

BIJLAGE I

**LIJST VAN NAMEN VAN DE GENEESMIDDELEN, FARMACEUTISCHE VORMEN,
STERKTEN, TOEDIENINGSWEGEN, HOUDERS VAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET
IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN, NOORWEGEN EN IJSLAND**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk	Pharmacia Austria Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien Oostenrijk	Celebrex 100 mg HartCapsulen	100 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Oostenrijk	Pharmacia Austria Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien Oostenrijk	Celebrex 200 mg HartCapsulen	200 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Oostenrijk	Pharmacia Austria Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien Oostenrijk	Solexa 100 mg HartCapsulen	100 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Oostenrijk	Pharmacia Austria Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien Oostenrijk	Solexa 200 mg HartCapsulen	200 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
België	Pharmacia Twin Squares Culliganllaan, 1 c B-1831 DIEGEM België	Celebrex	100 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
België	Pharmacia Twin Squares Culliganllaan, 1 c B-1831 DIEGEM België	Celebrex	200 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
België	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs België	Solexa	100 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
België	Pharmacia S.A.	Solexa	200 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Rijksweg 12 B-2870 Puurs België				
Denemarken	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Denemarken	Celebra	100 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Denemarken	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Denemarken	Celebra	200 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Denemarken	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Denemarken	Solexa	100 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Denemarken	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Denemarken	Solexa	200 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Finland	Pharmacia Oy P.O Box 45 02601 ESPOO FINLAND	Celebra	100 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Finland	Pharmacia Oy P.O Box 45 02601 ESPOO FINLAND	Celebra	200 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Finland	Pharmacia Oy P.O Box 45	Solexa	100 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	02601 ESPOO FINLAND				
Finland	Pharmacia Oy P.O Box 45 02601 ESPOO FINLAND	Solexa	200 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	PHARMACIA SAS 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT Frankrijk	Celebrex	100 mg	Capsule	Oraal gebruik
Frankrijk	PHARMACIA SAS 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT Frankrijk	Celebrex	200 mg	Capsule	Oraal gebruik
Frankrijk	CARDEL 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT Frankrijk	Solexa	100 mg	Capsule	Oraal gebruik
Frankrijk	CARDEL 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT Frankrijk	Solexa	200 mg	Capsule	Oraal gebruik
Duitsland	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen Duitsland	Celebra 100 mg HartCapsulen	100	Capsule, hard	Oraal gebruik
Duitsland	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen	Celebra 200 mg HartCapsulen	200	Capsule, hard	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Duitsland				
Duitsland	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen Duitsland	Celebrex 100 mg HartCapsulen	100	Capsule, hard	Oraal gebruik
Duitsland	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen Duitsland	Celebrex 200 mg HartCapsulen	200	Capsule, hard	Oraal gebruik
Griekenland	Pfizer Hellas AE 5 Alketou St 116 33 Athens Griekenland	Aclarex	100 mg	Capsule hard	Oraal gebruik
Griekenland	Pfizer Hellas AE 5 Alketou St 116 33 Athens Griekenland	Aclarex	200 mg	Capsule hard	Oraal gebruik
Griekenland	Pharmacia hellas 2 Kalavriton 145 62 Nea kifisia Athens Griekenland	Celebrex	100 mg	Capsule hard	Oraal gebruik
Griekenland	Pharmacia hellas 2 Kalavriton 145 62 Nea kifisia Athens Griekenland	Celebrex	200 mg	Capsule hard	Oraal gebruik
				Capsule	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Ierland	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL Verenigd Koninkrijk	Celebrex	100 mg	Capsule hard	Oraal gebruik
Ierland	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL Verenigd Koninkrijk	Celebrex	200 mg	Capsule hard	Oraal gebruik
Ierland	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road, High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL Verenigd Koninkrijk	Solexa	100 mg	Capsule hard	Oraal gebruik
Ierland	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL Verenigd Koninkrijk	Solexa	200 mg	Capsule hard	Oraal gebruik
Italië	Pharmacia Italia S.p.A.	Artilog	100 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italië				
Italië	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italië	Artilog	200 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Italië	Sefarma S.r.l. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italië	Artrid	200 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Italië	Sefarma S.r.l. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italië	Artrid	100 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Italië	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italië	Celebrex	100 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Italië	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italië	Celebrex	200 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Italië	Pfizer Italiana S.p.A. Via Valbondione, 113 I-00188 Roma Italië	Solexa	100 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Italië	Pfizer Italiana S.p.A. Via Valbondione, 113	Solexa	200 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	I-00188 Roma Italië				
Luxemburg	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs België	Celebrex	100 mg	Capsule	Oraal gebruik
Luxemburg	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs België	Celebrex	200 mg	Capsule	Oraal gebruik
Luxemburg	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs België	Solexa	100 mg	Capsule	Oraal gebruik
Luxemburg	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs België	Solexa	200 mg	Capsule	Oraal gebruik
Nederland	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederland	Celebrex 100 mg	100 mg	Capsule	Oraal gebruik
Nederland	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederland	Celebrex 200 mg	200 mg	Capsule	Oraal gebruik
Nederland	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel	Solexa	100 mg	Capsule	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Nederland				
Nederland	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederland	Solexa	200 mg	Capsule	Oraal gebruik
Noorwegen	Pharmacia Norge AS Lilleakerveien. 2 B N-0283 Oslo Noorwegen	Celebra	100 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Noorwegen	Pharmacia Norge AS Lilleakerveien. 2 B N-0283 Oslo Noorwegen	Celebra	200 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Estrada Nacional 10, Km 16, Porto Zemouto 2830-411 Coima Portugal	Celebrex 100 mg	100 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Estrada Nacional 10, Km 16, Porto Zemouto 2830-411 Coima Portugal	Celebrex 200 mg	200 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Portugal	Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1 1º - Venda Nova 2700-547 Amadora PORTUGAL	Solexa 100 mg	100 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Portugal	Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1 1º - Venda Nova 2700-547 Amadora PORTUGAL	Solexa 200 mg	200 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Spanje	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid Spanje	Artilog 100 mg	100 mg	Capsule	Oraal gebruik
Spanje	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid Spanje	Artilog 200 mg	200 mg	Capsule	Oraal gebruik
Spanje	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid Spanje	Celebrex 100 mg	100 mg	Capsule	Oraal gebruik
Spanje	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid Spanje	Celebrex 200 mg	200 mg	Capsule	Oraal gebruik
Zweden	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Zweden	Aclarix	100 mg	Capsule	Oraal gebruik
Zweden	Pharmacia Sverige AB	Aclarix	200 mg	Capsule	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	S-112 87 Stockholm Zweden				
Zweden	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Zweden	Celebra	100 mg	Capsule	Oraal gebruik
Zweden	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Zweden	Celebra	200 mg	Capsule	Oraal gebruik
Zweden	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Zweden	Celora	100 mg	Capsule	Oraal gebruik
Zweden	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Zweden	Celora	200 mg	Capsule	Oraal gebruik
Zweden	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Zweden	Solexa	100 mg	Capsule	Oraal gebruik
Zweden	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Zweden	Solexa	200 mg	Capsule	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH Verenigd Koninkrijk	Celebrex	100 mg	Capsule	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Pharmacia Ltd Davy Avenue	Celebrex	200 mg	Capsule	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH Verenigd Koninkrijk				
Verenigd Koninkrijk	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH Verenigd Koninkrijk	Solexa	100 mg	Capsule	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH Verenigd Koninkrijk	Solexa	200 mg	Capsule	Oraal gebruik

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN DE REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING(EN) VAN DE PRODUCTKENMERKEN OPGESTELD DOOR HET EMEA

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN GENEESMIDDELEN DIE CELECOXIB, ETORICOXIB, PARECOXIB, ROFECOXIB EN VALDECOXIB BEVATTEN

- INLEIDING

De COX-2-inhibitoren celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, parecoxib en valdecoxib omvatten een relatief nieuwe groep stoffen met als gemeenschappelijke farmacologische werkzaamheid het selectief inhiberen van cyclo-oxygenase-2. COX-2-inhibitoren zijn in de medische praktijk ingevoerd voor de behandeling van patiënten met chronische degeneratieve ontstekingsziektes, zoals reumatoïde artritis en osteoarthritis.

Als eerste zijn rofecoxib en celecoxib in de EU voor deze indicaties goedgekeurd, en vervolgens rofecoxib voor de behandeling van acute pijn en pijn als gevolg van primaire dysmenorroe. Later werd etoricoxib in enkele EU-lidstaten goedgekeurd voor reumatische aandoeningen, zoals jichtarthritis. Valdecoxib is – na aanvang van de verwijzingsprocedure – goedgekeurd voor de reumatische indicaties en voor primaire dysmenorroe. Parecoxib, een prodrug van valdecoxib, is goedgekeurd voor korte-termijnbehandeling van postchirurgische pijn, met intraveneuze of intramusculaire toediening. Celecoxib werd in oktober 2003 goedgekeurd voor een weesgeneesmiddelen-indicatie (familiale adenomateuze polypose).

De COX-2 inhibitoren zijn in grote klinische onderzoeken bestudeerd en er is thans een aanzienlijke hoeveelheid toxicologische, farmacologische, klinische en epidemiologische gegevens beschikbaar. Bij de primaire goedkeuring waren er onvoldoende gegevens beschikbaar die, in vergelijking met de gebruikelijke NSAID's, voordelen van het middel aantoonen in de lange-termijnbehandeling van patiënten met reumatoïde artritis en osteoarthritis. Bovendien was er slechts weinig bekend over de verdraagbaarheid bij normaal gebruik van COX-2-inhibitoren, d.w.z. buiten het kader van klinische onderzoeken – zoals het geval is bij bijna alle nieuwe chemische entiteiten die op brede schaal in de medische praktijk worden geïntroduceerd. Er zijn met betrekking tot dit aspect grote klinische onderzoeken met hoge doseringen uitgevoerd en gepubliceerd (VIGOR: rofecoxib versus naproxen, CLASS: celecoxib versus diclofenac of ibuprofen), waarbij vooral aandacht is besteed aan de gastro-intestinale verdraagbaarheid.

In juli 2002 verzocht Frankrijk het CPMP een advies krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, uit te brengen over de vraag of de vergunningen voor het in de handel brengen voor COX-2-inhibitoren (celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib en parecoxib) bevattende geneesmiddelen moeten worden verlengd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken, door het baten/risicoprofiel van deze categorie producten opnieuw te beoordelen.

Het CPMP heeft tijdens de van 23 tot en met 25 juli 2002 gehouden comitévergadering besloten een verwijzingsprocedure te initiëren krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, voor geneesmiddelen die celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib en valdecoxib bevatten. De hierin geformuleerde vragen hadden betrekking op de gastro-intestinale en cardiovasculaire veiligheid. In oktober 2002 heeft het CPMP aanvullende vragen gesteld over ernstige overgevoeligheidsreacties (anafylaxie en angio-oedeem) en ernstige huidreacties, zoals Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme en exfoliatieve dermatitis bij patiënten die met COX-2 inhibitoren worden behandeld.

- ASPECTEN MET BETREKKING TOT DE WERKZAAMHEID

Van celecoxib is werkzaamheid aangetoond voor de behandeling van reumatoïde artritis of osteoarthritis. De werkzaamheid was beter dan die van placebo en gelijkwaardig aan die van niet-

selectieve NSAID's (diclofenac, naproxen, ibuprofen) in vergelijkbare klinische omgevingen, equipotente dosering en behandelingsduur.

- ASPECTEN MET BETREKKING TOT DE VEILIGHEID

Gastro-intestinale toxiciteit

Uit de beschikbare gegevens bleek dat van COX-2-inhibitoren in vergelijking met conventionele NSAID's geen significant en consequent voordeel in gastro-intestinaal opzicht was aangetoond. De verschaft klinische gegevens die specifiek betrekking hadden op celecoxib waren in vergelijking met naproxen consistent qua gastro-intestinaal voordeel. De gastro-intestinale veiligheid met betrekking tot gecompliceerde ulceraties was gelijkwaardig met die van ibuprofen en diclofenac.

Het CPMP besloot een algemene verklaring toe te voegen aan rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik" en rubriek 5.1 "Farmacodynamische eigenschappen" van de samenvatting van de productkenmerken voor alle COX-2-inhibitoren, betrekking hebbend op patiënten met een vergrote kans op het ontwikkelen van gastro-intestinale complicaties bij het gebruik van NSAID's.

Het is niet bekend of het gastro-intestinale toxiciteitsprofiel van COX-2-inhibitoren geassocieerd met acetylsalicylzuur zich negatief verhoudt tot dat van conventionele NSAID's die met acetylsalicylzuur worden toegediend, maar er is evenmin bewijs dat het beter zou zijn. Op grond van de huidige gegevens over celecoxib is vereist dat de productinformatie zodanig wordt bijgewerkt dat de mogelijkheid van een verhoogde gastro-intestinale toxiciteit, vergeleken met COX-2-inhibitoren of met uitsluitend acetylsalicylzuur, wordt toegevoegd.

In aansluiting op de besprekingen en met inachtneming van de met betrekking tot de andere COX-2-inhibitoren verschaft gegevens heeft het CPMP besloten, rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik" van de samenvatting van de productkenmerken (SPC) met betrekking tot concomitant gebruik van alle COX-2-inhibitoren uit te breiden met een algemene verklaring over het geassocieerd gebruik van COX-2-inhibitoren en acetylsalicylzuur.

Cardiovasculaire toxiciteit

De beschikbare preklinische gegevens wekten verontrusting ten aanzien van de cardiovasculaire veiligheid, in het bijzonder met betrekking tot myocardinfarct (MI). Er zijn echter dikwijls tegenstrijdige resultaten verkregen. Het verschil in plaatjesremmende werkzaamheid tussen sommige COX-1-inhiberende NSAID's en COX-2 selectieve inhibitoren kan klinisch significant zijn bij patiënten met een verhoogde kans op trombo-embolische reacties.

Er lijkt zich een trend af te tekenen naar een hoger risico van myocardinfarct samenhangend met het gebruik van celecoxib, in vergelijking met naproxen en diclofenac. In tegenstelling tot COX-1-inhiberende NSAID's hebben COX-2-inhibitoren, waaronder celecoxib, in therapeutische doses geen plaatjesremmende werking. Met betrekking tot het cardiovasculaire risico kan in aanmerking worden genomen dat COX-2-inhibitoren qua veiligheid mogelijk enigszins in het nadeel zijn, vergeleken met conventionele NSAID's. Daarom moet de samenvatting van de productkenmerken voor alle COX-2-inhibitoren, met inbegrip van celecoxib, in rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik" worden gewijzigd door toevoeging van een waarschuwende verklaring met betrekking tot patiënten met een medische voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen of patiënten die met ASA in lage dosering worden behandeld als profylaxe tegen cardiovasculaire trombo-embolische aandoeningen.

Overgevoeligheid en ernstige huidreacties

Bij vergelijking van celecoxib met NSAID's, in het bijzonder met diclofenac, bleek de incidentie van huidreacties, vooral huiduitslag, aanzienlijk hoger in de onderzoeken MAA, CLASS en SUCCESS. De resultaten van klinische onderzoeken bieden een grondslag voor de conclusie dat patiënten die met celecoxib worden behandeld aan een groter risico van huiduitslag onderhevig zijn dan patiënten die met diclofenac worden behandeld, en mogelijk ook aan een grotere kans op urticaria dan patiënten die met andere NSAID's worden behandeld.

Spontaan geleverde rapportage van overgevoelighedsreacties (anafylaxie/angio-oedeem) kwam voor celecoxib niet frequent voor. Omdat relevante informatie ontbreekt, kan er geen aanvullende verklaring van mogelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van angio-oedeem/anafylaxie worden opgenomen.

Bovendien zijn voor celecoxib geïsoleerde gevallen gemeld van ernstige cutane bijwerkingen, t.w. Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse. De absolute en geschatte frequentiecijfers wekken de indruk dat deze bijwerkingen zeer sporadisch voorkomen, en de frequentie lijkt niet te verschillen van die van conventionele NSAID's.

Om te waarborgen dat deze potentieel levensbedreigende bijwerkingen in de klinische praktijk aandacht genieten, heeft het CPMP besloten dat in rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik" van de samenvattingen van de productkenmerken voor alle COX-2-inhibitoren een algemene verklaring inzake overgevoeligheid en ernstige huidreacties zal worden toegevoegd/aangepast.

GEHARMONISEERDE FORMULERING VOOR DE SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN VAN ALLE COX-2-INHIBITOREN

Na beoordeling van de over celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib en parecoxib verschaft gegevens heeft het CPMP een geharmoniseerde formulering goedgekeurd, die moet worden opgenomen in de samenvattingen van de productkenmerken van alle COX-2-inhibitoren die in deze verwijzingsprocedure en in de wetenschappelijke beoordeling zijn betrokken. De formulering voor celecoxib luidt als volgt:

Rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik"

Wegens de mogelijkheid van een toename van bijwerkingen bij hogere doses celecoxib, andere COX-2 remmers en NSAIDs, dienen patiënten die met celecoxib behandeld worden opnieuw te worden beoordeeld na een dosisverhoging en, wanneer een toename van de werkzaamheid uitblijft, dienen andere therapeutische opties overwogen te worden (zie 4.2).

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 bestaat een verhoogd risico op gastro-intestinale bijwerkingen van celecoxib, andere COX-2 remmers en NSAIDs wanneer deze tegelijk met acetylsalicylzuur (zelfs in lage doses) worden ingenomen.

Gezien het ontbreken van een effect op de bloedplaatjesfunctie zijn selectieve COX-2 remmers geen substituuat voor acetylsalicylzuur ter profylaxe van trombo-embolische cardiovasculaire ziekten. Omdat celecoxib de plaatjesaggregatie niet remt, dienen behandelingen met aggregatieremmers (bijvoorbeeld acetylsalicylzuur) niet gestopt te worden en indien geïndiceerd, overwogen te worden bij patiënten met een risico op, of met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of andere trombotische incidenten (voorgeschiedenis van myocard infarct, angina, ischemische hartziekte, artherosclerotische hartziekte,

CVA, cerebrale ischemie, coronaire bypasschirurgie of perifere vaatchirurgie) (zie 4.5 en 5.1).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van ischemische hartziekte wegens het farmacodynamische profiel van COX-2 selectieve remmers zoals hierboven vermeld. Als er klinische aanwijzingen zijn van verslechtering van de toestand van specifieke klinische symptomen bij deze patiënten, dienen passende maatregelen te worden genomen en dient het stopzetten van de behandeling met celecoxib te worden overwogen.

Via postmarketing surveillance werden ernstige huidreacties, waaronder exfoliatieve dermatitis, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse gerapporteerd in verband met het gebruik van NSAIDs, waaronder celecoxib (zie 4.8). Overgevoelighedsreacties (anafylaxie en angioneurotisch oedeem) zijn gemeld bij patiënten die celecoxib toegediend kregen (zie 4.8). Patiënten met een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamiden kunnen een groter risico lopen op het ontwikkelen van overgevoelighedsreacties (zie 4.3). De behandeling met celecoxib dient gestaakt te worden bij de eerste tekenen van overgevoeligheid.

Rubriek 5.1 “Farmacodynamische eigenschappen”

Binnen het klinisch doseringsgebied (200-400 mg per dag) is Celecoxib een orale, selectieve cyclo-oxygenase-2 (COX-2) remmer.

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 prostaanoïde mediators voor pijn, ontsteking, en koorts. COX-2 speelt ook een rol bij de ovulatie, implantatie en sluiting van de ductus Botalli, regulering van de nierfunctie en functies binnen het centraal zenuwstelsel (koortsinductie, pijnwaarneming, 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 van ulcera 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 voorvallen 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. De klinische relevantie van deze waarnemingen is niet vastgesteld.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTINGEN VAN PRODUCTKENMERKEN

Overwegende dat,

- het CPMP het verwijzingsverzoek heeft beoordeeld, dat werd gedaan krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, met betrekking tot celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib en valdecoxib bevattende geneesmiddelen;
- het CPMP van mening is dat toevoeging van nieuwe contra-indicaties in geen van de onderhavige samenvattingen van de productkenmerken vereist is;
- het CPMP heeft geconcludeerd dat een waarschuwing moet worden toegevoegd met betrekking tot de gastro-intestinale veiligheid van celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib en valdecoxib bevattende geneesmiddelen, met het accent op de associatie met acetylsalicylzuur;
- het CPMP heeft geconcludeerd dat een waarschuwing moet worden toegevoegd met betrekking tot de cardiovasculaire veiligheid van celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib en valdecoxib bevattende geneesmiddelen, met het accent op het risico van myocardinfarct;

- het CPMP heeft geconcludeerd dat een waarschuwing moet worden toegevoegd/aangepast met betrekking tot waargenomen of potentiële ernstige huidreacties en overgevoeligheidsreacties op celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib en valdecoxib bevattende geneesmiddelen;
- het CPMP, ingevolge het vorenstaande, heeft geoordeeld dat de baten/risicoverhouding van celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib en valdecoxib bevattende geneesmiddelen gunstig blijft,

heeft het CPMP de verlenging geadviseerd van de aanvragen/vergunningen voor het in de handel brengen voor celecoxib bevattende geneesmiddelen (zoals bedoeld in bijlage I) voor symptomatische verlichting van osteoartritis (OA) en reumatoïde artritis (RA), zoals gewijzigd overeenkomstig de herziene samenvatting van de productkenmerken zoals uiteengezet in bijlage III.

BIJLAGE III
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

NOTA:
DEZE SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN WAS EEN BIJLAGE VAN DE COMMISSIE BESLISSING VAN DIT VERWIJZINGSVERZOEK VOOR ARBITRAGE. DE TEKSTEN WAREN GELDIG OP DAT MOMENT.

NA DE COMMISSIE BESLISSING ZULLEN DE BEVOEGDE AUTHORITEITEN VAN DE LIDSTATEN DE PRODUCT INFORMATIE AANPASSEN NAARGELANG DIT VEREIST IS. BIJGEVOLG KOMT DEZE SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN NIET NOODZAKELIJKERWIJS OVEREEN MET DE HUIDIGE TEKST.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

{FANTASIENAAM, zie bijlage I} 100 mg capsule, hard.
{ FANTASIENAAM, zie bijlage I} 100 mg capsule.
{ FANTASIENAAM, zie bijlage I} 200 mg capsule, hard.
{ FANTASIENAAM, zie bijlage I} 200 mg capsule.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 100 mg of 200 mg celecoxib. Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard of capsule.

{Fantasiennaam} 100 mg zijn ondoorzichtige, witte capsules met dubbele blauwe band met de opdruk 7767 en 100.

{Fantasiennaam} 200 mg zijn ondoorzichtige, witte capsules met dubbele gouden band met de opdruk 7767 en 200.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van artrose of reumatoïde artritis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Artrose: De gebruikelijke aanbevolen dosering is 200 mg éénmaal daags of in twee doses verdeeld over de dag. Bij sommige patiënten met onvoldoende symptoomverlichting kan een verhoogde dosering van 200 mg tweemaal daags de werkzaamheid verhogen.

Reumatoïde artritis: De aanbevolen dosering is 200-400 mg per dag, in te nemen in twee doses verdeeld over de dag.

De maximaal aanbevolen dosering is 400 mg per dag voor beide indicaties.

{Fantasiennaam} kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Ouderen: Bij patiënten ouder dan 65 jaar, in het bijzonder diegenen met een lichaamsgewicht van minder dan 50 kg, dient de behandeling gestart te worden met de lagere dosering (200 mg per dag). Indien nodig kan de dosering daarna worden verhoogd tot 400 mg per dag (zie 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornissen: Bij patiënten met een vastgestelde matig gestoorde leverfunctie met een serum albumine van 25-35 g/l moet de behandeling met de helft van de aanbevolen dosering worden gestart. De ervaring bij deze patiënten is beperkt tot het gebruik bij patiënten met cirrhose (zie 4.3, 4.4 en 5.2).

Nierfunctiestoornissen: De ervaring met celecoxib bij patiënten met een licht of matig gestoorde nierfunctie is beperkt. Deze patiënten moeten daarom met voorzichtigheid worden behandeld (zie 4.3, 4.4 en 5.2).

Kinderen: Celecoxib is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen.

4.3 Contra-indicaties

- Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen (zie 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 COX-2 (cyclo-oxygenase-2) remmers.
- Zwangerschap en vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij een effectieve methode van anticonceptie wordt gebruikt (zie 4.5). In dierexperimenteel onderzoek is waargenomen dat celecoxib in de twee bestudeerde diersoorten misvormingen veroorzaakt (zie 4.6 en 5.3). Bij de mens is een risico tijdens de zwangerschap niet bekend, maar dit kan niet worden uitgesloten.
- Borstvoeding (zie 4.6 en 5.3).
- Ernstige leverdysfunctie (serumalbumine < 25 g/l of Child-Pugh score ≥ 10).
- Patiënten met een geschatte renale creatinineklaring van < 30 ml/min.
- Inflamatoire darmziekte.
- Ernstig congestief hartfalen (NYHA III-IV).

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Wegens de mogelijkheid van een toename van bijwerkingen bij hogere doses celecoxib, andere COX-2 remmers en NSAIDs, dienen patiënten die met celecoxib behandeld worden opnieuw te worden beoordeeld na een dosisverhoging en, wanneer een toename van de werkzaamheid uitblijft, dienen andere therapeutische opties overwogen te worden (zie 4.2).

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 bestaat een verhoogd risico op gastro-intestinale bijwerkingen van celecoxib, andere COX-2 remmers en NSAIDs wanneer deze tegelijk met acetylsalicylzuur (zelfs in lage doses) worden ingenomen.

Gezien het ontbreken van een effect op de bloedplaatjesfunctie zijn selectieve COX-2 remmers geen substituuut voor acetylsalicylzuur ter profylaxe van trombo-embolische cardiovasculaire ziekten. Omdat celecoxib de plaatjesaggregatie niet remt, dienen behandelingen met aggregatieremmers (bijvoorbeeld acetylsalicylzuur) niet gestopt te worden en indien geïndiceerd, overwogen te worden bij patiënten met een risico op, of met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of andere trombotische incidenten (voorgeschiedenis van myocard infarct, angina, ischemische hartziekte, artherosclerotische hartziekte, CVA, cerebrale ischemie, coronaire bypasschirurgie of perifere vaatchirurgie) (zie 4.5 en 5.1).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van ischemische hartziekte wegens het farmacodynamische profiel van COX-2 selectieve remmers zoals hierboven vermeld. Als er klinische aanwijzingen zijn van verslechtering van de toestand van specifieke klinische symptomen bij deze patiënten, dienen passende maatregelen te worden genomen en dient het stopzetten van de behandeling met celecoxib te worden overwogen.

Net als bij andere geneesmiddelen die de prostaglandinesynthese remmen, is bij patiënten die celecoxib gebruiken vochtretentie en oedeem waargenomen. Celecoxib dient daarom met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen, linker ventrikel dysfunctie of hypertensie, en bij patiënten met een bestaand oedeem ten gevolge van andere

oorzaken, omdat remming van de prostaglandinesynthese kan leiden tot een verminderde nierfunctie en vochtretentie. Voorzichtigheid is ook vereist bij patiënten die diuretica gebruiken of bij wie anderszins een risico op hypovolemie bestaat.

Een verminderde lever-, nier- of met name hartfunctie komt vaker bij ouderen voor, bij wie celecoxib in de laagst effectieve dosis moet worden gebruikt. Deze patiënten dienen om deze reden onder gepast medisch toezicht te blijven. In klinisch onderzoek waren de renale effecten van celecoxib gelijk aan die van de NSAIDs die als referentie medicatie werden toegepast.

Celecoxib remt CYP2D6. Hoewel celecoxib geen sterke remmer van dit enzym is, kan voor geneesmiddelen waarvan de dosis individueel getitreerd wordt en die door CYP2D6 worden gemetaboliseerd, verlaging van de dosering nodig zijn (zie 4.5).

Patiënten die bekend zijn zwakke CYP 2C9 metaboliseerders te zijn, dienen met voorzichtigheid behandeld te worden (zie 5.2).

Via postmarketing surveillance werden ernstige huidreacties, waaronder exfoliatieve dermatitis, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse gerapporteerd in verband met het gebruik van NSAIDs, waaronder celecoxib (zie 4.8). Overgevoeligheidsreacties (anafylaxie en angioneurotisch oedeem) zijn gemeld bij patiënten die celecoxib toegediend kregen (zie 4.8). Patiënten met een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamiden kunnen een groter risico lopen op het ontwikkelen van overgevoeligheidsreacties (zie 4.3). De behandeling met celecoxib dient gestaakt te worden bij de eerste tekenen van overgevoeligheid.

Celecoxib kan koorts en andere tekenen van ontsteking maskeren.

Bij patiënten die tegelijkertijd werden behandeld met warfarine zijn ernstige bloedingen opgetreden. Voorzichtigheid is geboden, wanneer celecoxib met warfarine of andere orale anticoagulantia wordt gecombineerd (zie 4.5).

{Fantasiennaam} 100 mg en 200 mg capsules bevatten lactose (respectievelijk 149,7 mg en 49,8 mg). Patiënten met de 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

Bij patiënten die met warfarine of andere anticoagulantia worden behandeld, dient de anticoagulerende activiteit te worden gecontroleerd, in het bijzonder gedurende de eerste dagen na het instellen van de behandeling met celecoxib of na wijziging van de celecoxibdosering, omdat deze patiënten een verhoogd risico hebben op bloedingscomplicaties. Daarom dient bij patiënten die orale anticoagulantia gebruiken de prothrombinetijd INR nauwlettend gecontroleerd te worden, in het bijzonder gedurende de eerste dagen na het instellen van de behandeling met celecoxib of na wijziging van de celecoxibdosering (zie 4.4). Bij met name oudere patiënten die tegelijkertijd celecoxib en warfarine gebruikten, zijn bloedingen in combinatie met een verlengde prothrombinetijd gerapporteerd, waarvan sommige met fatale afloop.

NSAIDs kunnen de werking van diuretica en antihypertensiva verminderen. Net als bij NSAIDs zou het risico op acute nierinsufficiëntie toegenomen kunnen zijn, wanneer ACE-remmers worden gecombineerd met celecoxib.

Het gelijktijdig toedienen van NSAIDs en ciclosporine of tacrolimus zou de nefrotoxiciteit van ciclosporine en tacrolimus kunnen verhogen. Wanneer celecoxib met een van deze geneesmiddelen wordt gecombineerd, moet daarom de nierfunctie gecontroleerd worden.

Celecoxib kan in combinatie met een lage dosering acetylsalicylzuur worden gebruikt, maar is geen vervanging voor acetylsalicylzuur voor cardiovasculaire profylaxe. Zoals geldt voor andere NSAIDs, is in de ingediende studies 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 remmer van CYP2D6. Tijdens gebruik van celecoxib waren de plasmaspiegels van het CYP2D6-substraat dextromethorfan met 136% verhoogd. De plasmaconcentraties van geneesmiddelen die substraat voor dit enzym zijn, zouden bij gelijktijdig gebruik van celecoxib verhoogd kunnen zijn. Voorbeelden van geneesmiddelen die substraat voor dit enzym zijn, zijn antidepressiva (tricyclische en SSRIs), neuroleptica en anti-aritmica. Het is mogelijk dat de dosering van CYP2D6 substraten waarvan de dosis individueel getitreerd wordt, verlaagd moet worden, wanneer behandeling met celecoxib wordt gestart, of verhoogd moeten worden, wanneer behandeling met celecoxib wordt gestaakt.

In vitro onderzoek toont aan dat celecoxib mogelijk in enige mate het CYP2C19 gekatalyseerde metabolisme remt. De klinische relevantie van deze *in vitro* bevinding is onbekend. Voorbeelden van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C19 zijn diazepam, citalopram en imipramine.

In een interactie studie 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.

In 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 methotrexaat gerelateerde toxiciteit worden overwogen.

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

Effect van andere geneesmiddelen op celecoxib

Omdat celecoxib voornamelijk door CYP2C9 gemetaboliseerd wordt, moet bij patiënten die tegelijkertijd fluconazol gebruiken de helft van de aanbevolen dosering celecoxib worden toegepast. Het gebruik van een eenmalige dosering celecoxib van 200 mg in combinatie met eenmaal daags 200 mg fluconazol, een potente CYP2C9-remmer, leidde tot een gemiddelde toename van de C_{max} van 60%, en van de AUC van 130%, voor celecoxib. Het gelijktijdig gebruik van inductoren van CYP2C9, zoals rifampicine, carbamazepine en barbituraten, kan de plasmaspiegel van celecoxib verlagen.

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens bekend over het gebruik van celecoxib tijdens de zwangerschap. In dierexperimenteel onderzoek in ratten en konijnen zijn ontwikkelingsstoornissen, waaronder aangeboren afwijkingen, waargenomen (zie 4.3 en 5.3). Bij de mens is een risico tijdens de zwangerschap niet bekend, maar dit kan niet worden uitgesloten. Net als bij andere geneesmiddelen die de prostaglandinesynthese remmen, kan celecoxib leiden tot ineffectieve uteruscontracties en vroegtijdige sluiting van de ductus Botalli tijdens het laatste trimester van de zwangerschap. Het gebruik van celecoxib is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die in verwachting kunnen raken (zie 4.3 en 4.4). Wanneer een vrouw in verwachting raakt tijdens behandeling met celecoxib, moet het gebruik van celecoxib worden gestopt.

Er zijn geen studies bij mensen uitgevoerd naar de uitscheiding van celecoxib in moedermelk. Studies

bij ratten tonen dat celecoxib wordt uitgescheiden in moedermelk in concentraties die gelijk zijn aan de plasmaconcentratie. Vrouwen die celecoxib gebruiken, moeten geen borstvoeding geven.

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

Patiënten die bij gebruik van celecoxib last krijgen van duizeligheid, vertigo of slaperigheid moeten deelname aan het verkeer en het bedienen van machines vermijden.

4.8 Bijwerkingen

In gecontroleerd klinisch onderzoek zijn ongeveer 7400 patiënten met celecoxib behandeld, waaronder ongeveer 2300 patiënten gedurende 1 jaar of langer. Tijdens 12 gecontroleerde studies met een placebo en/of actieve controle groep zijn bij patiënten die celecoxib gebruikten de volgende voorvallen gerapporteerd. De bijwerkingen die hieronder worden genoemd zijn met een frequentie gelijk aan of hoger dan placebo waargenomen. De mate waarin de behandeling werd onderbroken vanwege het optreden van bijwerkingen was 7,1% bij patiënten die werden behandeld met celecoxib en 6,1% bij patiënten die placebo ontvingen.

In aanvulling hierop zijn zeer zeldzame en geïsoleerde meldingen opgenomen uit post-marketing ervaring bij meer dan 5.3 miljoen patiënten.

[Zeer vaak ($>1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$), Soms ($\geq 1/1000$, $<1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$), Zeer zelden ($<1/10.000$ waaronder geïsoleerde gevallen)]

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: sinusitis, bovenste luchtweginfectie

Soms: urineweginfectie

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: anemie

Zelden: leukopenie, trombocytopenie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: hyperkaliëmie

Psychische stoornissen

Vaak: slapeloosheid

Soms: angst, depressie, vermoeidheid

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid

Soms: wazig zien, hypertonie, paresthesie

Zelden: ataxie, smaakverandering

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: oorsuizen

Hartaandoeningen

Soms: palpitaties

Bloedvataandoeningen

Soms: hypertensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: faryngitis, rhinitis

Soms: hoest, dyspnoe

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: buikpijn, diarree, dyspepsie, flatulentie

Soms: constipatie, eructatie, gastritis, stomatitis, braken

Zelden: duodenum-, maag- en slokdarmulcus, dysfagie, darmperforatie, oesofagitis, melaena

Lever- en galaandoeningen

Soms: abnormale leverfunctie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: huiduitslag

Soms: urticaria

Zelden: alopecia, fotosensibiliteit

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: beenkrampen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: perifere oedeem/ vochtretentie

Onderzoeken

Soms: verhoogd SGOT en SGPT, verhoogde creatininespiegels, verhoogd ureumgehalte (BUN)

Meldingen afkomstig van de postmarketing surveillance omvatten hoofdpijn, misselijkheid en artralgie, alsook de volgende zeer zeldzame (<1/10.000, waaronder geïsoleerde gevallen):

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: pancytopenie

Immuunsysteemaandoeningen: ernstige allergische reacties, anafylactische shock

Psychische stoornissen: verwardheid, hallucinaties

Zenuwstelselaandoeningen: verergering van epilepsie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen: verminderd gehoor

Hartaandoeningen: congestief hartfalen, hartfalen, myocardinfarct

Bloedvataandoeningen: vasculitis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: bronchospasmen

Maagdarmstelselaandoeningen: gastro-intestinale bloeding, acute pancreatitis

Lever- en galaandoeningen: hepatitis, geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen: angioneurotisch oedeem, geïsoleerde meldingen van exfoliatie van de huid, waaronder syndroom van Stevens-Johnson, epidermale necrolyse, erythema multiforme

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen: myositis

Nier- en urinewegaandoeningen: acute nierinsufficiëntie, interstitiële nefritis

4.9 Overdosering

Er is geen praktijkervaring met overdosering. In studies zijn enkelvoudige doseringen tot 1200 mg en meervoudige doseringen tot 1200 mg tweemaal daags toegediend aan gezonde proefpersonen gedurende 9 dagen, waarbij geen klinisch significante bijwerkingen optraden. In het geval van vermoede overdosering dient de gebruikelijke ondersteunende medische zorg gegeven te worden, zoals het verwijderen van de maaginhoud, klinische supervisie en zo nodig symptomatische behandeling. Dialyse is naar verwachting geen efficiënte methode voor het verwijderen van het geneesmiddel, vanwege een hoge eiwitbinding.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ATC-code: M01AH01

Binnen het klinisch doseringsgebied (200-400 mg per dag) is Celecoxib een orale, selectieve cyclo-

oxygenase-2 (COX-2) remmer. Bij deze dosering is geen statistisch significante remming van COX-1 waargenomen bij gezonde proefpersonen (bepaald als *ex vivo* remming van de vorming van tromboxaan B₂ (TxB₂)).

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. COX-2 speelt ook een rol bij de ovulatie, implantatie en sluiting van de ductus Botalli, regulering van de nierfunctie en functies binnen het centraal zenuwstelsel (koortsinductie, pijnwaarneming, 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 van ulcera 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 voorvallen 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. De klinische relevantie van deze waarnemingen is niet vastgesteld.

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

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 (= driemaal de hoogst aanbevolen dosis), had celecoxib geen invloed op de plaatjesaggregatie en de bloedingstijd in vergelijking met placebo.

De werkzaamheid en veiligheid van celecoxib bij de behandeling van artrose en reumatoïde artritis is in verschillende klinische studies bevestigd. Celecoxib is geëvalueerd bij de behandeling van pijn en ontsteking bij artrose van de knie en de heup bij ongeveer 4200 patiënten in gecontroleerde studies (tot 12 weken) met zowel placebo als actieve referentiemedicatie. Het is eveneens geëvalueerd bij de behandeling van ontsteking en pijn bij reumatoïde artritis in ongeveer 2100 patiënten in actieve en placebo-gecontroleerde studies (tot 24 weken). Celecoxib gaf bij een dosering van 200 tot 400 mg per dag binnen 24 uur na inname verlichting van de pijn. Er zijn vijf gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde studies uitgevoerd, waarbij een geplande endoscopische evaluatie van het bovenste maagdarmkanaal is uitgevoerd bij ongeveer 4500 patiënten zonder initiële ulceraties (celecoxib 50-400 mg tweemaal daags). In twaalf weken durende endoscopische studies was celecoxib (100 tot 800 mg per dag) geassocieerd met een significant lager risico op maagdarmulcera dan naproxen (1000 mg per dag) en ibuprofen (2400 mg per dag). De data waren niet consistent in vergelijking met diclofenac (150 mg per dag). In twee van de 12 weken durende studies was het percentage patiënten met endoscopische maagdarmulcera niet significant verschillend tussen de placebo en celecoxib 200 mg tweemaal daags en 400 mg tweemaal daags.

In een langdurige (6 tot 15 maanden) prospectieve veiligheidsstudie (CLASS studie) kregen 5800 artrose- en 2200 reumatoïde artritis patiënten celecoxib 400 mg tweemaal daags (respectievelijk 4 en 2 maal de aanbevolen doses bij artrose en reumatoïde artritis), ibuprofen 800 mg driemaal daags of diclofenac 75 mg tweemaal daags (beide in therapeutische doses) toegediend. Tweeëntwintig procent van de geïncludeerde patiënten werd gelijktijdig behandeld met een lage dosis acetylsalicylzuur (≤ 325 mg/dag), voornamelijk voor cardiovasculaire profylaxe. Voor het primaire eindpunt, gecompliceerde ulcera (gedefinieerd als maagdarmlaeding, perforatie of obstructie), was celecoxib niet significant verschillend van ibuprofen of diclofenac alleen. Ook voor de groep behandeld met gecombineerde NSAIDs was er geen statisch significant verschil voor gecompliceerde ulcera (relatief risico 0,77; 95% BI 0,41-1,46, gebaseerd op de volledige duur van de studie). Voor het gecombineerde eindpunt, gecompliceerde en symptomatische ulcera, was de incidentie significant lager in de celecoxibgroep dan in de NSAID-groep (relatief risico 0,66; 95% BI 0,45-0,97), maar was er geen verschil tussen

celecoxib en diclofenac. De patiënten die gelijktijdig behandeld werden met celecoxib en een lage dosis acetylsalicylzuur vertoonden 4 maal meer gecompliceerde ulcera dan diegenen behandeld met celecoxib alleen. De incidentie van klinisch significante hemoglobinedalingen (>2 g/dl), bevestigd door middel van herhaalde testen, was significant lager bij de patiënten die celecoxib kregen dan bij de patiënten van de NSAID-groep (relatief risico 0,29; 95% BI 0,17-0,48). De significant lagere incidentie van dit voorval met celecoxib bleef behouden met of zonder gebruik van acetylsalicylzuur.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Celecoxib wordt goed geabsorbeerd. Piekplasmaconcentraties worden na ongeveer twee tot drie uur bereikt. Inname met voedsel (vetrijke maaltijd) vertraagt de absorptie met ongeveer 1 uur.

De eliminatie van celecoxib is voornamelijk een gevolg van metabolisme in de lever. Minder dan 1% van de dosering wordt onveranderd met de urine uitgescheiden. De inter-individuele variatie in blootstelling bedraagt ongeveer een factor 10. De farmacokinetiek van celecoxib is lineair binnen de therapeutische doseringsrange. De plasma-eiwitbinding is ongeveer 97% bij therapeutische plasmaconcentraties. Het middel wordt niet bij voorkeur gebonden aan erythrocyten. De eliminatie halfwaarde-tijd bedraagt 8-12 uur. Steady-state plasmaconcentraties worden na 5 dagen bereikt. De farmacologische activiteit berust bij de moederverbinding. De voornaamste metabolieten die in het bloed zijn aangetoond, hebben geen waarneembare COX-1 of COX-2 activiteit.

Celecoxib wordt in de lever gemetaboliseerd door hydroxylering, oxidatie en in enige mate glucuronidering. Het fase I metabolisme wordt voornamelijk gekatalyseerd door CYP2C9. Er bestaat genetisch polymorfisme van dit enzym. Minder dan 1% van de bevolking bezit een enzym met verminderde activiteit en vormt daardoor een groep van langzame metaboliseerders. In deze groep patiënten zijn de plasmaspiegels van celecoxib waarschijnlijk duidelijk verhoogd. Patiënten waarvan bekend is dat zij behoren tot langzame CYP2C9 metaboliseerders, moeten met voorzichtigheid worden behandeld.

Er zijn geen klinisch significante verschillen gevonden in de farmacokinetische parameters van celecoxib tussen oudere Amerikanen van Afrikaanse afkomst en Kaukasiërs.

Bij vrouwelijke patiënten ouder dan 65 jaar is de plasmaconcentratie celecoxib ongeveer 100% verhoogd.

Patiënten met een milde leverinsufficiëntie vertoonden in vergelijking tot vrijwilligers met een normale leverfunctie een gemiddelde toename van 53% in de C_{max} en 26% van de AUC van celecoxib. In patiënten met een matige leverinsufficiëntie bedragen deze waarden respectievelijk 41% en 146%. De metabole capaciteit in patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie correleerde het beste met de albumine waarden. In patiënten met matige leverinsufficiëntie (serum albumine 25-35 g/l) moet de behandeling met celecoxib met de helft van de aanbevolen dosering worden gestart. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (serum albumine <25 g/l) zijn niet onderzocht en het gebruik van celecoxib in deze patiëntengroep is gecontraïndiceerd.

Er is weinig ervaring met celecoxib bij nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek van celecoxib is niet bestudeerd in patiënten met nierinsufficiëntie, maar is waarschijnlijk niet aanzienlijk gewijzigd. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij de behandeling van patiënten met nierinsufficiëntie. Ernstige nierinsufficiëntie is gecontraïndiceerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Conventioneel embryo-foetaal toxiciteitsonderzoek resulteerde in een dosis-afhankelijk optreden van hernia diaphragmatica in rattenfoetussen en cardiovasculaire afwijkingen in foetussen van het konijn bij een systemische blootstelling van ongeveer 5x (rat) en 3x (konijn) de maximaal aanbevolen dosering per dag bij de mens (400 mg). In een peri- en postnatale toxiciteitsstudie in de rat, waarbij blootstelling aan celecoxib tijdens de organogenese plaatsvond, werd eveneens hernia diaphragmatica waargenomen. In deze studie was, bij de laagste dosering waarbij deze afwijking in één dier optrad, de geschatte marge een factor 3 in verhouding tot de aanbevolen maximale humane dagdosering.

In dieren resulteerde blootstelling aan celecoxib tijdens de vroege embryonale ontwikkeling in pre-implantatie en post-implantatie verliezen. Deze effecten worden bij prostaglandinesynthese remming verwacht.

Celecoxib werd uitgescheiden in moedermelk bij de rat. In een peri- en postnatale studie in ratten werd toxiciteit bij de jongen waargenomen.

In conventionele genotoxiciteitsstudies en carcinogeniciteitsonderzoek, werd geen speciaal risico voor de mens waargenomen, anders dan zoals beschreven in andere paragrafen van deze samenvatting van de productkenmerken. 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 100 mg capsules bevatten lactosemonohydraat, natriumlaurylsulfaat, povidon K30, croscarmellose natrium en magnesiumstearaat. De capsulewand bevat gelatine, titaandioxide E171; de inkt bevat indigotine E132.

De 200mg capsules bevatten lactosemonohydraat, natriumlaurylsulfaat, povidon K30, croscarmellose natrium en magnesiumstearaat. De capsulewand bevat gelatine, titaandioxide E171; de inkt bevat ijzeroxide E172.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere of matte PVC/Aclar, of Alu-Alufolie blisterverpakking. Doosjes met 2, 6, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 10x10, 10x30, 10x50, 1x50, 1x100 unit-dosis.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen bijzondere vereisten

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

{Naam en adres} [Land in de taal van de tekst, geen telefoon, fax nummers, e-mail adressen of websites]

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

[In te vullen door de Houder van de vergunning voor het in de handel brengen, nadat de vergunning is

verleend.]

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[In te vullen door de Houder van de vergunning voor het in de handel brengen, nadat de vergunning is verleend of vernieuwd.]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING