

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Celecoxib Sandoz 100 mg capsules, hard  
Celecoxib Sandoz 200 mg capsules, hard

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Celecoxib Sandoz 100 mg capsules, hard:  
Elke harde capsule bevat 100 mg celecoxib.  
Hulpstof met bekend effect: Elke harde capsule bevat 6,65 mg lactose als lactosemonohydraat.

Celecoxib Sandoz 200 mg capsules, hard:  
Elke harde capsule bevat 200 mg celecoxib.  
Hulpstof met bekend effect: Elke harde capsule bevat 13,3 mg lactose als lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard.

Celecoxib Sandoz 100 mg capsules, hard:  
Capsule (lengte 17,7 – 18,3 mm): wit lichaam en blauwe dop, die witte tot enigszins licht geelachtig gekleurde korrels bevat.

Celecoxib Sandoz 200 mg capsules, hard:  
Capsule (lengte 19,1 - 19,7 mm): wit lichaam en oranje dop, die witte tot enigszins licht geelachtig gekleurde korrels bevat.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Bij volwassenen voor de symptomatische verlichting bij de behandeling van:

- osteoarthritis
- reumatoïde arthritis
- spondylitis ankylopoetica

De beslissing om een selectieve cyclo-oxygenase-2 (COX-2)-remmer voor te schrijven moet worden gebaseerd op een beoordeling van de algehele risico's voor de individuele patiënt (zie de rubrieken 4.3 en 4.4).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Omdat de cardiovasculaire risico's van celecoxib kunnen toenemen met de dosis en duur van de blootstelling, dient de kortst mogelijke duur en de laagste effectieve dagelijkse dosis te worden gebruikt. De behoefte van de patiënt aan symptomatische verlichting en respons op therapie dient geregeld opnieuw te worden geëvalueerd, vooral bij patiënten met osteoarthritis (zie de rubrieken 4.3, 4.4, 4.8 en 5.1).

### *Osteoarthritis*

De gebruikelijke aanbevolen dagelijkse dosis is 200 mg die eenmaal daags of in twee gedeelde doses moet worden ingenomen. Bij bepaalde patiënten met onvoldoende verlichting van de klachten, kan een verhoogde dosis van 200 mg twee keer daags de werkzaamheid verhogen. Als er na twee weken geen verhoogd therapeutisch voordeel is opgetreden, moeten andere therapeutische opties worden overwogen.

### *Reumatoïde artritis*

De aanbevolen dagelijkse begindosis is 200 mg die in twee gedeelde doses moet worden ingenomen. De dosis kan zo nodig later worden verhoogd tot 200 mg tweemaal daags. Als er na twee weken geen verhoogd therapeutisch voordeel is opgetreden, moeten andere therapeutische opties worden overwogen.

### *Spondylitis ankylopoetica*

De aanbevolen dagelijkse dosis is 200 mg die eenmaal daags of in twee gedeelde doses moet worden ingenomen. Bij enkele patiënten met onvoldoende verlichting van de klachten kan een verhoogde dosis van 400 mg eenmaal daags of in twee gedeelde doses de werkzaamheid verhogen. Als er na twee weken geen verhoogd therapeutisch voordeel is opgetreden, moeten andere therapeutische opties worden overwogen.

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

### Speciale populaties

#### *Ouderen (> 65 jaar)*

Net als bij jongere volwassenen, moet aanvankelijk 200 mg per dag worden gebruikt. De dosis kan zo nodig later worden verhoogd tot 200 mg tweemaal daags. Bijzondere voorzichtigheid moet worden betracht bij ouderen met een lichaamsgewicht van minder dan 50 kg (zie de rubrieken 4.4 en 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

Celecoxib is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen.

#### *Trage CYP2C9-metaboliseerders*

Patiënten van wie bekend is, of vermoed wordt dat zij trage CYP2C9-metaboliseerders zijn op basis van het genotype of een eerdere geschiedenis/ervaring met andere CYP2C9-substraten dienen celecoxib voorzichtig te krijgen toegediend omdat het risico van dosisafhankelijke bijwerkingen groter is. Overweeg verlaging van de dosis tot de helft van de laagste aanbevolen dosis (zie rubriek 5.2).

#### *Leverinsufficiëntie*

De behandeling dient te worden begonnen met de helft van de aanbevolen dosis bij patiënten met vastgestelde matige leverinsufficiëntie met een serumalbumine van 25-35 g/l. De ervaring met dergelijke patiënten is beperkt tot cirrosepatiënten (zie de rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

#### *Nierinsufficiëntie*

De ervaring met celecoxib bij patiënten met milde of matige nierinsufficiëntie is beperkt, daarom moeten dergelijke patiënten voorzichtig worden behandeld (zie de rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

### Wijze van toediening

#### Oraal gebruik

Celecoxib Sandoz kan al dan niet bij de maaltijd worden ingenomen.

Voor patiënten die moeite hebben met het doorslikken van capsules kan de inhoud van een capsule celecoxib toegevoegd worden aan appelmoes, rijstpap, yoghurt of geprakte banaan. Om dat te doen, moet de volledige inhoud van de capsule voorzichtig worden gelegd op een afgestroken theelepeltje.

appelmoes, rijstpap, yoghurt of geprakte banaan (koud of op kamertemperatuur) en onmiddellijk worden ingenomen met een glas water.

#### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bekende overgevoeligheid voor sulfonamiden.
- Actieve peptisch ulcer of gastro-intestinale (GI) bloeding.
- Patiënten die hebben geleden aan astma, acute rinitis, neuspoliepen, angioneurotisch oedeem, netelroos of andere reacties van het allergische type na gebruik van acetylsalicylzuur of andere niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), inclusief cyclo-oxygenase-2 (COX-2)-remmers.
- Bij zwangerschap en vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tenzij zij een effectieve contraceptiemethode gebruiken (zie rubriek 4.6). Er is aangetoond dat celecoxib misvormingen veroorzaakt bij de twee bestudeerde diersoorten. (zie de rubrieken 4.6 en 5.3). Het risico bij de mens tijdens de zwangerschap is niet gekend, maar kan niet worden uitgesloten.
- Borstvoeding (zie de rubrieken 4.6 en 5.3).
- Ernstige leverdysfunctie (serumalbumine < 25 g/l of Child-Pugh-score ≥ 10).
- Patiënten met een geschatte creatinineklaring < 30 ml/min.
- Inflammatoire darmaandoening.
- Congestief hartfalen (NYHA II-IV).
- Vastgestelde ischemische hartaandoening, perifere arteriële ziekte en/of cerebrovasculaire aandoening.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Gastro-intestinale (GI)-effecten

Complicaties van het bovenste en onderste deel van het maagdarmsstelsel (perforaties, zweren of bloedingen (PUB's)), waarvan sommige met fatale afloop, hebben zich bij patiënten voorgedaan die behandeld werden met celecoxib. Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij de behandeling van patiënten die het meeste risico lopen op de ontwikkeling van een maagdarmsstelselcomplicatie bij NSAID's; ouderen, patiënten die concomitant een andere NSAID of plaatjesremmende geneesmiddelen (zoals acetylsalicylzuur) of glucocorticoïden gebruiken, patiënten die alcohol drinken of patiënten met een voorgaande geschiedenis van maagdarmaandoeningen, zoals verzwering en GI-bloeding.

Er is verder een toename van het risico op bijwerkingen op het maagdarmsstelsel voor celecoxib (maagdarmsstelselverzwering of andere maagdarmsstelselcomplicaties), wanneer celecoxib concomitant wordt ingenomen met acetylsalicylzuur (zelfs op lage doses).

Een significant verschil van de GI-veiligheid tussen selectieve COX-2-remmers plus acetylsalicylzuur vs. NSAID's plus acetylsalicylzuur is bij langdurige klinische onderzoeken niet aangetoond (zie rubriek 5.1).

##### Concomitant NSAID-gebruik

Het concomitante gebruik van celecoxib en niet-acetylsalicylzuur- NSAID moet worden vermeden.

##### Cardiovasculaire effecten

Er werd een groter aantal ernstige cardiovasculaire voorvallen, hoofdzakelijk myocardinfarct, geconstateerd in een langetermijn- placebo-gecontroleerde studie bij proefpersonen met sporadisch voorkomende adenomateuze poliepen behandeld met celecoxib bij doses van 200 mg tweemaal daags en 400 mg tweemaal daags, in vergelijking met placebo (zie rubriek 5.1).

Omdat de cardiovasculaire risico's van celecoxib kunnen toenemen met de dosis en duur van de blootstelling, dient de kortst mogelijke duur en de laagste effectieve dagelijkse dosis te worden gebruikt. NSAID's, inclusief COX-2 selectieve remmers, zijn in verband gebracht met een verhoogd risico van cardiovasculaire en trombotische bijwerkingen wanneer deze langdurig worden ingenomen. De exacte omvang van het risico dat gepaard gaat met een enkele dosis, werd nog niet bepaald, evenals de exacte duur van de behandeling die in verband wordt gebracht met een verhoogd risico. De behoefte van de patiënt aan symptomatische verlichting en respons op therapie dient geregeld opnieuw te worden geëvalueerd, vooral bij patiënten met osteoarthritis (zie de rubrieken 4.2, 4.3, 4.8 en 5.1).

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

COX-2-selectieve remmers vormen geen substituut voor acetylsalicylzuur ter profylaxe van cardiovasculaire trombo-embolische aandoeningen vanwege hun gebrek aan effecten tegen bloedplaatjes. Daarom moeten trombocytenuitremmertherapieën niet worden stopgezet (zie rubriek 5.1).

#### Vasthouden van vocht en oedeem

Net als met andere actieve stoffen waarvan bekend is dat zij de prostaglandinensynthese onderdrukken, is het vasthouden van vocht en oedeem waargenomen bij patiënten die celecoxib gebruiken. Daarom moet celecoxib voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen, linkerventrikeldysfunctie of hypertensie, en bij patiënten met vooraf bestaande oedeem door enige andere reden, omdat prostaglandinenremming kan leiden tot achteruitgang van de nierfunctie en het vasthouden van vocht. Voorzichtigheid is ook vereist bij patiënten die een diureticumbehandeling ondergaan of anderszins een risico lopen op hypovolemie.

#### Hypertensie

Net als met alle NSAID's kan celecoxib leiden tot het begin van een nieuwe hypertensie of verergering van al bestaande hypertensie, beide kunnen bijdragen tot een toegenomen incidentie van cardiovasculaire voorvallen. Daarom moet de bloeddruk nauwlettend worden bewaakt tijdens de inleiding van de therapie met celecoxib en gedurende het verloop van de therapie.

#### Effecten op de lever en nieren

Een aangetaste nier- of leverfunctie en vooral hartdysfunctie zijn waarschijnlijker bij ouderen en daarom moet er goed medisch toezicht worden gehouden.

NSAID's, inclusief celecoxib, kunnen niertoxiciteit veroorzaken. Klinische onderzoeken met celecoxib hebben niereffecten aangetoond die lijken op die welke werden waargenomen met vergelijkende NSAID's. Patiënten die het grootste risico lopen op niertoxiciteit zijn degenen met een verslechterde nierfunctie, hartfalen, leverdysfunctie, die diuretica, angiotensine omzettend enzym (ACE)-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten innemen, en ouderen (zie rubriek 4.5). Dergelijke patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd terwijl ze een behandeling met celecoxib krijgen.

Er zijn bepaalde gevallen van ernstige leverreacties, inclusief hepatitis fulminans (sommige met een fatale afloop), levernecrose en leverfalen (sommige met een fatale afloop of een levertransplantatie vereisend) met celecoxib gemeld. Onder de gevallen die de tijd tot het begin rapporteerden, ontwikkelden de meeste van de ernstige ongewenste hepatische voorvallen zich binnen een maand na het begin van de celecoxib-behandeling (zie rubriek 4.8).

Als tijdens de behandeling een van de hierboven beschreven orgaansysteemfuncties bij patiënten achteruitgaat, moeten passende maatregelen worden opgenomen en moet beëindiging van de celecoxib-therapie worden overwogen.

### CYP2D6-remming

Celecoxib remt CYP2D6. Ofschoon het geen sterke remmer van dit enzym is, kan een dosisverlaging noodzakelijk zijn voor individuele dosis-getitreerde geneesmiddelen die door CYP2D6 worden gemetaboliseerd (zie rubriek 4.5).

### Slechte CYP2C9-metaboliseerders

Patiënten van wie bekend is dat ze slechte CYP2C9-metaboliseerders zijn, moeten voorzichtig worden behandeld (zie rubriek 5.2).

### Huid en systemische overgevoeligheidsreacties

Er zijn in zeer zeldzame gevallen ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, inclusief exfoliatieve dermatitis, syndroom van Stevens-Johnson, en toxische epidermale necrolyse, gemeld in verband met het gebruik van celecoxib (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken vroeg in de loop van therapie het hoogste risico te lopen op deze reacties: het begin van de reactie vond in de meerderheid van de gevallen plaats binnen de eerste maand van de behandeling. Ernstige overgevoeligheidsreacties (inclusief anafylaxie, angioedema en geneesmiddelenhuiduitslag met eosinofilie en systemische klachten [DRESS, of overgevoeligheidssyndroom]) zijn gemeld bij patiënten die celecoxib kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten met een geschiedenis van sulfonamidenallergie of een allergie voor enig geneesmiddel kunnen een groter risico op ernstige huidreacties of overgevoeligheidsreacties lopen (zie rubriek 4.3). Celecoxib moet worden stopgezet bij de eerste verschijning van huiduitslag, slijmvlieslaesies, of enig ander teken van overgevoeligheid.

### Algemeen

Celecoxib kan koorts en andere tekenen van ontsteking maskeren.

### Gebruik met orale antistollingsmiddelen

Bij patiënten die gelijktijdig een therapie met warfarine krijgen, werden ernstige bloedingsvoorvallen, waarvan sommige fataal, gemeld. Er werd melding gemaakt van een verhoogde protrombinetijd (INR) met een gelijktijdige therapie. Daarom moet dit van dichtbij worden opgevolgd bij patiënten die orale antistollingsmiddelen van het type warfarine/coumarine krijgen, vooral wanneer de therapie met celecoxib wordt opgestart of wanneer de dosis celecoxib wordt gewijzigd (zie rubriek 4.5). Concomitant gebruik van antistollingsmiddelen met NSAID's kan het risico op bloedingen verhogen. Men moet heel voorzichtig zijn wanneer celecoxib met warfarine of andere orale antistollingsmiddelen, waaronder nieuwe antistollingsmiddelen (bv. apixaban, dabigatran en rivaroxaban), wordt gecombineerd.

### Hulpstoffen

Celecoxib Sandoz 100 mg- en 200 mg-capsules bevatten lactose (zie rubriek 2.). Patiënten met de zeldzaam voorkomende erfelijke problemen van galactose-intolerantie, de algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Farmacodynamische interacties

#### *Antistollingsmiddelen*

De antistollingsactiviteit moet in het bijzonder worden gecontroleerd tijdens de eerste paar dagen na het begin of de wijziging van de dosis celecoxib bij patiënten die warfarine of andere antistollingsmiddelen ontvangen, omdat deze patiënten een verhoogd risico op bloedingscomplicaties hebben. Daarom moeten patiënten die orale antistollingsmiddelen krijgen nauwlettend worden gecontroleerd op hun protrombinetijd INR, in het bijzonder tijdens de eerste paar dagen wanneer de therapie met celecoxib is begonnen of de dosis celecoxib is veranderd (zie rubriek 4.4). Er zijn

bloedingsvoorvallen die verband houden met toenames van de protrombinetijd gemeld, overwegend bij ouderen, bij patiënten die celecoxib tegelijk met warfarine krijgen, sommige fataal.

#### *NSAID's of glucocorticoïden*

Het concomitante gebruik van celecoxib en een niet-acetylsalicylzuur-NSAID of een glucocorticoïd kan het risico op complicaties van het bovenste en onderste deel van het maagdarmsstelsel verhogen (zie rubriek 4.4).

#### *Antihypertensiva*

NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva waaronder ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten, diuretica en bètablokkers verminderen. Wat betreft NSAID's, kan het risico van acute nierinsufficiëntie, die gewoonlijk omkeerbaar is, worden verhoogd bij bepaalde patiënten met een verslechterde nierfunctie (bijv. uitgedroogde patiënten, patiënten die diuretica gebruiken, of oudere patiënten) wanneer ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en/of diuretica worden gecombineerd met NSAID's, inclusief celecoxib (zie rubriek 4.4). Daarom moet de combinatie voorzichtig worden toegediend, vooral bij ouderen. Patiënten moeten adequaat gehydrateerd zijn en de controle van de nierfunctie na het begin van de concomitante therapie en geregeld daarna moet in aanmerking worden genomen.

In een 28 dagen durende klinische studie bij patiënten met door lisinopril gecontroleerde fase I- en II-hypertensie, leidde toediening van celecoxib 200 mg tweemaal daags tot geen klinisch significante toenames, in vergelijking met placebobehandeling, van de gemiddelde dagelijkse systolische of diastolische bloeddruk zoals vastgesteld met behulp van 24-uurs ambulante bloeddrukcontrole. Onder de patiënten behandeld met celecoxib 200 mg tweemaal daags, werd 48 % als niet-reagerend op lisinopril beschouwd tijdens het laatste bezoek aan de kliniek (gedefinieerd als ofwel diastolische bloeddruk op de manchet > 90 mmHg of diastolische bloeddruk op de manchet verhoogd met > 10 % in vergelijking met de basislijn), in vergelijking met 27 % van de patiënten behandeld met placebo; dit verschil was statistisch significant.

#### *Ciclosporine en tacrolimus*

Gelijktijdige toediening van NSAID's en ciclosporine of tacrolimus kan het nefrotoxische effect van ciclosporine of tacrolimus respectievelijk doen toenemen. De nierfunctie moet worden gecontroleerd wanneer celecoxib en een van deze geneesmiddelen worden gecombineerd.

#### *Acetylsalicylzuur*

Celecoxib kan worden gebruikt met een lage dosis acetylsalicylzuur maar is geen substituut voor acetylsalicylzuur ter cardiovasculaire profylaxe. In de voorgelegde onderzoeken werd net als bij andere NSAID's, een verhoogd risico op maagdarmsstelselverzwering of andere complicaties van het maagdarmsstelsel in vergelijking met het gebruik van celecoxib alleen aangetoond voor concomitante toediening van een lage dosis acetylsalicylzuur (zie rubriek 5.1).

#### Farmacokinetische interacties

##### *Effecten van celecoxib op andere geneesmiddelen*

#### *CYP2D6-remming*

Celecoxib is een remmer van CYP2D6. De plasmaconcentraties actieve stoffen die substraten van dit enzym zijn, kunnen worden verhoogd wanneer tegelijkertijd celecoxib wordt gebruikt. Voorbeelden van actieve stoffen die door CYP2D6 worden gemetaboliseerd zijn antidepressiva (tricycliden en SSRI's), neuroleptica, anti-aritmie-actieve stoffen, etc. De dosis van individueel dosis-getitreerde CYP2D6-substraten kan moeten worden verlaagd wanneer de behandeling met celecoxib is begonnen of verhoogd als de behandeling met celecoxib is beëindigd.

De concomitante toediening van celecoxib 200 mg tweemaal daags resulteerde in respectievelijk 2,6-voudige en 1,5-voudige stijgingen van de plasmaconcentraties van dextromethorfan en metoprolol

(CYP2D6-substraten). Deze stijgingen zijn toe te schrijven aan de remming van celecoxib van het CYP2D6-substraatmetabolisme.

#### *CYP2C19-remming*

*In vitro*-onderzoeken hebben een bepaalde mogelijkheid aangetoond dat celecoxib het door CYP2C19 gekatalyseerde metabolisme remt. De klinische significantie van dit *in vitro*-resultaat is onbekend. Voorbeelden van actieve stoffen die door CYP2C19 worden gemetaboliseerd zijn diazepam, citalopram en imipramine.

#### *Methotrexaat*

Bij patiënten met reumatoïde artritis had celecoxib geen statistisch significant effect op de farmacokinetiek (plasma of nierklaring) van methotrexaat (in reumatologische doses). Maar adequate controle op aan methotrexaat gerelateerde toxiciteit moet worden overwogen wanneer deze twee actieve stoffen worden gecombineerd.

#### *Lithium*

Bij gezonde proefpersonen leidde gelijktijdige toediening van celecoxib 200 mg tweemaal daags met 450 mg lithium tweemaal daags tot een gemiddelde verhoging van de  $C_{max}$  van 16 % en van de AUC van 18 % lithium. Daarom moeten patiënten die een lithiumbehandeling krijgen nauwgezet worden gecontroleerd wanneer celecoxib wordt geïntroduceerd of teruggetrokken.

#### *Orale voorbehoedsmiddelen*

In een interactiestudie had celecoxib geen klinisch relevante effecten op de farmacokinetiek van orale voorbehoedsmiddelen (1 mg [norethisteron](#)/35 microgram ethinylestradiol).

#### *Glibenclamide/tolbutamide*

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

#### *Effecten van andere geneesmiddelen op celecoxib*

##### *Slechte CYP2C9-metaboliseerders*

Bij personen die slechte CYP2C9-metaboliseerders zijn en verhoogde systemische blootstelling voor celecoxib demonstreren, kan een concomitante behandeling met CYP2C9-remmers zoals fluconazol leiden tot verdere toenames van de celecoxib-blootstelling. Dergelijke combinaties dienen te worden vermeden bij bekende slechte CYP2C9-metaboliseerders (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

##### *CYP2C9-remmers en -inductoren*

Aangezien celecoxib overwegend wordt gemetaboliseerd door CYP2C9, moet het op half de aanbevolen dosis worden gebruikt bij patiënten die fluconazol krijgen. Concomitant gebruik van 200 mg celecoxib enkele dosis en eenmaal daags 200 mg fluconazol, een krachtige CYP2C9-remmer, leidde tot een gemiddelde verhoging van celecoxib  $C_{max}$  van 60 % en van het gebied onder de curve (AUC) van 130 %. Concomitant gebruik van inductoren van CYP2C9 zoals rifampicine, carbamazepine en barbituraten kan de plasmaconcentraties van celecoxib verminderen.

##### *Ketoconazol en antacida*

Van ketoconazol of antacida is niet waargenomen dat ze de farmacokinetiek van celecoxib beïnvloeden.

##### Pediatrische patiënten

Er zijn alleen interactieonderzoeken uitgevoerd bij volwassenen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Studies bij dieren (ratten en konijnen) hebben een reproductieve toxiciteit, inclusief misvormingen, aangetoond (zie de rubrieken 4.3 en 5.3). Remming van de prostaglandinensynthese kan de zwangerschap negatief beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologische onderzoeken suggereren een verhoogd risico op een spontane abortus na het gebruik van prostaglandinensyntheseremmers in de vroege zwangerschap. De mogelijkheid van een menselijk risico tijdens de zwangerschap is onbekend, maar kan niet worden uitgesloten. Celecoxib kan, net als met overige actieve stoffen die de prostaglandinensynthese remmen, leiden tot baarmoederinertie en het voortijdig sluiten van de ductus arteriosus tijdens het laatste trimester.

Tijdens het tweede of derde trimester van de zwangerschap, kunnen NSAID's, inclusief celecoxib, foetale nierdisfunctie veroorzaken, wat kan resulteren in een afname van het volume vruchtwater of oligohydramnion in ernstige gevallen. Dergelijke effecten kunnen kort na het starten van de behandeling optreden en zijn doorgaans omkeerbaar.

Celecoxib is gecontra-indiceerd bij zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden (zie de rubriek 4.3). Als een vrouw zwanger wordt tijdens de behandeling, moet celecoxib worden stopgezet.

#### Borstvoeding

Celecoxib wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten in concentraties die lijken op die in het plasma. Toediening van celecoxib aan een beperkt aantal zogende vrouwen heeft een zeer lage overdracht van celecoxib in de moedermelk laten zien. Celecoxib is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie de rubriek 4.3).

#### Vruchtbaarheid

Op basis van het werkingsmechanisme kan het gebruik van NSAID's, inclusief celecoxib, de ruptuur van eierstokfollikels uitstellen of beletten, wat in verband werd gebracht met omkeerbare onvruchtbaarheid bij sommige vrouwen.

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

Patiënten die last hebben van duizeligheid, draaiierigheid of slaperigheid terwijl zij celecoxib gebruiken, mogen niet rijden en geen machines bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

De bijwerkingen zijn in **tabel 1** opgenomen op systeemorgaanklasse en gerangschikt op frequentie, en weerspiegelen de gegevens van de volgende bronnen:

- Bijwerkingen gerapporteerd bij osteoarthritis-patiënten en reumatoïde artritis-patiënten bij incidentiepercentages van meer dan 0,01 % en meer dan die welke werden gemeld voor placebo tijdens 12 placebo- en/of actief gecontroleerde klinische studies met een duur tot 12 weken bij dagelijkse celecoxib-doses van 100 mg tot 800 mg. In aanvullende onderzoeken waarbij niet-selectieve NSAID's als vergelijking werden gebruikt, werden ongeveer 7.400 artritis-patiënten behandeld met celecoxib met dagelijkse doses tot 800 mg, met inbegrip van ongeveer 2.300 patiënten die gedurende 1 jaar of langer werden behandeld. De bijwerkingen die in deze bijkomende onderzoeken werden waargenomen met celecoxib waren consistent met die voor osteoarthritis- en reumatoïde artritis-patiënten die zijn opgenomen in tabel 1.
- Bijwerkingen gemeld voor incidentiepercentages groter dan placebo voor proefpersonen behandeld met celecoxib 400 mg dagelijks, in langetermijn-polieppreventieonderzoeken met een duur tot 3 jaar (de Adenoma Prevention with Celecoxib (APC)- en Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PreSAP)-onderzoeken; zie rubriek 5.1: "Cardiovasculaire veiligheid – langetermijnonderzoeken bij patiënten met sporadische adenomateuze poliepen").
- Bijwerkingen van post-marketingonderzoek zoals spontaan gemeld tijdens een periode waarin geschat > 70 miljoen patiënten werden behandeld met celecoxib (verschillende doses, duur en indicaties). Ofschoon deze werden geïdentificeerd als reacties uit post-marketingverslagen, werden onderzoeksgegevens geraadpleegd om de frequentie te schatten. De frequenties zijn



gebaseerd op een cumulatieve meta-analyse met een bundeling van onderzoeken die een blootstelling bij 38.102 patiënten representeren.

**Tabel 1. Bijwerkingen in klinische studies en controle-ervaring (MedDRA-voorkeurstermen) met celecoxib<sup>1,2</sup>**

Systeem- orgaan-klasse	Ze er vaak ( $\geq 1/10$ )	Vaak ( $\geq 1/100$ tot < 1/10)	Soms ( $\geq 1/1.000$ tot < 1/100)	Zelden ( $\geq 1/10.000$ tot < 1/1.000)	Ze er zelden ( $< 1/10.000$ )	Frequentie onbekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>Infecties en parasitaire aandoening-en</b>		Sinusitis, infectie bovenste luchtwegen, faryngitis, urine weg- infectie				
<b>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</b>			Anemie	Leukopenie, Trombocytopenie	Pancytopenie <sup>4</sup>	
<b>Immuun- systeem- aandoeningen</b>		Hyper- gevoeligheid			Anafylactische schok <sup>4</sup> , anafylactische reactie <sup>4</sup>	
<b>Voedings- en stof-wisselings- stoornissen</b>			Hyperkaliëmie			
<b>Psychische stoornissen</b>		Insomnie	Angst, depressie, vermoeidheid	Verwarde toestand, hallucinaties <sup>4</sup>		
<b>Zenuw- stelselaan- doeningen</b>		Duizeligheid, hypertonie, hoofdpijn <sup>4</sup>	Herseninfarct <sup>1</sup> , paresthesie, slaperigheid	Ataxie, dysgeusie	Bloeding intracraniaal (waaronder fatale intracraniale bloeding) <sup>4</sup> , aseptische meningitis <sup>4</sup> , epilepsie (waaronder verergerde epilepsie) <sup>4</sup> , ageusie <sup>4</sup> , anosmie <sup>4</sup>	
<b>Oogaan- doeningen</b>			Gezichts- vermogen wazig, conjunctivitis <sup>4</sup>	Oogbloeding <sup>4</sup>	Netvlies-arterie- occlusie <sup>4</sup> , netvliesader- occlusie <sup>4</sup>	
<b>Evenwichts- orgaan- en ooraan- doeningen</b>			Tinnitus, hypoacusis <sup>1</sup>			
<b>Hartaan- doeningen</b>		Myocard- infarct <sup>1</sup>	Hartfalen, palpitaties, tachycardie	Aritmie <sup>4</sup>		

<b>Systeem- orgaan-klasse</b>	<b>Zeer vaak</b> (≥ 1/10)	<b>Vaak</b> (≥ 1/100 tot < 1/10)	<b>Soms</b> (≥ 1/1.000 tot < 1/100)	<b>Zelden</b> (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)	<b>Zeer zelden</b> (< 1/10.000)	<b>Frequentie onbekend</b> (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>Bloedvat- aandoeningen</b>	Hyper- tensie <sup>1</sup> (incl. vererger- de hyper- tensie)			Longembolie <sup>4</sup> , blozen <sup>4</sup>	Vasculitis <sup>4</sup>	
<b>Ademhalings- stelsel-, borstkas- en media- stinumaan- doeningen</b>		Rinitis, hoesten (hoest), dyspneu <sup>1</sup>	Bronchospasme <sup>4</sup>	Pneumonitis <sup>4</sup>		
<b>Maagdarm- stelselaan- doeningen</b>		Misselijkheid <sup>4</sup> , buikpijn, diarree, dyspepsie, flatulentie, braken <sup>1</sup> , dysfagie <sup>1</sup>	Constipatie, gastritis, stomatitis, ontsteking van maagdarmstelsel (waaronder verergering van ontsteking van maagdarm- stelsel), oprispingen	gastrointestinale bloedingen <sup>4</sup> , duodenale ulcus, gastrische ulcus, oesofageale ulcus, intestinale ulcus en ulcus van de dikke darm, darm-perforatie, oesofagitis, melaena, pancreatitis, colitis <sup>4</sup>		
<b>Lever- en galaan- doeningen</b>			Leverfunctie afwijkend, leverenzymen verhoogd (inclusief verhoogde SGOT en SGPT)	Hepatitis <sup>4</sup>	Leverfalen <sup>4</sup> (soms fataal of een levertrans- plantatie vereisend), hepatitis fulminans <sup>4</sup> (sommige met fatale afloop), levernecrose <sup>4</sup> , cholestase <sup>4</sup> , cholestatische hepatitis <sup>4</sup> , geelzucht <sup>4</sup>	

<b>Systeem- orgaan-klasse</b>	<b>Zeer vaak</b> (≥ 1/10)	<b>Vaak</b> (≥ 1/100 tot < 1/10)	<b>Soms</b> (≥ 1/1.000 tot < 1/100)	<b>Zelden</b> (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)	<b>Zeer zelden</b> (< 1/10.000)	<b>Frequentie onbekend</b> (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>Huid- en onderhuid- aandoeningen</b>		Huiduitslag, jeuk (omvat algemene jeuk)	Urticaria, ecchymose <sup>4</sup>	Angioedeem <sup>4</sup> , alopecia, foto-sensibiliteit	Exfoliatieve dermatitis <sup>4</sup> , erythema multiforme <sup>4</sup> , Syndroom van Stevens-Johnson <sup>4</sup> , toxische epidermale necrolyse <sup>4</sup> , genees-middelen- reactie met eosino-filie en systemische klachten (DRESS) <sup>4</sup> , acute gegenerali- seerde exanthema-teuze pustulose (AGEP) <sup>4</sup> , dermatitis bullosa <sup>4</sup>	
<b>Skeletspier- stelsel- en bind- weefselaan- doeningen</b>		Artralgie <sup>4</sup>	Spierspasmen (beenkrampen)		Myositis <sup>4</sup>	
<b>Nier- en urine- aandoeningen</b>			Bloedcreatinine verhoogd, bloedureum verhoogd	Acuut nierfalen <sup>4</sup> , hyponatriëmie <sup>4</sup>	Tubulo- interstitiële nefritis <sup>4</sup> , nefrotisch syndroom <sup>4</sup> , glomerulonefritis minimale letsels <sup>4</sup>	
<b>Voort- plantings- stelsel- en borstaan- doeningen</b>				Menstruatie- stoornis <sup>4</sup>		Onvruchtbaarheid vrouwelijk (vrouwelijke vruchtbaarheid verminderd <sup>3</sup> )
<b>Algemene aandoening-en en toedienings- plaats- stoornissen</b>		Influenza- achtige ziekte, oedeem perifeer/ vochtretentie	Gezichtsoedeem, pijn op de borst <sup>4</sup>			
<b>Letsels, intoxicaties en verricht- ingscompl- caties</b>		Letsel (onbedoeld letsel)				

Systeem- orgaan-klasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)	Zeer zelden (< 1/10.000)	Frequentie onbekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
	<p><sup>1</sup> Bijwerkingen die zich voordeden bij polieppreventie-studies, die proefpersonen behandeld met celecoxib 400 mg per dag in twee klinische onderzoeken met een duur tot drie jaar (de APC- en PreSAP-onderzoeken). De boven vermelde medicijnbijwerkingen voor de polieppreventie-studies zijn alleen die welke eerder zijn herkend in de post-marketingcontrole-ervaring, of hebben zich vaker dan in de artritis-onderzoeken voorgedaan.</p> <p><sup>2</sup> Verder deden zich de volgende, <i>voorheen onbekende</i> bijwerkingen voor in de polieppreventie-onderzoeken, die proefpersonen behandeld met celecoxib 400 mg per dag in twee klinische onderzoeken van een duur tot drie jaar (de APC- en PreSAP-onderzoeken):  <b>Vaak:</b> angina pectoris, prikkelbaredarmsyndroom, nefrolithiase, verhoogd bloedcreatinine, goedaardige prostaathyperplasie, gewichtstoename. <b>Soms:</b> helicobacter-infectie, herpes zoster, crysipelas, bronchopneumonie, labyrinthitis, gingivale infectie, lipoom, glasvochttroubelingen, bindvliesbloeding, diepe veneuze trombose, dysfonie, hemorrhöidenbloeding, veelvuldige ontlasting, mondverzwering, allergische dermatitis, ganglion, nocturie, vaginale bloeding, borstgevoeligheid, onderbeen fractuur, verhoogd bloednatrium.</p> <p><sup>3</sup> Vrouwen die van plan zijn zwanger te worden, zijn uitgesloten van alle onderzoeken, dus was raadpleging van de onderzoeksdatabase voor de frequentie van dit voorval niet redelijk.</p> <p><sup>4</sup> De frequenties zijn gebaseerd op een cumulatieve meta-analyse met een bundeling van onderzoeken die een blootstelling bij 38.102 patiënten representeren.</p>					

In de uiteindelijke gegevens (toegewezen) van de APC- en PreSAP-onderzoeken bij patiënten behandeld met celecoxib 400 mg dagelijks gedurende tot drie jaar (gebundelde gegevens van beide onderzoeken; zie rubriek 5.1 voor de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken), was het overschrijdingspercentage op placebo voor myocardinfarct 7,6 voorvallen per 1.000 patiënten (zelden) en was er geen percentage overschrijding op placebo voor beroerte (typen niet gedifferentieerd).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou, Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be), e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

#### **4.9 Overdosering**

Er is geen klinische ervaring met overdosering. Er zijn gedurende negen dagen enkelvoudige doses tot 1.200 mg en meervoudige doses tot 1.200 mg tweemaal daags toegediend aan gezonde proefpersonen zonder klinisch significante bijwerkingen. In het geval van een vermoedelijke overdosering moet er passende ondersteunende medische zorg worden verleend bijv. door leging van de maaginhoud, klinisch toezicht en zo nodig de instelling van een symptomatische behandeling. Dialyse is door de hoge eiwitbinding waarschijnlijk geen efficiënte methode voor verwijdering van de werkzame stof.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Anti-inflammatoire en anti-reumatische middelen, Coxibs, ATC-code: M01AH01

#### Werkingsmechanisme

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

waargenomen.

### Farmacodynamische effecten

Cyclo-oxygenase is verantwoordelijk voor de productie van prostaglandinen. Er zijn twee isoformen, COX-1 en COX-2, geïdentificeerd. COX-2 is de isoform van het enzym dat aantoonbaar wordt geïnduceerd door pro-inflammatoire stimuli en wordt voorondersteld primair verantwoordelijk te zijn voor de synthese van prostanoïde mediators van pijn, ontsteking, en koorts. COX-2 is ook betrokken bij de ovulatie, implantatie en het sluiten van de ductus arteriosus, de regeling van de nierfunctie en centraal-zenuwstelsel functies (koortsinductie, pijnperceptie en cognitieve functie). Het kan ook een rol spelen bij de genezing van zweren. COX-2 werd geïdentificeerd in weefsel rond maagzweren bij mensen maar zijn relevantie voor zweergenezing is niet vastgesteld.

Het verschil in antitrombocytenactiviteit tussen bepaalde COX-1-remmende NSAID's en COX-2-selectieve remmers kan van klinisch belang zijn bij patiënten die risico lopen op trombo-embolische reacties. COX-2-selectieve remmers verminderen de vorming van systemische (en daardoor mogelijke endotheliale) prostacycline zonder nadelige invloed op bloedplaatjestransmissie.

Celecoxib is een di-aryl-gesubstitueerde pyrazool, chemisch gelijksoortig aan andere niet-arylamine-sulfonamiden (bijv. thiaziden, furosemide) maar verschilt van arylamine-sulfonamiden (bijv. sulfamethoxazol en andere sulfonamide-antibiotica).

Er werd een dosisafhankelijk effect op de TxB<sub>2</sub>-vorming waargenomen na hoge doses celecoxib. Maar bij gezonde proefpersonen had celecoxib in kleine meervoudige-dosisonderzoeken met 600 mg tweemaal daags (drie keer de hoogste aanbevolen dosis) in vergelijking met placebo geen effect op de aggregatie van bloedplaatjes en de bloedingstijd.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er werden verscheidene klinische onderzoeken uitgevoerd die de werkzaamheid en veiligheid bij osteoarthritis, reumatoïde artritis en spondylitis ankylopoetica bevestigden. Celecoxib werd geëvalueerd voor de behandeling van de ontsteking en pijn van osteoarthritis van de knie en heup bij ongeveer 4.200 patiënten in met placebo en actief gecontroleerde onderzoeken met een duur tot 12 weken. Het werd ook geëvalueerd voor de behandeling van de ontsteking en pijn bij reumatoïde artritis bij ongeveer 2.100 patiënten in met placebo en actief gecontroleerde onderzoeken met een duur van tot 24 weken. Celecoxib bij dagelijkse doses van 200 mg - 400 mg zorgde binnen 24 uur na dosering voor verlichting van de pijn. Celecoxib werd geëvalueerd voor de symptomatische behandeling van spondylitis ankylopoetica bij 896 patiënten in met placebo en actief gecontroleerde onderzoeken met een duur van tot 12 weken. Celecoxib in doses van 100 mg tweemaal daags, 200 mg eenmaal daags, 200 mg tweemaal daags en 400 mg eenmaal daags in deze onderzoeken vertoonde een significante verbetering van de pijn, de globale ziekteactiviteit en functie bij spondylitis ankylopoetica.

Er werden vijf gerandomiseerde dubbelblinde gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd met inbegrip van een geplande endoscopie van het bovenste deel van het maag-darmstelsel, bij ongeveer 4.500 patiënten die vrij waren van beginnende zweren (celecoxib-doses van 50 mg - 400 mg tweemaal daags). Bij twaalfweks endoscopie-onderzoeken werd celecoxib (100 - 800 mg per dag) geassocieerd met een significant lager risico op gastro-duodenale zweren vergeleken met naproxen (1.000 mg per dag) en ibuprofen (2.400 mg per dag). De gegevens waren inconsistent in vergelijking met diclofenac (150 mg per dag). In twee van de 12-weeks-onderzoeken was het percentage patiënten met endoscopische gastro-duodenale verzwering niet significant verschillend tussen placebo en celecoxib 200 mg tweemaal daags en 400 mg tweemaal daags.

In een prospectieve langetermijnveiligheidsresultaatstudie (duur van 6 tot 15 maanden, CLASS-studie) ontvingen 5.800 osteoarthritis en 2.200 reumatoïde artritis patiënten celecoxib 400 mg tweemaal daags (viervoud en tweevoud van de aanbevolen osteoarthritis, respectievelijk reumatoïde artritis doses), ibuprofen 800 mg driemaal daags of diclofenac 75 mg tweemaal daags (beide in therapeutische doses). Tweëntwintig procent van de ingeschreven patiënten nam concomitant een lage dosis

acetylsalicylzuur ( $\leq 325$  mg/dag), primair ter cardiovasculaire profylaxe. Voor het primaire eindpunt gecompliceerde zweren (gedefinieerd als maagdarfstelselbloeding, perforatie of obstructie) was celecoxib niet significant verschillend van ofwel ibuprofen of diclofenac afzonderlijk. Ook voor de gecombineerde NSAID-groep was er geen statistisch significant verschil voor gecompliceerde zweren (relatief risico 0,77, 95 %-BI 0,41-1,46, op basis van de hele studieduur). Voor het gecombineerde eindpunt, gecompliceerde en symptomatische zweren, was de incidentie significant lager in de celecoxib-groep in vergelijking met de NSAID-groep, relatief risico 0,66, 95 %-BI 0,45-0,97, maar niet tussen celecoxib en diclofenac. De patiënten die celecoxib en een concomitante lage dosis acetylsalicylzuur kregen, leden aan een viervoudig hoger percentage gecompliceerde zweren dan in vergelijking met die alleen celecoxib kregen. De incidentie van klinisch significante verminderingen van het hemoglobine ( $>2$  g/dl), bevestigd door herhaaltesten, was significant lager bij patiënten die celecoxib kregen in vergelijking met de NSAID-groep, relatief risico 0,29, 95 %-BI 0,17-0,48. De significant lagere incidentie van dit voorval met celecoxib bleef gehandhaafd al dan niet met gebruik van acetylsalicylzuur.

In een prospectieve gerandomiseerde 24 weken durende veiligheidsstudie bij patiënten met een leeftijd van  $\geq 60$  jaar of met een geschiedenis van gastro-duodenale zweren (gebruikers van ASA uitgesloten), waren de percentages patiënten met een verlaagd hemoglobine ( $\geq 2$  g/dl) en/of hematocriet ( $\geq 10$  %) van gedefinieerde of vermoede GI-oorsprong lager bij patiënten behandeld met celecoxib 200 mg tweemaal daags (N=2.238) in vergelijking met patiënten behandeld met diclofenac vertraagde afgifte 75 mg tweemaal daags plus omeprazol 20 mg, een keer per dag (N=2.246) (0,2 % vs. 1,1 % voor gedefinieerde GI-oorsprong,  $p=0,004$ ; 0,4 % vs. 2,4 % voor vermoede GI-oorsprong,  $p=0,0001$ ). Het percentage klinisch manifeste GI-complicaties zoals perforaties, obstructie of bloeding was zeer laag met geen verschillen tussen de behandelingsgroepen (4-5 per groep).

#### *Cardiovasculaire veiligheid – langetermijnonderzoeken bij proefpersonen met sporadische adenomateuze poliepen*

Er werden twee onderzoeken bij proefpersonen met sporadische adenomateuze poliepen uitgevoerd met celecoxib, d.w.z. het APC-onderzoek (Adenoma Prevention with Celecoxib = adenomapreventie met celecoxib) en het PreSAP-onderzoek (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps = preventie van spontane adenomateuze poliepen). In het APC-onderzoek was er een dosisgerelateerde toename van het samengestelde eindpunt van cardiovasculair overlijden, myocardinfarct, of beroerte (toegewezen) met celecoxib in vergelijking met placebo gedurende drie jaar behandeling. Het PreSAP-onderzoek demonstreerde geen statistisch significant verhoogd risico voor hetzelfde samengestelde eindpunt.

In het APC-onderzoek waren de relatieve risico's in vergelijking met placebo voor een samengesteld eindpunt (toegewezen) van cardiovasculair overlijden, myocardinfarct of beroerte 3,4 (95 %-BI 1,4 - 8,5) bij celecoxib 400 mg tweemaal daags en 2,8 (95 %-BI 1,1- 7,2) bij celecoxib 200 mg tweemaal daags. De cumulatieve percentages voor dit samengestelde eindpunt over drie jaar waren 3,0 % (20/671 proefpersonen), respectievelijk 2,5 % (17/685 proefpersonen), in vergelijking met 0,9 % (6/679 proefpersonen) voor placebo. De toenames voor beide celecoxib-dosisgroepen ten opzichte van placebo waren hoofdzakelijk te wijten aan een verhoogde incidentie van myocardinfarct.

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

Gegevens van een derde langetermijnonderzoek, ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial = het ontstekingsremmend preventieonderzoek bij de ziekte van Alzheimer) vertoonde geen significant verhoogd cardiovasculair risico met celecoxib 200 mg tweemaal daags in vergelijking met placebo. Het relatieve risico vergeleken met placebo voor een

gelijksoortig samengestelde eindpunt (cardiovasculair overlijden, myocardinfarct, beroerte) was 1,14 (95 %-BI 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.

*De PRECISION-studie (Prospective Randomised Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen)*

De PRECISION-studie was een dubbelblinde studie naar cardiovasculaire veiligheid bij patiënten met artrose of reumatoïde artritis met cardiovasculaire ziekte of een verhoogd risico daarop waarin celecoxib (200-400 mg per dag) werd vergeleken met naproxen (750-1000 mg per dag) en ibuprofen (1800-2400 mg per dag). Het primaire eindpunt, Antiplatelet Trialists Collaboration (APTC), was een onafhankelijk beoordeelde combinatie van cardiovasculaire sterfte (waaronder hemorrhagische dood), niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte. De studie was gepland met een onderscheidend vermogen van 80% om non-inferioriteit te evalueren. Alle patiënten kregen open-label esomeprazol (20-40 mg) voor maagbescherming voorgeschreven. Patiënten die laaggedoseerde aspirine namen, mochten de behandeling voortzetten. Bij baseline gebruikte bijna de helft van de proefpersonen aspirine. De secundaire en tertiaire eindpunten waren cardiovasculaire, gastro-intestinale en renale uitkomsten. De gemiddelde toegediende dosis was 209±37 mg/dag voor celecoxib, 2045±246 voor ibuprofen en 852±103 voor naproxen.

Wat het primaire eindpunt betreft, voldeed celecoxib, vergeleken met naproxen of ibuprofen, aan alle vier vooraf gespecificeerde vereisten voor non-inferioriteit (zie tabel 2).

Andere onafhankelijk beoordeelde secundaire en tertiaire eindpunten waren cardiovasculaire, gastro-intestinale en renale uitkomsten. Daarnaast was er een 4 maanden durende substudie die zich richtte op de effecten van de drie geneesmiddelen op de bloeddruk, gemeten met ambulante bewaking (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*).

Tabel 2. Primaire analyse van het beoordeelde gecombineerde APTC-eindpunt

<b>Intent-To-Treat analysis (ITT, tot en met maand 30)</b>			
	<b>Celecoxib 100-200 mg 2dd</b>	<b>Ibuprofen 600-800 mg 3dd</b>	<b>Naproxen 375-500 mg 2dd</b>
N	8,072	8,040	7,969
Proefpersonen met voorvallen	188 (2.3%)	218 (2.7%)	201 (2.5%)
Paarsgewijze vergelijking	<b>Celecoxib vs. naproxen</b>	<b>Celecoxib vs. ibuprofen</b>	<b>Ibuprofen vs. naproxen</b>
HR (95% BI)	0.93 (0.76, 1.13)	0.86 (0.70, 1.04)	1.08 (0.89, 1.31)
<b>Modified Intent-To-Treat analysis (mITT, onder behandeling tot en met maand 43)</b>			
	<b>Celecoxib 100-200 mg 2dd</b>	<b>Ibuprofen 600-800 mg 3dd</b>	<b>Naproxen 375-500 mg 2dd</b>
N	8,030	7,990	7,933
Proefpersonen met voorvallen	134 (1.7%)	155 (1.9%)	144 (1.8%)
Paarsgewijze vergelijking	<b>Celecoxib vs. naproxen</b>	<b>Celecoxib vs. ibuprofen</b>	<b>Ibuprofen vs. naproxen</b>
HR (95% BI)	0.90 (0.72, 1.14)	0.81 (0.64, 1.02)	1.12 (0.889, 1.40)

De resultaten waren in de celecoxib-groep en de comparatorgroepen over het algemeen numeriek vergelijkbaar voor de secundaire en tertiaire eindpunten en er waren geen onverwachte veiligheidsbevindingen.

Alles bij elkaar wijst de PRECISION-studie erop dat celecoxib in de laagst goedgekeurde dosis van

100 mg tweemaal daags niet inferieur is aan ibuprofen in een dosisbereik van 600 mg tot 800 mg driemaal daags of naproxen in een dosisbereik van 375 mg tot 500 mg tweemaal daags wat betreft cardiovasculaire bijwerkingen. De cardiovasculaire risico's van de NSAID-klasse, met inbegrip van coxibs, zijn dosisafhankelijk. Om die reden kunnen de resultaten voor celecoxib 200 mg per dag op het gecombineerde cardiovasculaire eindpunt niet worden geëxtrapoleerd naar doseringsschema's met hogere doses celecoxib.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Celecoxib wordt goed geabsorbeerd en bereikt na ongeveer 2-3 uur piekconcentraties in het plasma. Een dosering met voedsel (maaltijd met veel vet) vertraagt de absorptie van celecoxib met ongeveer 1 uur, wat resulteert in een  $T_{max}$  van ongeveer 4 uur en de biologische beschikbaarheid met ongeveer 20% verhoogt.

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

### Distributie

De plasma-eiwitbinding is ongeveer 97 % bij therapeutische plasmaconcentraties en de werkzame stof wordt niet preferentieel gebonden aan erythrocyten.

### Biotransformatie

Het celecoxib-metabolisme wordt primair gemedieerd via cytochroom P450 2C9. Er zijn in menselijk plasma drie metabolieten, inactief als COX-1- of COX-2-remmers, geïdentificeerd, d.w.z. een primaire alcohol, het overeenkomstige carbonzuur en het glucuronideconjugaat.

De activiteit van cytochroom P450 2C9 is verminderd bij personen met genetische polymorfismen die leiden tot een verminderde enzymactiviteit, zoals degenen die homozygoot zijn voor het CYP2C9\*3-polymorfisme.

In een farmacokinetische studie van celecoxib 200 mg eenmaal daags toegediend bij gezonde vrijwilligers, met ofwel het genotype CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3 of CYP2C9\*3/\*3, waren de mediaan  $C_{max}$  en AUC<sub>0-24</sub> van celecoxib op dag 7 ongeveer viervoudig, respectievelijk zevenvoudig, en bij proefpersonen met het genotype CYP2C9\*3/\*3 in vergelijking met de andere genotypes. In drie afzonderlijke enkeledosisonderzoeken, waarbij in totaal vijf proefpersonen van het genotype CYP2C9\*3/\*3 betrokken waren, nam de enkeledosis-AUC<sub>0-24</sub> toe met ongeveer het drievoudige in vergelijking met normale metaboliseerders. Geschat wordt dat de frequentie van het homozygote \*3/\*3-genotype 0,3 %-1,0 % is onder verschillende ethnische groeperingen. Patiënten van wie bekend is of vermoed wordt dat ze slechte CYP2C9-metaboliseerders zijn op basis van een eerdere geschiedenis/ervaring met andere CYP2C9-substraten dient celecoxib met voorzichtigheid te worden toegediend (zie rubriek 4.2).

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

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

In vergelijking met proefpersonen met een normale leverfunctie hadden patiënten met milde leverinsufficiëntie een gemiddelde verhoging van de  $C_{max}$  van 53 % en van de AUC van 26 % celecoxib. De overeenkomstige waarden van patiënten met matige leverinsufficiëntie waren 41 %, respectievelijk 146 %. Het metabolische vermogen van patiënten met milde tot matige verslechtering correleerde het beste met hun albuminewaarden. De behandeling dient te worden begonnen op de helft van de aanbevolen dosis bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (met een serumalbumine van 25-



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

Er is weinig ervaring met celecoxib bij nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek van celecoxib is niet bestudeerd bij patiënten met nierinsufficiëntie maar het is onwaarschijnlijk dat deze bij deze patiënten opmerkelijk is veranderd. Dus wordt voorzichtigheid geadviseerd wanneer patiënten met nierinsufficiëntie worden behandeld. Het gebruik van celecoxib bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie is gecontra-indiceerd.

#### Eliminatie

Celecoxib wordt hoofdzakelijk geëlimineerd door het metabolisme. Minder dan 1 % van de dosis wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. De variabiliteit van de blootstelling aan celecoxib tussen proefpersonen is ongeveer het tienvoud. Celecoxib spreidt een dosis- en tijdonafhankelijke farmacokinetiek tentoon in het therapeutische dosisbereik. De eliminatiehalfwaardetijd is 8-12 uur. Constante plasmaconcentraties worden binnen vijf dagen behandeling bereikt.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische veiligheidsgegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, mutageniteit of carcinogeniteit naast dat waarvan sprake is in rubriek 4.4, 4.6 en 5.1 van de SKP.

Celecoxib bij orale doses  $\geq 150$  mg/kg/dag (ongeveer 2 maal zoveel als de blootstelling bij mensen met een dosis van 200 mg tweemaal per dag zoals gemeten aan de hand van de  $AUC_{0-24}$ ) veroorzaakte een verhoogde incidentie van ventrikelseptumdefecten, een zeldzaam voorval, en veranderingen bij de foetus, zoals gefuseerde ribben, gefuseerde sternbrae en misvormde sternbrae wanneer konijnen tijdens de organogenese werden behandeld. Een dosisafhankelijke stijging van het aantal gevallen van hernia diaphragmatica werd waargenomen wanneer ratten celecoxib kregen in orale doses  $\geq 30$  mg/kg/dag (ongeveer 6 maal zoveel als de blootstelling bij mensen op basis van de  $AUC_{0-24}$  met een dosis van 200 mg tweemaal per dag) tijdens de organogenese. Deze effecten worden verwacht na remming van de prostaglandinesynthese. Bij ratten resulteerde de blootstelling aan celecoxib tijdens de vroege embryonale ontwikkeling in vruchtverlies voor en na de implantatie en in een lagere overleving van embryo/foetus.

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

In een 2 jaar durende toxiciteitsstudie werd een toename van niet-adrenale trombose waargenomen bij de mannelijke rat op hoge doses.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Capsules, inhoud:

Carrageen (E407),  
Natriumlaurylsulfaat,  
Lactosemonohydraat,  
Microkristallijne cellulose (E460),  
Magnesiumstearaat (E470b),  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551),  
Talk (E553b).

#### Capsule:

*lichaam:*

Gelatine (E441),  
Titaandioxide (E171).

*dop Celecoxib Sandoz 100 mg capsules, hard:*

Gelatine (E441),  
Titaandioxide (E171),  
Indigokarmijn (E132).

*dop Celecoxib Sandoz 200 mg capsules, hard:*

Gelatine (E441),  
Titaandioxide (E171),  
IJzeroxide, rood (E172),  
IJzeroxide, geel (E172).

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/TE/PVDC/Alu blisterverpakking met 10 harde capsules.

Verpakkingsgrootten: 10, 20, 30, 50, 60, 90 of 100 harde capsules

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Celecoxib Sandoz 100 mg capsules, hard : BE462151

Celecoxib Sandoz 200 mg capsules, hard: BE462160

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11/09/2014

Datum van laatste hernieuwing: 24/06/2016

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Goedkeuringsdatum: 07/2020