de 10.000 personen kunnen treffen:

- Hersenbloeding met de dood tot gevolg
- Ernstige allergische reacties (waaronder mogelijk fatale anafylactische shock) die oorzaak kunnen zijn van: huiduitslag, zwellingen van gezicht, lippen, mond, tong of keel, piepende ademhaling of moeite met ademen, moeite met slikken

- Bloeding in de maag of darm (die oorzaak kunnen zijn van bloedrige stoelgang of braken), ontsteking van de (dikke) darm, misselijkheid (zich ziek voelen)
- Ernstige huidaandoeningen zoals Stevens-Johnson syndroom, ernstige huidontsteking met verlies van huidcellen en haar (exfoliatieve dermatitis), loslaten van de huid gevolgd door blaarvorming (toxische epidermale necrolyse)
- Leverfalen, leverbeschadiging en ernstige leverontsteking (soms met fatale afloop of levertransplantatie vereisend). Symptomen omvatten misselijkheid (zich ziek voelen), diarree, geelzucht, gele verkleuring van de huid of ogen, donker gekleurde urine, bleke ontlasting, gemakkelijk bloedende wondjes krijgen, jeuk, of rillingen
- Nierproblemen (mogelijk nierfalen, ontsteking van de nieren)
- Bloedstolsel in de bloedvaten van de longen. De verschijnselen hiervan kunnen bestaan uit plotselinge kortademigheid, scherpe pijn bij het ademen of flauwvallen
- Onregelmatige hartslag
- Hersenvliesontsteking (vlies dat de hersenen en het ruggenmerg omhult)
- Hallucinaties
- Verergering van epilepsie (mogelijk vaker voorkomende en/of ergere toevallen)
- Ontstoken bloedvaten (die oorzaak kunnen zijn van koorts, pijn, blauwe vlekken op de huid)
- Afsluiting van kleine slagaders of aders in het oog die gedeeltelijk of geheel verlies van het gezichtsvermogen veroorzaakt, ontsteking van het oogbindvlies (conjunctivitis), ooginfectie (roze oog), bloeding in het oog
- Vermindering van het aantal rode en witte bloedlichaampjes en bloedplaatjes (die oorzaak kunnen zijn van uitputting, gemakkelijk blauwe plekken krijgen, frequente bloedneus, en verhoogde gevoeligheid voor infecties)
- Pijn op de borst
- Verminderde reuk
- Verkleuring van de huid (blauwe plekken), spierpijn en spierzwakte, pijnlijke gewrichten
- Veranderingen in de menstruatie
- Hoofdpijn, hevig blozen
- Lage natriumwaarden in bloedtesten (waardoor verlies van eetlust, hoofdpijn, misselijkheid (zich ziek voelen), spierkrampen en spierzwakte kunnen worden veroorzaakt)

In klinische studies waarin Onsenal tot 3 jaar gebruikt werd om het vanzelf ontstaan van dikkedarmpoliepen te voorkomen zijn de volgende bijkomende bijwerkingen waargenomen (bijwerkingen met een sterretje kwamen vaker voor in deze studies dan in studies naar artritis):

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen die meer dan 1 op de 10 personen kunnen treffen:

- Hoge bloeddruk*, diarree*

Vaak voorkomende bijwerkingen die meer dan 1 op de 100 personen kunnen treffen:

- Hartproblemen: hartaanval*, pijn op de borst (angina)
- Maagproblemen: misselijkheid, brandend maagzuur, uitstulping in de maag of darm die pijnlijk kan worden of geïnfecteerd kan raken (diverticulum), braken*, prikkelbare darmsyndroom (waaronder maagpijn, diarree, indigestie, winderigheid)
- Nierstenen (die oorzaak kunnen zijn van maag of rugpijn, bloed in de urine), moeite met plassen, verhoogde creatinine-waarde (in bloedtestresultaat voor nierfunctie)
- Moeilijk ademen
- Spierspasmen
- Vasthouden van vocht met zwelling (oedeem)
- Vergrote en ontstoken prostaat, verhoogd prostaat specifiek antigeen (laboratorium test)
- Diverse infecties
- Gewichtstoename

Soms voorkomende bijwerkingen die meer dan 1 op de 1000 personen kunnen treffen:

- Beroerte
- Onstabiele angina (pijn op de borst), hartkleproblemen, hartritmestoornissen, kransslagaderproblemen, vergroot hart

- Diepe veneuze trombose (bloedklonter gewoonlijk in het been dat oorzaak is van pijn, zwelling of roodheid van de kuit of ademhalingsproblemen, blauwe plekken)
- Ontsteking van de maag (waardoor irritatie en zweren in de maag en darm kunnen worden veroorzaakt), bloedende aambeien, frequente stoelgang, ontstoken of bloedend tandvlees/zweertjes in de mond
- Breuken van de onderste ledematen, gescheurde of ontstoken pezen
- Gordelroos, huidinfectie, droge jeukende huidontsteking (allergische dermatitis)
- Zwevers of bloeding in het oog die wazig of verminderd zien veroorzaakt, draaierigheid als gevolg van middenoorproblemen, moeite met spreken
- Moeite met slapen, 's nachts overmatig moeten plassen
- Vetbultjes op de huid of elders in het lichaam, ganglioncyste (onschuldige zwellingen op of rond gewrichten en pezen in de hand of voet)
- Abnormale of hevige bloedingen in de vagina, pijnlijke menstruatie, pijn in de borsten, cyste in de eierstok, symptomen van de menopauze
- Hoge waarden voor natrium of hemoglobine en lage waarden voor de hematocriet of testosteron in bloedtesten
- Verminderd gehoor
- Verandering van het aantal bloedcellen

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

De capsules bewaren beneden 30°C.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos {EXP }. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is celecoxib.
- De andere stoffen in dit middel zijn gelatine, lactosemonohydraat, natriumlaurylsulfaat, povidon K30, croscarmellose natrium, magnesiumstearaat en de kleurstof titaandioxide E171.
- De drukinkt bevat ook schellak, propyleenglycol, ijzeroxide E172 en Brilliant Blue FCF E133.

Hoe ziet Onsenal eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De capsules zijn wit, gemerkt met “7767” en “400” in groene inkt. Onsenal is verpakt in doordrukstrips en wordt geleverd in doosjes van 10 of 60 capsules.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Heinrich-Mack-Strasse 35
89257 Illertissen
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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.
Тел.: +36-1-488-37-00

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Тел.: +420-283-004-111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Тел. +356 212201 74

Danmark

Pfizer ApS
Тlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer BV
Тел: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Тел: +49 30 550055-51000

Norge

Pfizer AS
Тlf: +47 67 52 61 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o
Тел.: + 48 22 335 61 00

España

Pfizer S.A.
Тел: +34 91 490 99 00

Portugal

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

France

Pfizer
Тел: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer România S.R.L.
Тел: +40 21 207 28 00

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Тел.: + 421-2-3355 5500

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.: + 371 670 35 775

United Kingdom

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

Lietuva

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

Deze bijsluiter is goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke omstandigheden waren. Het was tijdens de registratie onmogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is. Het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.