

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Celecoxib Krka 100 mg harde capsules
Celecoxib Krka 200 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 100 mg celecoxib.
Elke harde capsule bevat 200 mg celecoxib.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

	100 mg, capsule, hard	200 mg, capsule, hard
Lactose	24 mg	47 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule).

100 mg: elke harde capsule bestaat uit een witte romp en een kapje, lengte 15,4 mm – 16,2 mm; de capsules bevatten een wit tot gebroken wit granulaat.

200 mg: elke harde capsule bestaat uit een bruingele romp en een kapje, lengte 18,9 mm – 19,7 mm; de capsules bevatten een wit tot gebroken wit granulaat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Celecoxib Krka is geïndiceerd bij volwassenen voor 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 duur van de blootstelling, dient de kortst mogelijke behandelingsduur en de laagste effectieve dagdosis toegepast te worden. De behoefte van de patiënt aan symptomatische pijnverlichting en zijn respons op de behandeling dienen periodiek geëvalueerd te worden, in het bijzonder bij patiënten met osteoarthritis (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.8 en 5.1).

Artrose

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

PI_Text072335 2	- Updated:	Page 2 of 21
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

200 mg tweemaal daags de werkzaamheid verhogen. Bij 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, in te nemen in twee doses verdeeld over de dag**. De dosis kan indien nodig later verhoogd worden **tot 200 mg tweemaal daags**. Bij uitblijven van een toename van het therapeutisch effect na twee weken dienen andere therapeutische opties te worden overwogen.

Spondylitis ankylopoetica

De aanbevolen dagelijkse dosering is **200 mg eenmaal daags of in twee doses verdeeld over de dag**. Bij enkele patiënten met onvoldoende symptoomverlichting kan een **verhoogde dosering van 400 mg eenmaal daags of verdeeld in twee doses over de dag** de werkzaamheid verhogen. Bij 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

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).

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 dosering 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).

Nierfunctiestoornissen

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

Pediatrische patiënten

Celecoxib is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen.

Langzame CYP2C9-metaboliseerders

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

Wijze van toediening

Oraal gebruik

Capsules dienen in zijn geheel met water ingeslikt te worden.
Celecoxib Krka kan met of zonder voedsel ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

PI_Text072335 2	- Updated:	Page 3 of 21
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Overgevoeligheid voor de werkzame stof 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 allergie-achtige reacties zijn opgetreden na gebruik van acetylsalicylzuur (aspirine) of andere niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAIDs), waaronder COX-2 -remmers.

Zwangerschap en vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij een effectieve methode van anticonceptie 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 van < 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 (PUBs)] 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 NSAIDs te ontwikkelen; ouderen, patiënten die tegelijk een ander NSAID of plaatjesaggregatieremmers (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 doses) wordt ingenomen.

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

Concomitant gebruik van NSAIDs

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

Cardiovasculaire effecten

Een verhoogd aantal ernstige cardiovasculaire (CV) voorvallen, voornamelijk myocardinfarct, werd vastgesteld in een placebogecontroleerde langetermijnstudie bij personen met sporadische

PI_Text072335 2	- Updated:	Page 4 of 21
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

adenomateuze poliepen behandeld met celecoxib in doses van 200 mg tweemaal daags en 400 mg tweemaal daags in vergelijking met placebo (zie rubriek 5.1).

Aangezien de cardiovasculaire risico's van celecoxib kunnen toenemen met de dosis en duur van de blootstelling, dient de kortst mogelijke behandelingsduur 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 patient aan symptomatische pijnverlichting en zijn respons op de behandeling dienen regelmatig geherevalueerd te worden, vooral bij patienten met artrose (zie rubrieken 4.2, 4.3, 4.8 en 5.1).

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

Gezien het ontbreken van een effect op de bloedplaatjesaggregatie zijn selectieve COX-2-remmers geen 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, linker ventrikel disfunctie of hypertensie, en bij patiënten met een bestaand oedeem ten gevolge van andere oorzaken, omdat remming van de prostaglandinesynthese kan leiden tot een verminderde nierfunctie en vochtretentie. Voorzichtigheid is ook vereist bij patiënten die diuretica gebruiken of bij wie anderszins een risico op hypovolemie bestaat.

Hypertensie

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

Effecten op lever en nieren

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

NSAIDs, waaronder celecoxib kunnen renale toxiciteit veroorzaken. In klinisch onderzoek waren de renale effecten van celecoxib gelijk aan die van de NSAIDs die in de studie als comparator werden toegepast. Patiënten die het grootste risico lopen op renale toxiciteit zijn patiënten met een verminderde nierfunctie, hartfalen, leverfunctiestoornis, patiënten die diuretica, angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten gebruiken en ouderen (zie rubriek 4.5). Deze patiënten dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met celecoxib.

Sommige gevallen van ernstige leverreacties waaronder plots optredende hepatitis (enkele met fatale afloop), levernecrose en leverfalen (enkele met fatale afloop of waarbij een levertransplantatie nodig was) zijn gemeld bij gebruik van celecoxib. Bij de gevallen die een begintijdstip vermeldden, traden de meeste van de ernstige leverbijwerkingen binnen één maand na het starten van de behandeling met celecoxib op (zie rubriek 4.8).

PI_Text072335 2	- Updated:	Page 5 of 21
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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, verlaging van de dosering nodig zijn (zie rubriek 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 zeer zelden gerapporteerd in verband met het gebruik van celecoxib (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken het grootste risico op deze reacties te lopen aan het begin van de behandeling: de eerste symptomen van de reactie traden in de meeste gevallen op in de eerste maand van de behandeling. Ernstige overgevoeligheidsreacties (inclusief anafylaxie, angioneurotisch oedeem en geneesmiddeluitslag 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, mucosalaesies of enig 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 celecoxibdosering 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, inclusief nieuwe anticoagulantia (bijv. apixaban, dabigatran en rivaroxaban).

Hulpstoffen

Celecoxib Krka bevat lactose en natrium.

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie 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

Anticoagulantia

PI_Text072335 2	- Updated:	Page 6 of 21
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

Antihypertensiva

NSAID's kunnen de werking verminderen van antihypertensiva met inbegrip van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten, diuretica en bètablokkers. Net als bij NSAIDs zou het risico op acute nierinsufficiëntie, die meestal reversibel is, toegenomen kunnen zijn bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. gedehydrateerde patiënten, patiënten die diuretica gebruiken of oudere patiënten) wanneer ACE-remmers of angiotensine-II-receptorantagonisten en/of diuretica worden gecombineerd met NSAIDs, 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 klasse 1 en 2 hypertensie lisinopril-gecontroleerd, resulteerde toediening van celecoxib 200 mg tweemaal daags niet in een klinisch significante verhoging in vergelijking met de placebobehandeling van de gemiddelde dagelijkse systolische of diastolische bloeddruk. Deze werd vastgesteld met een ambulante bloeddrukmeting gedurende 24 uur. 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 manchet gemeten diastolische bloeddruk > 10 % in vergelijking met de basislijn), tegenover 27% van de patiënten met placebo; dit verschil was statistisch significant.

Ciclosporine en tacrolimus

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

Acetylsalicylzuur

Celecoxib kan in combinatie met een lage dosering acetylsalicylzuur worden gebruikt, maar is geen vervanging voor acetylsalicylzuur voor CV profylaxe. Zoals geldt voor andere NSAIDs, is in de ingediende studies een verhoogd risico op gastro-intestinale ulcera of andere gastro-intestinale complicaties waargenomen bij gelijktijdig gebruik van een lage dosis acetylsalicylzuur in vergelijking met het gebruik van celecoxib alleen (zie rubriek 5.1).

Farmacokinetische interacties

Effecten van celecoxib op andere geneesmiddelen

CYP2D6-inhibitie

Celecoxib is een remmer van CYP2D6. De plasmaconcentraties van geneesmiddelen die substraat voor dit enzym zijn, zouden bij gelijktijdig gebruik van celecoxib verhoogd kunnen zijn. Voorbeelden van geneesmiddelen die substraat voor dit enzym zijn, zijn o.a. antidepressiva (tricyclische en SSRIs), neuroleptica en anti-aritmica. Het is mogelijk dat de dosering van CYP2D6-substraten waarvan de

PI_Text072335 2	- Updated:	Page 7 of 21
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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.

Orale anticonceptiva

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

Glibenclamide/tolbutamide

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

Methotrexaat

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

Lithium

Een dosering van celecoxib 200 mg tweemaal daags in combinatie met lithium 450 mg tweemaal daags in gezonde vrijwilligers resulteerde in gemiddeld 16% toename van de C_{max} en 18% toename van de 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.

Effect van andere geneesmiddelen op celecoxib

Langzame CYP2C9-metaboliseerders

Bij personen die langzame CYP2C9-metaboliseerders zijn en die een verhoogde systemische blootstelling aan celecoxib vertonen, zou gelijktijdige behandeling met CYP2C9-remmers zoals fluconazol kunnen resulteren in verdere verhoging van de blootstelling aan celecoxib. Zulke combinaties dienen te worden vermeden bij bekende langzame CYP2C9-metaboliseerders (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 dosering celecoxib worden toegepast. Het gebruik van een eenmalige dosering celecoxib van 200 mg in combinatie met eenmaal daags 200 mg fluconazol, een potente CYP2C9-remmer, leidde tot een gemiddelde toename van de C_{max} van 60%, en van de AUC van 130%, voor celecoxib. Het gelijktijdig gebruik van inductoren van CYP2C9, zoals rifampicine, carbamazepine en barbituraten, kan de plasmaspiegel van celecoxib verlagen.

PI_Text072335 2	- Updated:	Page 8 of 21
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Ketonazol en antacida

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

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

In dierexperimenteel onderzoek in ratten en konijnen zijn ontwikkelingsstoornissen, waaronder aangeboren afwijkingen, waargenomen (zie rubrieken 4.3 en 5.3). 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 ineffektieve 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 NSAIDs, 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 na het staken van de behandeling.

Het gebruik van celecoxib is gecontraïndiceerd 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, moeten geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Voortgaand op het werkingsmechanisme, kan het gebruik van NSAIDs, 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 Krka kan 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

PI_Text072335 2	- Updated:	Page 9 of 21
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

actief product gecontroleerde studies van maximum 12 weken met celecoxib dagdosissen van 100 mg tot 800 mg. In bijkomende studies met niet-selectieve NSAIDcomparatoren 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 met 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 – Langetermijn-studies bij patiënten met sporadische adenomateuze poliepen).
- Spontaan gemelde bijwerkingen afkomstig van de farmacovigilantie 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.

De volgende tabel vat de bijwerkingen van celecoxib samen in groepen onderverdeeld volgens de MedDRA voorkeurstermen tesamen met hun frequentie:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $\leq 1/1000$)
- Zeer zelden ($\leq 1/10.000$)
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Bijwerkingen in klinische studies met celecoxib en in de farmacovigilantie (MedDRA voorkeurstermen)^{1,2}

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Sinusitis, bovenste luchtweg-infectie, faryngitis, urineweginfectie				
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Anemie	Leukopenie, thrombocytopenie	Pancytopenie ⁴	
Immuun-systeem-aandoeningen		Overgevoeligheid			Anafylactische shock ⁴ , anafylactische reactie ⁴	
Voedings- en			Hyperkaliëmie			

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

stofwisselingsstoornissen						
Psychische stoornissen		Slapeloosheid	Angst, depressie, vermoeidheid	Verwarde toestand, hallucinaties ⁴		
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid, hypertonie, hoofdpijn ⁴	Herseninfarct ¹ , paresthesie, somnolentie	Ataxie, dysgeusie	Intracraniale bloeding (inclusief fatale intracraniale bloeding) ⁴ , aseptische meningitis ⁴ , epilepsie (inclusief verergering van epilepsie) ⁴ , ageusie ⁴ , anosmie ⁴	
Oogaandoeningen			Wazig zicht, conjunctivitis ⁴	Ooghemorragie ⁴	Occlusie van retinale slagader ⁴ , occlusie van retinale ader ⁴	
Evenwichtsorgaanooraandoeningen			Oorsuizen, gehoorstoornissen ¹			
Hartaandoeningen		Myocardinfarct ¹	Hartfalen, palpitaties, tachycardie	Aritmie ⁴		
Bloedvataandoeningen	Hypertensie ¹ (inclusief verergering van hypertensie)			Pulmonaire embolie ⁴ , overmatig blozen ⁴	Vasculitis ⁴	
Ademhalingsstelsel-, borstkassen		Rinitis, hoesten, dyspnoe ¹	Bronchospasme ⁴	Pneumonitis ⁴		

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

mediastinum-aandoeningen						
Maagdarmsstelselaandoeningen		Misselijkheid ⁴ , abdominale pijn, diarree, dyspepsie, flatulentie, braken ¹ dysfagie ¹	Constipatie, gastritis, stomatitis, gastro-intestinale steking (inclusief verergering van gastro-intestinale ontsteking), eructatie	Gastro-intestinale bloeding ⁴ , duodenumulcus, maagulcus, slokdarmulcus, darmulcus, dikke darmulcus, darmperforatie, oesofagitis, melaena, pancreatitis colitis ⁴		
Lever- en gal-aandoeningen			Abnormale leverfunctie, verhoogde leverenzymen (inclusief verhoogde SGOT en SGPT)	Hepatitis ⁴	Leverfalen ⁴ (soms fataal of waarbij een levertransplantatie nodig is), plots optredende hepatitis ⁴ (enkele met fatale afloop), levernecrose ⁴ , hepatitis, geelzucht ⁴	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Huiduitslag, jeuk (inclusief gegeneraliseerde pruritus)	Urticaria, ecchymose ⁴	Angio-oedeem ⁴ , alopecia, fotosensibiliteit	Exfoliatieve dermatitis ⁴ , erythema multiforme ⁴ , syndroom van Stevens-Johnson ⁴ , toxische epidermale necrolyse ⁴ , geneesmiddelen reactie	

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

					met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) ⁴ , acute gegeneraliseerde exantheematische pustulose (AGEP) ⁴ , bulleuze dermatitis ⁴	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Gewrichtspijn ⁴	Spierspasmen (beenkrampen)		Myositis ⁴	
Nier- en urineweg-aandoeningen			Bloed creatinine verhoogd, bloed ureum verhoogd	Acute nierinsufficiëntie ⁴ , hyponatriëmie ⁴	Tubulointerstitiële nefritis ⁴ , nefrotisch syndroom ⁴ , glomerulonefritis minimaal letsel ⁴	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Menstruele stoornissen ⁴		Onvruchtbaarheid bij de vrouw (verminderde vruchtbaarheid bij vrouwen) ³
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Influenza-achtige ziekte, oedeem perifeer / vochtretentie	Zwelling van het gezicht, pijn op de borst ⁴			
Letsels, intoxicati		Letsel (onopzetteli				

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

es en verrichti ngscomp licaties	jk letsel)				
	SGOT – serum-glutamaat-oxalaat-transaminase SGPT – serum-glutamaat-pyruvaat-transaminase ¹ Bijwerkingen die optraden in twee langlopende klinische studies over de preventie van poliepen waarin proefpersonen 3 jaar lang behandeld werden met celecoxib 400 mg per dag (de APC- en PreSAP-studies). De bijwerkingen die hierboven vermeld worden voor de studies over de preventie van poliepen zijn alleen degene die al eerder bekend waren uit de post-marketing-surveillance of die vaker voorkwamen dan in de artrosestudies.				
	² Verder kwamen in twee langlopende klinische studies over de preventie van poliepen waarin proefpersonen 3 jaar lang behandeld werden met celecoxib 400 mg per dag (de APC- en PreSAP-studies) de volgende, <i>daarvoor niet bekende</i> , bijwerkingen voor: Vaak: angina pectoris, prikkelbare darmsyndroom, nefrolithiase, verhoogde creatinine in het bloed, benigne prostaathyperplasie, toename lichaamsgewicht. Soms: helicobacterinfectie, herpes zoster, erysipelas, bronchopneumonie, labyrinthitis, tandvleesontsteking, lipoom, glasvochttroebelingen, oogbloeding, diepe veneuze trombose, dysfonie, bloedende hemorroïden, frequente defecatie, ulcera in de mond, allergische dermatitis, ganglion, nocturie, vaginale bloeding, gevoelige borsten, fracturen in onderste ledematen, verhoogde natriumconcentratie in het bloed.				
	³ 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.				
	⁴ 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 definitieve onderzoeksgegevens van de APC- en de PreSAP-studie waarin patiënten maximaal 3 jaar lang behandeld werden met 400 mg celecoxib per dag (gepoolde gegevens uit beide onderzoeken; zie rubriek 5.1 voor de uitkomsten van de afzonderlijke onderzoeken) bedroeg de toename van de incidentie van myocardinfarct ten opzichte van placebo 7,6 gevallen per 1000 patiënten (soms) en er was geen toename van de incidentie voor beroerte (types niet gespecificeerd) ten opzichte van placebo.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

PI_Text072335 2	- Updated:	Page 14 of 21
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Er is geen praktijkervaring met overdosering. In studies zijn enkelvoudige doseringen tot 1200 mg en meervoudige doseringen tot 1200 mg tweemaal daags toegediend aan gezonde proefpersonen gedurende 9 dagen, waarbij geen klinisch significante bijwerkingen optraden.

Behandeling

In het geval van vermoede overdosering dient de gebruikelijke ondersteunende medische zorg gegeven te worden, zoals het verwijderen van de maaginhoud, klinische supervisie en zo nodig symptomatische behandeling. Dialyse is naar verwachting geen efficiënte methode voor het verwijderen van het geneesmiddel, vanwege een hoge eiwitbinding.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Niet-steroïde anti-inflammatoire en antireumatische middelen, NSAIDs, Coxibs. ATC-code: M01AH01

Werkingsmechanisme

Binnen het klinisch doseringsgebied (200-400 mg per dag) is celecoxib een orale, selectieve cyclo-oxygenase-2 (COX-2)-remmer. Bij deze dosering is geen statistisch significante remming van COX-1 waargenomen bij gezonde proefpersonen (bepaald als *ex vivo* remming van de vorming van tromboxaan B2 (TxB2)).

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

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

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van celecoxib bij de behandeling van artrose, reumatoïde artritis en

PI_Text072335 2	- Updated:	Page 15 of 21
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

spondylitis ankylopoetica is in verschillende klinische studies bevestigd. Celecoxib is geëvalueerd bij de behandeling van pijn en ontsteking bij artrose van de knie en de heup bij ongeveer 4200 patiënten in gecontroleerde studies (tot 12 weken) met zowel placebo als actieve referentiemedicatie. Het is eveneens geëvalueerd bij de behandeling van ontsteking en pijn bij reumatoïde artritis in ongeveer 2100 patiënten in actieve en placebo-gecontroleerde studies (tot 24 weken). Celecoxib gaf bij een dosering van 200 tot 400 mg per dag binnen 24 uur na inname verlichting van de pijn. Celecoxib is geëvalueerd bij de symptomatische behandeling van spondylitis ankylopoetica bij 896 patiënten in placebo- en actiefgecontroleerde studies tot 12 weken. Celecoxib gaf in deze studies bij doses van 100 mg tweemaal daags, 200 mg eenmaal daags, 200 mg tweemaal daags en 400 mg eenmaal daags significante verbetering van pijn, globaal ziekteverloop en functioneren bij spondylitis ankylopoetica.

Er zijn vijf gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde studies uitgevoerd, waarbij een geplande endoscopische evaluatie van het bovenste maagdarmkanaal is uitgevoerd bij ongeveer 4500 patiënten zonder initiële ulceraties (celecoxib 50-400 mg tweemaal daags). In twaalf weken durende endoscopische studies was celecoxib (100 tot 800 mg per dag) geassocieerd met een significant lager risico op maagdarmlcera 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 maagdarmlcera 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 artritispatiënten celecoxib 400 mg tweemaal daags (respectievelijk 4 en 2 maal de aanbevolen doses bij artrose en reumatoïde artritis), ibuprofen 800 mg driemaal daags of diclofenac 75 mg tweemaal daags (beide in therapeutische doses) toegediend. Tweeëntwintig procent van de geïncludeerde patiënten werd gelijktijdig behandeld met een lage dosis acetylsalicylzuur (≤ 325 mg/dag), voornamelijk voor CV profylaxe. Voor het primaire eindpunt, gecompliceerde ulcera (gedefinieerd als maagdarmlceratie, perforatie of obstructie), was celecoxib niet significant verschillend van ibuprofen of diclofenac alleen. Ook voor de groep behandeld met gecombineerde NSAIDs 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.

Een prospectieve, gerandomiseerde 24 weken durende veiligheidsstudie onder patiënten die ≥ 60 jaar waren of in het verleden maagdarmlceraties hebben gehad [met uitzondering van acetylsalicylzuur (ASZ)-gebruikers] is uitgevoerd. Het percentage van patiënten met daling van haemoglobine (≥ 2 g/dl) en/of heamotocriet ($\geq 10\%$) van zekere of veronderstelde gastro-intestinale origine, was lager in patiënten die behandeld werden met tweemaal daags 200 mg celecoxib (N=2238) in vergelijking met patiënten die behandeld werden met tweemaal daags 75 mg diclofenac SR en eenmaal daags 20 mg omeprazole (N=2246) (0,2% vs 1,1% voor zekere gastro-intestinale origine, $p=0,004$; 0,4% vs 2,4% voor veronderstelde gastro-intestinale origine, $p=0,0001$). De mate waarin klinisch aantoonbare gastro-intestinale complicaties, zoals perforatie, obstructie of bloeding voorkwamen was erg laag en verschilde niet tussen de behandelgroepen (4-5 per groep).

Cardiovasculaire veiligheid – Langetermijnstudies bij proefpersonen met sporadische adenomateuze poliepen

PI_Text072335 2	- Updated:	Page 16 of 21
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

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

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

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

Prospective randomized evaluation of celecoxib integrated safety vs. ibuprofen or naproxen (PRECISION)

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 (APTIC), 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 acetylsalicylzuur namen, mochten de behandeling voortzetten. Bij baseline gebruikte bijna de helft van de proefpersonen acetylsalicylzuur. 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-

PI_Text072335 2	- Updated:	Page 17 of 21
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

Intent-to-treat-analyse (ITT, tot en met maand 30)			
	Celecoxib 100-200 mg 2dd	Ibuprofen 600-800 mg 3dd	Naproxen 375-500 mg 2dd
N	8.072	8.040	7.969
Proefpersonen met voorvallen	188 (2,3%)	218 (2,7%)	201 (2,5%)
Paarsgewijze vergelijking	Celecoxib vs. naproxen	Celecoxib vs. ibuprofen	Ibuprofen vs. naproxen
HR (95% BI)	0,93 (0,76, 1,13)	0,86 (0,70, 1,04)	1,08 (0,89, 1,31)
Modified Intent-To-Treat Analyse (mITT, onder behandeling tot en met maand 43)			
	Celecoxib 100-200 mg 2dd	Ibuprofen 600-800 mg 3dd	Naproxen 375-500 mg 2dd
N	8.030	7.990	7.933
Proefpersonen met voorvallen	134 (1,7%)	155 (1,9%)	144 (1,8%)
Paarsgewijze vergelijking	Celecoxib vs. naproxen	Celecoxib vs. ibuprofen	Ibuprofen vs. naproxen
HR (95% BI)	0,90 (0,72, 1,14)	0,81 (0,64, 1,02)	1,12 (0,889, 1,40)

HR - hazardratio

2dd - tweemaal daags

3dd - driemaal daags

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_{max} 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_{max}, T_{max} of T_{1/2} na toediening van de capsule-inhoud op appelmoes.

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Distributie

De plasma-eiwitbinding is ongeveer 97% bij therapeutische plasma-concentraties. Het geneesmiddel wordt niet bij voorkeur gebonden aan erythrocyten.

Biotransformatie

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

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

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

Patiënten van wie bekend is of van wie vermoed wordt dat zij behoren tot langzame CYP2C9-metaboliseerders gebaseerd op voorgeschiedenis/ervaring met andere CYP2C9-substraten moet celecoxib met voorzichtigheid 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 oudere vrouwelijke patiënten (ouder dan 65 jaar) is de plasmaconcentratie celecoxib ongeveer 100% verhoogd.

Eliminatie

De eliminatie van celecoxib gebeurt voornamelijk door metabolisme. Minder dan 1% van de dosering wordt onveranderd in 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.

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

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

PI_Text072335 2	- Updated:	Page 19 of 21
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (serum albumine <25 g/l) zijn niet onderzocht en het gebruik van celecoxib in deze patiëntengroep is gecontraïndiceerd.

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 UAC0-24) 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 ≥ 30 mg/kg/dag (ongeveer zes maal de blootstelling bij mensen bij tweemaal daags 200 mg, op basis van de UAC0-24). 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.

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

100 mg capsule, hard

Capsule inhoud:

lactosemonohydraat

povidone K30

croscarmellose-natrium

natriumlaurylsulfaat

magnesiumstearaat (E470b)

Capsulewand:

gelatine

titaniumdioxide (E171)

200 mg capsule, hard

Capsule inhoud:

lactosemonohydraat

povidone K30

croscarmellose-natrium

natriumlaurylsulfaat

magnesiumstearaat (E470b)

Capsulewand:

gelatine

PI_Text072335 2	- Updated:	Page 20 of 21
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

titaniumdioxide (E171)
ijzeroxide, geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Celecoxib Krka 100 mg en 200 mg, capsules, hard:
PVC/Aluminium blisterverpakking: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 en 100 harde capsules, doosje.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden 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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

Celecoxib Krka 100 mg harde capsules BE445584
Celecoxib Krka 200 mg harde capsules BE445593

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7/11/2013
Datum van laatste verlenging: 24/05/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 07/2024

PI_Text072335 2	- Updated:	Page 21 of 21
--------------------	------------	---------------