

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Celecoxib EG 100 mg capsules, hard

Celecoxib EG 200 mg capsules, hard

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Celecoxib EG 100 mg

Elke harde capsule bevat 100 mg celecoxib.

Celecoxib EG 200 mg

Elke harde capsule bevat 200 mg celecoxib.

Hulpstof met bekend effect:

Elke capsule Celecoxib EG 100 mg bevat 24,875 mg lactose (als monohydraat).

Elke capsule Celecoxib EG 200 mg bevat 49,75 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard

100 mg: Harde gelatinecapsules met een witte romp en een blauw kapje gevuld met wit of gebroken wit, kristallijn poeder.

200 mg: Harde gelatinecapsules met een witte romp en een geel kapje gevuld met wit of gebroken wit, kristallijn poeder.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

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

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

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Aangezien de cardiovasculaire (CV) risico's van celecoxib kunnen toenemen met de dosis en de duur van de blootstelling, dient de kortst mogelijke behandelingsduur en de laagste effectieve dagdosis toegepast te worden. De behoefte van de patiënt aan symptoomverlichting en zijn respons op de behandeling dienen regelmatig geherevalueerd te worden, in het bijzonder bij patiënten met artrose (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.8 en 5.1).

#### *Artrrose*

De gebruikelijke aanbevolen dosering is 200 mg per dag in één inname of verdeeld over twee innames. Bij sommige patiënten met onvoldoende symptoomverlichting kan een verhoogde dosering van 200 mg tweemaal daags de werkzaamheid verhogen. Bij het uitblijven van een toename van het therapeutisch effect na twee weken dienen andere therapeutische opties te worden overwogen.

#### *Reumatoïde artritis*

De initiële aanbevolen dosering is 200 mg per dag verdeeld over twee innames. De dosis kan, indien nodig, later verhoogd worden tot 200 mg tweemaal daags. Bij het uitblijven van een toename van het therapeutisch effect na twee weken dienen andere therapeutische opties te worden overwogen.

#### *Spondylitis ankylopoetica*

De aanbevolen dosering is 200 mg per dag in één inname of verdeeld over twee innames. Bij een klein aantal patiënten met onvoldoende symptoomverlichting kan een verhoogde dosering van 400 mg per dag in één inname of verdeeld over twee innames de werkzaamheid verhogen. Bij het uitblijven van een toename van het therapeutisch effect na twee weken dienen andere therapeutische opties te worden overwogen.

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

#### Speciale populaties

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

Evenals bij jongere volwassenen dient de aanvangsdosis 200 mg per dag te zijn. Indien nodig kan de dosering daarna worden verhoogd tot 200 mg tweemaal daags. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij ouderen met een lichaamsgewicht van minder dan 50 kg (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

##### *Nierfunctiestoornissen*

De ervaring met celecoxib bij patiënten met een licht of matig gestoorde nierfunctie is beperkt. Daarom moeten deze patiënten met voorzichtigheid worden behandeld (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

##### *Leverfunctiestoornissen*

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

##### *Langzame CYP2C9-metaboliseerders*

Aan patiënten waarvan op basis van genotypering of van de voorgeschiedenis/eerdere ervaring met andere CYP2C9-substraten bekend is of vermoed wordt dat ze langzame CYP2C9-metaboliseerders zijn, dient celecoxib met voorzichtigheid te worden toegediend, aangezien het risico op dosisafhankelijke bijwerkingen verhoogd is. Overweeg om de dosis te verminderen tot de helft van de laagst aanbevolen dosis (zie rubriek 5.2).

##### *Pediatrische patiënten*

Celecoxib is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen.

#### Wijze van toediening

Celecoxib EG is voor oraal gebruik. Celecoxib EG mag met of zonder voedsel worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor celecoxib of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bekende overgevoeligheid voor sulfonamiden.

Actief ulcus pepticum of gastro-intestinale (GI) bloeding.

Patiënten bij wie astma, acute rinitis, neuspoliepen, angioneurotisch oedeem, urticaria of allergieachtige reacties zijn opgetreden na gebruik van acetylsalicylzuur of andere niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's), waaronder COX-2-remmers.

Zwangerschap en vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij een effectieve anticonceptiemethode wordt gebruikt (zie rubriek 4.6). In dierexperimenteel onderzoek is waargenomen dat celecoxib in de twee bestudeerde diersoorten misvormingen veroorzaakt (zie rubrieken 4.6 en 5.3). Bij de mens is een risico tijdens de zwangerschap niet bekend, maar dit kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding (zie rubrieken 4.6 en 5.3).

Ernstige leverdisfunctie (serumalbumine < 25 g/l of Child-Pugh score ≥ 10).

Patiënten met een geschatte renale creatinineklaring < 30 ml/min.

Inflammatoire darmziekte.

Congestief hartfalen (NYHA II-IV).

Aangetoonde ischemische hartziekte, perifeer arterieel vaatlijden en/of cerebrovasculaire ziekte.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

Bij patiënten behandeld met celecoxib zijn complicaties [perforaties, ulcera of bloedingen (PUB's)] van het bovenste en onderste 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 NSAID's te ontwikkelen; ouderen, patiënten die tegelijk een ander NSAID of bloedplaatjesaggregatie-inhibitoren (zoals acetylsalicylzuur) of glucocorticoïden gebruiken, patiënten die alcohol gebruiken of patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen, zoals ulcera en gastro-intestinale bloedingen.

Er is een extra verhoging van het risico op gastro-intestinale bijwerkingen (gastro-intestinale ulceratie of andere gastro-intestinale complicaties) wanneer celecoxib tegelijk met acetylsalicylzuur (zelfs in lage dosissen) wordt ingenomen.

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

##### Concomitant gebruik van NSAID's

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

##### Cardiovasculaire effecten

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

Aangezien de cardiovasculaire risico's van celecoxib kunnen toenemen met de dosis en de duur van de blootstelling, dient de kortst mogelijke behandeldingsduur en de laagste effectieve dagdosis toegepast te worden. NSAID's, inclusief selectieve COX-2 remmers, werden geassocieerd met een verhoogd risico op cardiovasculaire en trombotische ongewenste voorvallen wanneer ze een lange tijd worden

ingenomen. De exacte omvang van het risico geassocieerd met een eenmalige dosis werd niet vastgesteld, noch de exacte behandelingsduur waarbij het verhoogde risico optreedt. De behoefte van de patiënt aan symptoomverlichting en zijn respons op de behandeling dienen regelmatig geherevalueerd te worden, in het bijzonder bij patiënten met artrose (zie rubrieken 4.2, 4.3, 4.8 en 5.1).

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

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

#### Vochtretentie en oedeem

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, linkerventrikeldisfunctie 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 anders een risico op hypovolemie bestaat.

#### Hypertensie

Net als bij alle NSAID's kan celecoxib aanleiding geven tot het ontstaan van nieuwe hypertensie of het verergeren van bestaande hypertensie, wat kan bijdragen tot een toegenomen incidentie van cardiovasculaire voorvallen. Daarom dient de bloeddruk van dichtbij gevolgd te worden in het begin van een behandeling met celecoxib en in de loop van de behandeling.

#### Effecten op lever en nieren

Een verminderde lever- of nierfunctie en vooral hartdisfunctie komt vaker bij ouderen voor, en om deze reden dienen deze patiënten onder gepast medisch toezicht te blijven.

NSAID's, waaronder celecoxib, kunnen niertoxiciteit veroorzaken. In klinisch onderzoek waren de renale effecten van celecoxib gelijk aan die van de NSAID's die als referentiemedicatie werden toegepast. De patiënten met het grootste risico op niertoxiciteit zijn deze met een verminderde nierfunctie, hartinsufficiëntie, leverdisfunctie, deze die diuretica, angiotensineconversie-enzym (ACE)-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten innemen en ouderen (zie rubriek 4.5). Dergelijke patiënten dienen van dichtbij gevolgd te worden tijdens een behandeling met celecoxib.

Sommige gevallen van ernstige leverreacties, waaronder fulminante hepatitis (waarvan sommige fataal), levernecrose en leverinsufficiëntie (waarvan sommige fataal of een levertransplantatie vereisend), werden gerapporteerd met celecoxib. Bij de gevallen waarvan het tijdstip van optreden werd gerapporteerd, ontwikkelden de meeste ernstige ongewenste hepatische voorvallen zich binnen de maand na het begin van de behandeling met celecoxib (zie rubriek 4.8).

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

#### CYP2D6 remming

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, een verlaging van de dosis nodig zijn (zie 4.5).

### Langzame CYP2C9 metaboliseerders

Patiënten die bekend zijn zwakke CYP2C9-metaboliseerders te zijn, dienen met voorzichtigheid behandeld te worden (zie rubriek 5.2).

### Huid en systemische overgevoeligheidsreacties

Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, waaronder exfoliatieve dermatitis, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse werden in zeer zeldzame gevallen gerapporteerd in verband met het gebruik van celecoxib (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken het grootste risico op deze reacties te lopen aan het begin van de behandeling: de eerste symptomen van de reactie traden in de meeste gevallen op in de eerste maand van de behandeling. Ernstige overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylaxie, angioneurotisch oedeem, geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) of overgevoeligheidssyndroom) zijn gemeld bij patiënten die celecoxib toegediend kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten met een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamiden of met allergie voor een ander geneesmiddel kunnen een groter risico lopen op het ontwikkelen van ernstige huidreacties of overgevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.3). De behandeling met celecoxib dient stopgezet te worden bij de eerste tekenen van huiduitslag, mucosalesies of elk ander teken van overgevoeligheid.

### Algemeen

Celecoxib kan koorts en andere tekenen van ontsteking maskeren.

### Gebruik met orale anticoagulantia

Bij patiënten die tegelijkertijd werden behandeld met warfarine zijn ernstige bloedingen, waarvan sommige met fatale afloop, gemeld. Een toename van de protrombinetijd (INR) met gelijktijdige behandeling is gemeld. Daarom dient dit nauwlettend gecontroleerd te worden bij patiënten die orale anticoagulantia type warfarine/coumarine toegediend krijgen, in het bijzonder wanneer de behandeling met celecoxib wordt opgestart of als de celecoxibdosis gewijzigd wordt (zie rubriek 4.5). Gelijktijdig gebruik van anticoagulantia met NSAID's kan leiden tot een verhoogd risico op bloeden. Voorzichtigheid is geboden wanneer celecoxib met warfarine of andere orale anticoagulantia wordt gecombineerd (zie rubriek 4.5), inclusief nieuwe anticoagulantia (bv. apixaban, dabigatran en rivaroxaban).

### Hulpstoffen

Celecoxib EG capsules bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te 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

#### *Anticoagulantia*

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 dosis celecoxib, omdat deze patiënten een verhoogd risico hebben op bloedingscomplicaties. Daarom dient bij patiënten die orale anticoagulantia gebruiken de protrombinetijd 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 dosis celecoxib (zie rubriek 4.4). Bij met name oudere patiënten die tegelijkertijd celecoxib en warfarine gebruikten, zijn bloedingen in combinatie met een verlengde protrombinetijd gerapporteerd, waarvan sommige met fatale afloop.

### *Antihypertensiva*

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

In een 28 dagen durende klinische studie bij patiënten met door lisinopril gecontroleerde stadium I en II hypertensie resulteerde de toediening van celecoxib 200 mg tweemaal per dag in vergelijking met placebo niet in klinisch significante toenames van de gemiddelde dagelijkse systolische of diastolische bloeddruk, zoals bepaald met de 24-uur ambulante bloeddrukmeting. Van de patiënten behandeld met celecoxib 200 mg tweemaal per dag werd 48% beschouwd niet op lisinopril te reageren bij het laatste klinisch bezoek (gedefinieerd als een met de manchet gemeten diastolische bloeddruk > 90 mmHg of als een toename van de met de manchet gemeten diastolische bloeddruk > 10% in vergelijking met de basislijn), tegenover 27% van de patiënten behandeld met placebo; dit verschil was statistisch significant.

### *Ciclosporine en tacrolimus*

Het gelijktijdig toedienen van NSAID's en ciclosporine of tacrolimus zou de nefrotoxiciteit van kunnen verhogen van respectievelijk ciclosporine of tacrolimus. Wanneer celecoxib met één van deze geneesmiddelen wordt gecombineerd, moet daarom de nierfunctie gecontroleerd worden.

### *Acetylsalicylzuur*

Celecoxib kan in combinatie met een lage dosis acetylsalicylzuur worden gebruikt, maar is geen vervanging voor acetylsalicylzuur voor CV profylaxe. Zoals geldt voor andere NSAID's, 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 rubriek 5.1).

## Farmacokinetische interacties

### *Effecten van celecoxib op andere geneesmiddelen*

#### CYP2D6-inhibitie

Celecoxib is een remmer van CYP2D6. De plasmaconcentraties van geneesmiddelen die substraat voor dit enzym zijn, zouden bij gelijktijdig gebruik van celecoxib verhoogd kunnen zijn. Voorbeelden van geneesmiddelen die substraat voor dit enzym zijn, zijn antidepressiva (tricyclische en SSRI's), neuroleptica, antiaritmica, enz. 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.

Gelijktijdige toediening van celecoxib 200 mg tweemaal daags resulteerde in 2,6-voudige en 1,5-voudige verhogingen van plasmaconcentraties van respectievelijk dextromethorfan en metoprolol (CYP2D6-substraten). Deze verhogingen zijn te wijten aan de inhibitie door celecoxib van het CYP2D6-substraatmetabolisme.

#### CYP2C19-inhibitie

*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.

#### Methotrexaat

Bij patiënten met reumatoïde artritis toonde celecoxib geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek (plasma- of renale klaring) van methotrexaat (in reumatologische dosering). Wanneer de twee geneesmiddelen echter worden gecombineerd, moet controle op methotrexaatgerelateerde toxiciteit worden overwogen.

#### Lithium

Een dosering van celecoxib 200 mg tweemaal daags in combinatie met lithium 450 mg tweemaal daags bij gezonde vrijwilligers resulteerde in gemiddeld 16% toename van de C<sub>max</sub> en 18% toename van de oppervlakte onder de curve (AUC) van lithium. Patiënten die met lithium worden behandeld moeten daarom nauwkeurig gevolgd worden wanneer een behandeling met celecoxib wordt gestart of beëindigd.

#### Orale anticonceptiva

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

#### Glibenclamide/tolbutamide

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

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

#### Langzame CYP2C9-metaboliseerders

Bij langzame CYP2C9-metaboliseerders die een verhoogde systemische blootstelling aan celecoxib vertonen, zou gelijktijdige behandeling met CYP2C9-remmers, zoals fluconazole, kunnen leiden tot verdere toenames van de blootstelling aan celecoxib. Dergelijke combinaties dienen te worden vermeden bij patiënten van wie men weet dat ze langzame CYP2C9-metaboliseerders zijn (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

#### CYP2C9-remmers en -inductoren

Omdat celecoxib voornamelijk door CYP2C9 gemetaboliseerd wordt, moet bij patiënten die tegelijkertijd fluconazol gebruiken de helft van de aanbevolen dosis celecoxib worden toegepast. Het gebruik van een eenmalige dosis celecoxib van 200 mg in combinatie met eenmaal daags 200 mg fluconazol, een krachtige CYP2C9-remmer, leidde tot een gemiddelde toename van de C<sub>max</sub> 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.

#### Ketoconazol en antacida

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

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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

#### Zwangerschap

In dierexperimenteel onderzoek met ratten en konijnen werd reproductietoxiciteit, waaronder misvormingen, waargenomen (zie rubrieken 4.3 en 5.3). Inhibitie van de prostaglandinesynthese kan de zwangerschap nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologische studies suggereren een verhoogd risico op spontane abortus na gebruik van prostaglandinesynthese inhibitoren tijdens de vroege zwangerschap. 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.

Tijdens het tweede of derde trimester van de zwangerschap, kunnen NSAID's, inclusief celecoxib, foetale nierdisfunctie veroorzaken, hetgeen in ernstige gevallen kan resulteren in een afname van het vruchtwatervolume of oligohydramnion. Zulke effecten kunnen kort na de aanvang van de behandeling optreden en zijn meestal reversibel.

Het gebruik van celecoxib is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die in verwachting kunnen raken (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Wanneer een vrouw in verwachting raakt tijdens behandeling met celecoxib, moet het gebruik van celecoxib worden gestopt.

#### Borstvoeding

Celecoxib wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten in concentraties gelijk aan de plasmaconcentraties. De toediening van celecoxib aan een beperkt aantal zogende vrouwen wees op een zeer geringe overgang van celecoxib in de moedermelk. Vrouwen die celecoxib gebruiken, mogen geen borstvoeding geven.

#### Vruchtbaarheid

Voortgaand op het werkingsmechanisme, kan het gebruik van NSAID's, waaronder celecoxib, leiden tot vertraging of uitblijven van ruptuur van de ovariële follikels, hetgeen geassocieerd werd met een omkeerbaar verminderde vruchtbaarheid bij sommige vrouwen.

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

Celecoxib kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op 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**

De bijwerkingen zijn gerangschikt per systeem/orgaanklasse en volgens hun frequentie in **Tabel 1** en zijn afkomstig van de volgende gegevensbronnen:

- Bijwerkingen gemeld bij artrose- en reumatoïde-artritispatiënten in incidenties hoger dan 0,01% en hoger dan deze die gemeld werden voor de placebo in 12 klinische met placebo en/of een actief product gecontroleerde studies van maximum 12 weken met celecoxib dagdosissen van 100 mg tot 800 mg. In bijkomende studies met niet-selectieve NSAID-comparatoren werden ongeveer 7400 artrosepatiënten behandeld met celecoxib in dagdosissen tot 800 mg, van wie ongeveer 2300 patiënten behandeld werden gedurende 1 jaar of langer. De bijwerkingen die in deze bijkomende studies waargenomen werden met celecoxib, waren consistent met deze waargenomen bij artrose- en reumatoïde-artritispatiënten gerangschikt in **Tabel 1**.
- Bijwerkingen gemeld met hogere incidenties dan deze die gemeld werden voor de placebo bij patiënten behandeld met celecoxib 400 mg per dag in langetermijn polieppreventiestudies tot 3 jaar (de 'Adenoma Prevention with Celecoxib' (APC) en de 'Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps' (PreSAP) studies; zie rubriek 5.1, Cardiovasculaire veiligheid - lange-termijn-studies bij patiënten met sporadische adenomateuze poliepen).
- Spontaan gemelde bijwerkingen afkomstig van post-marketing bewaking gedurende een periode waarin naar schatting > 70 miljoen patiënten werden behandeld met celecoxib (verschillende dosissen, behandelingstermijnen en indicaties). Hoewel deze als bijwerkingen werden herkend in postmarketingrapporten, werden de onderzoeksgegevens nagekeken om de frequentie in te schatten. De frequenties zijn gebaseerd op een cumulatieve meta-analyse

met de samengevoegde gegevens van klinische onderzoeken waarbij in totaal 38.102 patiënten werden blootgesteld

**Tabel 1. Bijwerkingen in klinische studies met celecoxib en in de farmacovigilantie (MedDRA terminologie)<sup>1,2</sup>**

<b>Bijwerkingsfrequentie</b>						
<b>Zeer vaak</b> (≥1/10)	<b>Vaak</b> (≥1/100 tot <1/10)	<b>Soms</b> (≥1/1000 tot <1/100)	<b>Zelden</b> (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)	<b>Zeer zelden</b> (<1/10.000)		<b>Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>						
	Sinusitis, infectie van de bovenste luchtwegen, urineweginfectie					
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>						
		Anemie	Leukopenie, trombocytopenie	Pancytopenie <sup>4</sup>		
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>						
	Overgevoeligheid			Anafylactische shock <sup>4</sup> , anafylactische reactie <sup>4</sup>		
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>						
		Hyperkaliëmie				
<b>Psychische stoornissen</b>						
	Slapeloosheid	Angst, depressie, vermoeidheid	Verwarde toestand, hallucinaties <sup>4</sup>			
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>						
	Duizeligheid, hypertonie, hoofdpijn <sup>4</sup>	Herseneninfarct <sup>1</sup> , paresthesie, slaperigheid	Ataxie, dysgeusie	Intracraniale hemorragie (inclusief fatale intracraniale hemorragie) <sup>4</sup> , aseptische meningitis <sup>4</sup> , epilepsie (inclusief verergering van epilepsie) <sup>4</sup> , ageusie <sup>4</sup> ,		

Samenvatting van de productkenmerken

					anosmie <sup>4</sup>	
<b>Oogaandoeningen</b>						
			Wazig zicht, conjunctivitis <sup>4</sup>	Ooghemorragie <sup>4</sup>	Occlusie van retinale slagader <sup>4</sup> , occlusie van retinale ader <sup>4</sup>	
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>						
			Tinnitus, hardhorigheid <sup>1</sup>			
<b>Hartaandoeningen</b>						
		Myocardinfarct <sup>1</sup>	Hartfalen, palpitaties, tachycardie	Aritmie <sup>4</sup>		
<b>Bloedvataandoeningen</b>						
	Hypertensie <sup>1</sup> (inclusief verergering van hypertensie)			Longembolie <sup>4</sup> , opvliegingen <sup>4</sup>	Vasculitis	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>						
		Rinitis, hoest, dyspnoe <sup>1</sup>	Bronchospasme <sup>4</sup>	Pneumonitis <sup>4</sup>		
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>						
		Misselijkheid <sup>4</sup> , buikpijn, diarree, dyspepsie, flatulentie, braken <sup>1</sup> , dysfagie <sup>1</sup>	Constipatie, gastritis, stomatitis, maagdarmonsteking (inclusief verergering van maagdarmonsteking), oprisping	Maagdarmbloeding <sup>4</sup> , duodenumulcus, maagulcus, slokdarmulcus, darmulcus, dikke darmulcus, darmperforatie, slokdarmonsteking, melaena,		

Samenvatting van de productkenmerken

				pancreatitis, colitis <sup>4</sup>		
<b>Lever- en galaandoeningen</b>						
			Abnormale leverfunctie, verhoogde leverenzymen (inclusief verhoogde SGOT en SGPT)	Hepatitis <sup>4</sup>	everinsufficiëntie <sup>4</sup> (soms fataal of een levertransplantatie vereisend), fulminante hepatitis <sup>4</sup> (soms fataal), levernecrose <sup>4</sup> , cholestase <sup>4</sup> , cholestatische hepatitis <sup>4</sup> , geelzucht <sup>4</sup>	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>						
		Uitslag, pruritus (inclusief gegeneraliseerde pruritus)	Urticaria, ecchymose <sup>4</sup>	Angio-oedeem <sup>4</sup> , alopecia, lichtgevoeligheid	Exfoliatieve dermatitis <sup>4</sup> , erythema multiforme <sup>4</sup> , syndroom van Stevens-Johnson <sup>4</sup> , toxische epidermale necrolyse <sup>4</sup> , geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) <sup>4</sup> , acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP) <sup>4</sup> , bulleuze dermatitis <sup>4</sup>	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>						
		Artralgie <sup>4</sup>	Spierspasmen		Myositis <sup>4</sup>	

			(beenkrampen)			
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>						
			Bloed creatinine verhoogd, bloed ureum verhoogd	Acute nierinsufficiëntie <sup>4</sup> , hyponatriëmie <sup>4</sup>	Tubulo-interstitiële nefritis <sup>4</sup> , nefrotisch syndroom <sup>4</sup> , glomerulonefritis minimaal letsel <sup>4</sup>	
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>						
				Menstruatiestoornis <sup>4</sup>		Onvruchtbaarheid bij de vrouw (verminderde vruchtbaarheid bij vrouwen) <sup>3</sup>
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>						
		Influenza-achtige ziekte, oedeem perifeer/vochtreëntie	Zwelling van het gezicht, pijn op de borst <sup>4</sup>			
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>						
		Letsel (onopzettelijk letsel)				
<p>SGOT – serum glutamaatoxalaacetaattransaminase                  SGPT - serum glutamaatpyruvaattransaminase</p> <p><sup>1</sup> Bijwerkingen die zich voordeden in polieppreventiestudies bij patiënten behandeld met celecoxib 400 mg per dag in 2 klinische studies tot 3 jaar (de APC en PreSAP studies). De hierboven opgesomde bijwerkingen voor de polieppreventiestudies zijn alleen deze die eerder werden waargenomen in post-marketing bewaking, of die zich vaker hebben voorgedaan dan in de artrosestudies.</p> <p><sup>2</sup> Voorts deden de volgende, <i>nog niet eerder bekende</i> bijwerkingen zich voor in de polieppreventiestudies, bij patiënten behandeld met celecoxib 400 mg per dag in 2 klinische studies tot 3 jaar (de APC en PreSAP studies):</p> <p><b>Vaak:</b> angina pectoris, prikkelbaredarmsyndroom, nefrolithiase, verhoogde bloedcreatinine, benigne prostaathyperplasie, gewichtstoename. <b>Soms:</b> Helicobacter infectie, herpes zoster, erysipelas, bronchopneumonie, labyrinthitis, tandvleesinfectie, lipoom, vlekjes voor de ogen, conjunctivale bloeding, diepe veneuze trombose, dysfonie, hemorroïdale bloeding, frequente ontlasting, mondulceratie, allergische dermatitis, ganglion, nycturie, vaginale bloeding, gevoeligheid van de borsten, beenbreuk, verhoogd natriumgehalte in het bloed.</p>						

<sup>3</sup> Omdat vrouwen die van plan zijn zwanger te worden van alle studies zijn uitgesloten, is raadpleging van de database voor frequentiebepaling van deze bijwerking niet mogelijk.

<sup>4</sup> De frequenties zijn gebaseerd op een cumulatieve meta-analyse met de samengevoegde gegevens van klinische onderzoeken waarbij in totaal 38.102 patiënten werden blootgesteld.

In de laatste gegevens (vastgesteld) van de APC en PreSAP studies bij patiënten behandeld met celecoxib 400 mg per dag tot 3 jaar (gepoolde gegevens van beide studies; zie rubriek 5.1 voor de resultaten van de individuele studies) bedroeg de extra-incidentie van myocardinfarct tegenover placebo 7,6 voorvallen per 1000 patiënten (soms) en was er geen extra-incidentie van beroerte (niet-gedifferentieerde types) tegenover placebo.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

#### **België:**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie  
– Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be).

#### **Luxemburg:**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)  
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvan  
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex  
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87  
E-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

of

Direction de la Santé  
Division de la Pharmacie et des Médicaments  
20, rue de Bitbourg  
L-1273 Luxembourg-Hamm  
Tel.: (+352) 2478 5592  
E-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)  
Website: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

## **4.9 Overdosering**

Er is geen klinische ervaring met overdosering. In studies zijn enkelvoudige dosissen tot 1200 mg en meervoudige dosissen 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 passende 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: Anti-inflammatoire en antireumatische geneesmiddelen; coxibs  
ATC-code: M01AH01

#### Werkingsmechanisme

Binnen het klinische dosisbereik (200-400 mg per dag) is celecoxib een orale, selectieve COX-2 remmer. Binnen dit dosisbereik is geen statistisch significante remming van COX-1 waargenomen bij gezonde proefpersonen (bepaald als *ex vivo* remming van de vorming van tromboxaan B<sub>2</sub> [TxB<sub>2</sub>]).

#### Farmacodynamische effecten

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 enzym 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 en cognitieve functie). Het speelt mogelijk ook een rol bij de genezing van ulcera. COX-2 is bij de mens in weefsel rondom maagulcera aangetoond, maar de relevantie daarvan voor de genezing van ulcera is niet vastgesteld.

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

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 sulfonamideantibiotica).

Er is een dosisafhankelijk effect op de vorming van TxB<sub>2</sub> waargenomen na toediening van hoge dosissen celecoxib. Echter, in kleine studies met toediening van meervoudige dosissen 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.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en de veiligheid van celecoxib bij de behandeling van artrose, reumatoïde artritis en spondylitis ankylopoetica is in verschillende klinische studies bevestigd. Celecoxib is geëvalueerd voor 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 voor de behandeling van ontsteking en pijn bij reumatoïde artritis bij ongeveer 2100 patiënten in actief- en placebogecontroleerde studies (tot 24 weken). Celecoxib gaf bij een dosis van 200 tot 400 mg per dag binnen 24 uur na inname verlichting van de pijn. Celecoxib werd geëvalueerd voor de symptomatische behandeling van spondylitis ankylopoetica bij 896 patiënten in actief- en placebogecontroleerde studies (tot 12 weken). In deze studies bracht celecoxib in dosissen van 100 mg tweemaal per dag, 200 mg eenmaal per dag, 200 mg tweemaal per dag en 400 mg eenmaal per dag een significante verbetering teweeg van de pijn, de globale ziekteactiviteit en de functie bij spondylitis ankylopoetica.

Er zijn vijf gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde studies uitgevoerd, waarbij een geplande endoscopische evaluatie van het bovenste maagdkanaal is uitgevoerd bij ongeveer 4500 patiënten zonder initiële ulceraties (celecoxib 50 tot 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 dosis bij artrose en reumatoïde artritis), ibuprofen 800 mg driemaal daags of

diclofenac 75 mg tweemaal daags (beide in therapeutische dosissen) toegediend. Tweeëntwintig procent van de in de studie opgenomen patiënten werd gelijktijdig behandeld met een lage dosis acetylsalicylzuur ( $\leq 325$  mg/dag), voornamelijk voor CV profylaxe. Voor het primaire eindpunt, gecompliceerde ulcera (gedefinieerd als maagdarmbloeding, perforatie of obstructie), was celecoxib niet significant verschillend van ibuprofen of diclofenac alleen. Ook voor de groep behandeld met gecombineerde NSAID's was er geen statistisch 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.

In een prospectieve gerandomiseerde veiligheidsstudie van 24 weken met patiënten van 60 jaar of ouder of die een voorgeschiedenis van gastroduodenale zweren hadden (met uitzondering van acetylsalicylzuur-gebruikers), waren de percentages van patiënten met verminderingen van hemoglobine ( $\geq 2$ /dl) en/of hematocriet ( $\geq 10\%$ ) van vastgestelde of veronderstelde gastro-intestinale oorsprong, lager bij patiënten die behandeld werden met celecoxib 200 mg tweemaal daags (N=2238) dan bij patiënten die behandeld werden met diclofenac SR 75 mg tweemaal daags en omeprazol 20 mg eenmaal daags (N=2246) (0,2% tegen 1,1% voor een vastgestelde gastro-intestinale oorsprong,  $p=0,004$  ; 0,4% tegen 2,4% voor een veronderstelde gastro-intestinale oorsprong,  $p=0,0001$ ). De aantallen klinisch opgetreden gastro-intestinale complicaties zoals perforatie, obstructie of bloeding waren zeer laag met geen verschillen tussen de behandelingsgroepen (4-5 per groep).

### **Cardiovasculaire veiligheid – Lange-termijn-studies bij patiënten met sporadische adenomateuze poliepen**

Twee studies bij patiënten met sporadische adenomateuze poliepen werden uitgevoerd met celecoxib, namelijk de APC studie (Adenoma Prevention with Celecoxib) en de PreSAP studie (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). De APC studie liet een dosisgerelateerde toename zien van het gecombineerde eindpunt van CV dood, myocardinfarct of beroerte (vastgesteld) met celecoxib in vergelijking met placebo gedurende 3 jaar behandeling. De PreSAP studie liet geen statistisch significant verhoogd risico zien voor hetzelfde gecombineerde eindpunt.

In de APC studie bedroegen de relatieve risico's in vergelijking met placebo voor een gecombineerd eindpunt (vastgesteld eindpunt) van CV dood, myocardinfarct of beroerte 3,4 (95% BI 1,4-8,5) met celecoxib 400 mg tweemaal per dag en 2,8 (95% BI 1,1-7,2) met celecoxib 200 mg tweemaal per dag. De cumulatieve percentages voor dit gecombineerde eindpunt over 3 jaar waren respectievelijk 3,0% (20/671 patiënten) en 2,5% (17/685 patiënten) tegenover 0,9% (6/679 patiënten) voor placebo. De toenames voor beide celecoxib dosisgroepen versus placebo waren voornamelijk toe te schrijven aan een verhoogde incidentie van myocardinfarct.

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

De gegevens van een derde langetermijnstudie, ADAPT (de Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) wezen niet op een significant verhoogd CV risico met celecoxib 200 mg tweemaal

per dag in vergelijking met placebo. Het relatief risico in vergelijking met placebo voor een zelfde gecombineerd eindpunt (CV dood, myocardinfarct, beroerte) bedroeg 1,14 (95% BI 0,61-2,12) met celecoxib 200 mg tweemaal per dag. De incidentie van myocardinfarct bedroeg 1,1% (8/717 patiënten) met celecoxib 200 mg tweemaal per dag en 1,2% (13/1070 patiënten) met placebo.

De PRECISION-studie (Prospective Randomized 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-analyse (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-analyse (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. Piekplasmaconcentraties worden na ongeveer twee tot drie uur bereikt. Inname met voedsel (vetrijke maaltijd) vertraagt de absorptie van celecoxib met ongeveer 1 uur en resulteert in een T<sub>max</sub> van ongeveer 4 uur, en verhoogt de biologische beschikbaarheid met ongeveer 20%.

Bij gezonde volwassen vrijwilligers was de algehele systemische blootstelling (AUC) van celecoxib equivalent wanneer celecoxib werd toegediend onder de vorm van intacte capsule of capsule-inhoud op appelmoes gestrooid. Er waren geen significante wijzigingen in C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> of T<sub>1/2</sub> na toediening van de capsule-inhoud op appelmoes.

### Distributie

De plasma-eiwitbinding is ongeveer 97% bij therapeutische plasmaconcentraties en het geneesmiddel wordt niet bij voorkeur gebonden aan erythrocyten.

### Biotransformatie

Het metabolisme van celecoxib wordt voornamelijk gemedieerd via het cytochroom P450 2C9. Drie inactieve metabolieten van COX-1- of COX-2-remmers werden geïdentificeerd in menselijk plasma, namelijk een primaire alcohol, het overeenkomstige carboxylzuur en zijn glucuronzuurconjugaat.

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

In een farmacokinetische studie met celecoxib 200 mg, eenmaal per dag toegediend aan gezonde vrijwilligers, gegenotypeerd als CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3 of CYP2C9\*3/\*3, bedroeg de mediane C<sub>max</sub> en de AUC<sub>0-24</sub> van celecoxib op dag 7 respectievelijk ongeveer het 4-voudige en het 7-voudige bij de patiënten gegenotypeerd als CYP2C9\*3/\*3 in vergelijking met de andere genotypen. In drie aparte studies met een enkelvoudige dosis bij in totaal 5 personen, gegenotypeerd als CYP2C9\*3/\*3, nam de AUC<sub>0-24</sub> van celecoxib na toediening van een enkelvoudige dosis ongeveer driemaal toe in vergelijking met normale metaboliseerders. Men schat dat de frequentie van het homozygote \*3/\*3 genotype 0,3-1,0% bedraagt in de verschillende etnische groepen.

Aan patiënten van wie op basis van hun voorgeschiedenis of eerdere ervaring met andere CYP2C9-substraten bekend is of vermoed wordt dat zij behoren tot langzame CYP2C9-metaboliseerders, dient celecoxib met voorzichtigheid te worden toegediend (zie rubriek 4.2).

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 van celecoxib ongeveer 100% verhoogd.

Patiënten met milde leverinsufficiëntie vertoonden, in vergelijking tot vrijwilligers met een normale leverfunctie, een gemiddelde toename van 53% in de C<sub>max</sub> en 26% van de AUC van celecoxib. Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie bedragen deze waarden respectievelijk 41% en 146%. De metabole capaciteit bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie correleerde het beste met de albuminewaarden. Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (serumalbumine 25-35 g/l) moet de behandeling met celecoxib met de helft van de aanbevolen dosis worden gestart. Patiënten met

ernstige leverinsufficiëntie (serumalbumine < 25 g/l) zijn niet onderzocht en het gebruik van celecoxib in deze patiëntengroep is gecontra-indiceerd.

Er is weinig ervaring met celecoxib bij nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek van celecoxib is niet bestudeerd bij patiënten met nierinsufficiëntie, maar is waarschijnlijk niet aanzienlijk gewijzigd. Voorzichtigheid dient dus te worden betracht bij de behandeling van patiënten met nierinsufficiëntie. Het gebruik van celecoxib bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie is gecontra-indiceerd.

#### Eliminatie

De eliminatie van celecoxib is voornamelijk een gevolg van metabolisme in de lever. Minder dan 1% van de dosis wordt onveranderd met de urine uitgescheiden. De inter-individuele variatie in blootstelling bedraagt ongeveer de factor 10. De farmacokinetiek van celecoxib is lineair binnen de therapeutische doseringsrange. De eliminatie halfwaardetijd bedraagt 8-12 uur. Steady-state plasmaconcentraties worden na 5 dagen 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, mutageniciteit of carcinogeniciteit naast deze besproken in sectie 4.4, 4.6 en 5.1 van de SKP.

Celecoxib veroorzaakte in orale doses > 150 mg/kg/dag (ongeveer twee maal de blootstelling bij mensen bij tweemaal daags 200 mg, gemeten op basis van de  $UAC_{0-24}$ ) een verhoogde incidentie van ventrikelseptumdefecten, een zelden voorkomend voorval, en foetale afwijkingen zoals aan elkaar vastgegroeide ribben, aan elkaar vastgegroeide sternebrae en misvormde sternebrae wanneer konijnen gedurende de gehele organogenese werden behandeld. Een dosisafhankelijke toename van gevallen van hernia diafragmatica werd waargenomen wanneer gedurende de gehele organogenese celecoxib aan ratten werd gegeven in orale doses  $\geq 30$  mg/kg/dag (ongeveer zes maal de blootstelling bij mensen bij tweemaal daags 200 mg, op basis van de  $UAC_{0-24}$ ). Deze effecten zijn te verwachten na remming van de prostaglandinesynthese. Bij ratten leidde blootstelling aan celecoxib in de vroege embryonale ontwikkeling tot pre-innestelings- en post-innestelingsverliezen en een verlaagde embryonale/foetale overleving.

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

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

In een toxiciteitsstudie van 2 jaar is bij hoge dosissen een toename van niet-adrenale trombose waargenomen bij mannelijke ratten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Capsule-inhoud

Lactosemonohydraat  
Natriumcroscarmellose  
Povidon K 30  
Natriumlaurylsulfaat  
Magnesiumstearaat

### Capsuleomhulsel

Capsule 100 mg

Titaandioxide (E171)

Gelatine

Indigotine (E132)

Capsule 200 mg

Titaandioxide (E171)

Gelatine

Geel ijzeroxide (E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

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

PVC/Al- of PVC/PVdC/Al-blisterverpakking: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 90, 100, 120, 150, 160, 180 capsules, hard.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV

Heizel Esplanade b22

1020 Brussel

België

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Celecoxib EG 100 mg

Blisterverpakking (PVC/Al)

BE446382

Blisterverpakking (PVC/PVdC/Al)

BE446391

Celecoxib EG 200 mg

Blisterverpakking (PVC/Al)

BE446400

Blisterverpakking (PVC/PVdC/Al)

BE446417

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 januari 2014

Datum van laatste verlenging: 18 mei 2018

**10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring van de tekst: 07/2021

Datum van herziening van de tekst: 05/2021