

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Celecoxib Teva 100 mg capsules, hard  
Celecoxib Teva 200 mg capsules, hard

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule, hard bevat 100 mg celecoxib.  
Elke capsule, hard bevat 200 mg celecoxib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard

Witte, opake capsules, hard (volume 2) met "100" in het blauw gedrukt op de kap, gevuld met wit tot gebroken wit poedermengsel.

Witte, opake capsules, hard (volume 2) met "200" in het geel gedrukt op de kap, gevuld met wit tot gebroken wit poedermengsel.

## 4. KLINISCHE EIGENSCHAPPEN

### 4.1 Therapeutische indicaties

Celecoxib Teva is geïndiceerd bij volwassenen voor de symptomatische verlichting bij de behandeling van artrose (OA), reumatoïde artritis (RA) en spondylitis ankylopoetica (SA).

De beslissing om een selectieve cyclo-oxygenase 2 (COX-2)-remmer voor te schrijven moet gebaseerd worden op een evaluatie van het algemene individuele risico voor de 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 dosis en de blootstellingsduur, moet het voor de kortst mogelijke periode bij de laagst mogelijke dosis worden gebruikt. De behoefte aan symptomatische verlichting en de respons van de patiënt op de therapie moeten geregeld opnieuw geëvalueerd worden, vooral bij patiënten met artrose (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.8 en 5.1).

#### *Osteoarthritis, artrose*

De gewoonlijk aanbevolen dagelijkse dosis is 200 mg eenmaal daags of verdeeld over twee doses. Bij sommige patiënten met onvoldoende verlichting van de symptomen, kan een hogere dosis van 200 mg tweemaal daags de werkzaamheid versterken. Als het therapeutische voordeel na twee weken niet versterkt, moeten andere therapeutische opties overwogen worden

#### *Reumatoïde artritis*

De initiële aanbevolen dagelijkse dosis is 200 mg, verdeeld over twee doses. De dosis kan zo nodig verhoogd worden tot 200 mg tweemaal daags. Als het therapeutische voordeel na twee weken niet versterkt, moeten andere therapeutische opties overwogen worden

#### *Spondylitis ankylopoetica*

De aanbevolen dagelijkse dosis is 200 mg eenmaal daags of verdeeld over twee doses. Bij sommige patiënten met onvoldoende verlichting van de symptomen, kan een hogere dosis van 400 mg eenmaal daags of verdeeld over twee doses de werkzaamheid versterken. Als het therapeutische voordeel na twee weken niet versterkt, moeten andere therapeutische opties overwogen worden

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

#### *Speciale populaties*

##### *Ouderen*

Net als bij jongere volwassenen moet de behandeling beginnen met 200 mg per dag. De dosis kan zo nodig verhoogd worden tot 200 mg tweemaal daags. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij bejaarden met een lager lichaamsgewicht dan 50 kg (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

##### *Pediatrische patiënten*

Celecoxib is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen.

##### *Langzame CYP2C9-metaboliseerders*

Aan patiënten van wie 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).

##### *Leverfunctiestoornissen*

De behandeling moet aangevangen worden met de helft van de aanbevolen dosis bij patiënten met een diagnose van matige leverstoornissen en een serumalbuminespiegel van 25-35 g/l. De ervaring bij dergelijke patiënten is beperkt tot cirrotische patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

##### *Nierfunctiestoornissen*

De ervaring met celecoxib bij patiënten met lichte of matige nieraandoeningen is beperkt, daarom is voorzichtigheid geboden bij deze patiënten. (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

#### *Wijze van toediening*

Oraal gebruik.

Celecoxib mag met of zonder voedsel worden ingenomen.

Voor patiënten die moeite hebben met het inslikken van capsules, mag de inhoud van een celecoxib capsule toegevoegd worden aan appelmoes, rijstpap, yoghurt of geplette banaan. Hiervoor moet de volledige inhoud van de capsule zorgvuldig worden leeggemaakt op een afgestreken koffielepel met appelmoes, rijstpap, yoghurt of geplette banaan, die ofwel koud is ofwel op kamertemperatuur is, en moet meteen worden ingenomen met een glas water.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bekende overgevoeligheid voor sulfonamiden.
- Actieve ulcus pepticum of gastro-intestinale bloedingen.
- Patiënten die astma, acute rinitis, neuspoliepen, angio-oedeem, netelroos of andere allergieachtige reacties hebben vertoond na de inname van acetylsalicylzuur of andere niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's), inclusief COX-2-remmers.
- Bij zwangerschap en vrouwen die kinderen kunnen krijgen, tenzij ze een doeltreffende contraceptiemethode gebruiken (zie rubriek 4.6). Het is gebleken dat celecoxib misvormingen veroorzaakt bij de twee bestudeerde diersoorten (zie rubrieken 4.6 en 5.3). De kans op een risico bij menselijke zwangerschappen is onbekend, maar kan niet uitgesloten worden.
- Borstvoeding (zie rubrieken 4.6 en 5.3).
- Ernstige leverdysfunctie (serumalbumine <25 g/l of Child-Pugh score >10).

- Patiënten met een geschatte creatinineklaring <30 ml/min.
- Inflammatoire darmziekte.
- Congestief hartfalen (NYHA II-IV).
- Diagnose van ischemische hartaandoening, perifere arteriële aandoening en/of cerebrovasculaire aandoening.

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

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

Complicaties in het bovenste spijsverteringskanaal [perforaties, ulcera of bloedingen (PUB's)], waarvan sommige met fatale gevolgen, hebben zich voorgedaan bij patiënten behandeld met celecoxib. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten die het grootste risico lopen op de ontwikkeling van een gastro-intestinale complicatie met NSAID's; bejaarden, patiënten die gelijktijdig andere NSAID of bloedplaatjesaggregatie-inhibitoren (zoals acetylsalicylzuur) of glucocorticoiden gebruiken, patiënten die alcohol gebruiken of patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen, zoals ulceratie en GI bloeding.

Het risico op gastro-intestinale bijwerkingen (gastro-intestinale ulceratie of andere gastro-intestinale complicaties) neemt nog eens toe als celecoxib gelijktijdig wordt gebruikt met acetylsalicylzuur (zelfs bij lage doses). Er is geen significant verschil in GI veiligheid tussen selectieve COX-2-remmers + acetylsalicylzuur t.o.v. NSAID + acetylsalicylzuur aangetoond in klinisch onderzoek op lange termijn (zie rubriek 4,2).

##### Gelijktijdig gebruik van NSAID's

Gelijktijdig gebruik van celecoxib en andere NSAID's dan acetylsalicylzuur moet vermeden worden.

##### Cardiovasculaire effecten

Er werd een stijging waargenomen in het aantal ernstige cardiovasculaire (CV) voorvallen, voornamelijk myocardinfarct (MI), in een langdurig placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met sporadische adenomateuze poliepen behandeld met celecoxib met doses van 200 mg tweemaal daags en 400 mg tweemaal daags vergeleken met placebo (zie rubriek 5.1).

Aangezien de cardiovasculaire risico's van celecoxib kunnen toenemen met de dosis en de blootstellingsduur, moet het voor de kortst mogelijke periode bij de laagst mogelijke dosis worden gebruikt. 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 aan symptomatische verlichting en de respons van de patiënt op de therapie moeten geregeld opnieuw geëvalueerd worden, vooral bij patiënten met artrose (zie rubrieken 4.2, 4.3, 4.8 en 5.1).

Patiënten met ernstige risicofactoren voor cardiovasculaire voorvallen (bv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken) mogen alleen behandeld worden met celecoxib na een zorgvuldige afweging (zie rubriek 5.1). COX-2-selectieve remmers zijn geen vervangers voor acetylsalicylzuur voor de profylaxe van cardiovasculaire trombo-embolische aandoeningen, vanwege hun gebrek aan antitrombotische effecten. Daarom mogen trombotische therapieën niet stopgezet worden (zie rubriek 5.1).

##### Vochtretentie en oedeem

Net als andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de prostaglandinesynthese remmen, werden vochtretentie en oedeem waargenomen bij patiënten die celecoxib gebruikten. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van celecoxib bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen, linkerventrikeldisfunctie of hypertensie, en bij patiënten met bestaand oedeem om alle andere redenen, aangezien de inhibitie van prostaglandinen de nierfunctie kan aantasten en leiden tot vochtretentie. Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten die diuretica gebruiken of een ander risico lopen op hypovolemie.

##### Hypertensie

Net als met alle NSAID kan celecoxib leiden tot het ontstaan van hypertensie of verergering van bestaande hypertensie, die elk kunnen bijdragen tot de toegenomen incidentie van cardiovasculaire voorvallen. Daarom moet de bloeddruk nauwlettend gevolgd worden tijdens het begin van de behandeling met celecoxib en tijdens de verdere behandeling.

#### Effecten op lever en nieren

Nier- en leverstoornissen en vooral hartstoornissen komen meer voor bij bejaarden en daarom moeten zij onder adequaat medisch toezicht gehouden worden.

NSAID, inclusief celecoxib, kan niertoxiciteit veroorzaken. Klinisch onderzoek met celecoxib heeft een effect op de nieren aangetoond dat vergelijkbaar is met dat van referentie-NSAID. Patiënten met het grootste risico op niertoxiciteit zijn die met een verstoorde nierfunctie, hartfalen, leverdysfunctie, deze die diuretica, angiotensineconversie-enzym(ACE)-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten innemen en bejaarden (zie rubriek 4.5). Zulke patiënten moeten nauwlettend gevolgd worden tijdens de behandeling met celecoxib.

Sommige gevallen van ernstige leverreacties, inclusief fulminante hepatitis (soms met fatale gevolgen), levernecrose en leverfalen (soms met fatale gevolgen of die een transplantatie vereisen), werden gemeld met celecoxib. Bij de gevallen waarvoor het ontstaanstijdstip werd gemeld, ontstonden de meeste ernstige leverbijwerkingen binnen één maand na het begin van de celecoxibbehandeling (zie rubriek 4.8).

Als patiënten tijdens de behandeling een achteruitgang vertonen in een van de hierboven beschreven orgaansystemen, moeten geschikte maatregelen getroffen worden en moet er overwogen worden de celecoxibbehandeling stop te zetten.

#### CYP2D6 remming

Celecoxib inhibeert CYP2D6. Hoewel het geen sterke remmer is van dit enzym, kan een dosisverlaging nodig zijn voor individueel getitreeerde geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2D6 (zie rubriek 4.5).

#### Zwakke CYP2C9 metaboliseerders

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die bekend staan als slechte metaboliseerders met CYP2C9 (zie rubriek 5.2).

#### Huid en systemische overgevoelighedsreacties

Ernstige, soms dodelijke, huidreacties, waaronder dermatitis exfoliativa, Stevens-Johnson-syndroom en syndroom van Lyell, werden zeer zelden gemeld als gevolg van het gebruik van celecoxib (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken vroeg in de loop van de therapie het hoogste risico te lopen op deze reacties: het begin van de reactie treedt in de meeste gevallen op in de eerste behandelingsmaand. Ernstige overgevoelighedsreacties (waaronder anafylaxie, angio-oedeem en geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) of overgevoelighedsyndroom) werden gemeld bij patiënten die celecoxib kregen (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met een voorgeschiedenis van sulfonamidenallergie of een andere geneesmiddelallergie kan het risico op ernstige huidreacties of overgevoelighedsreacties groter zijn (zie rubriek 4.3). De behandeling met celecoxib moet stopgezet worden bij de eerste tekenen van huiduitslag, slijmvliesletsels, of andere tekenen van overgevoelighedsreacties.

#### Algemeen

Celecoxib kan koorts en andere tekenen van ontsteking verhullen.

#### Gebruik met orale anticoagulantia

Bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden 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 bij combinatie van celecoxib met warfarine of andere orale anticoagulantia, inclusief nieuwe anticoagulantia (bijv. apixaban, dabigatran en rivaroxaban).

### Hulpstoffen

#### *Natrium*

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

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

### Farmacodynamische interacties

#### Anticoagulantia

De anticoagulante activiteit moet gevolgd worden, vooral in de eerste paar dagen na het begin van de toediening of een dosisverandering voor celecoxib bij patiënten die warfarine of andere anticoagulantia krijgen, omdat deze patiënten een hoger risico lopen op bloedingscomplicaties. Daarom moeten patiënten die orale anticoagulantia krijgen onder nauwlettend toezicht gehouden worden voor hun INR protrombinetijd, vooral in de eerste paar dagen wanneer de behandeling met celecoxib wordt opgestart of als de celecoxibdosis wordt aangepast. (zie rubriek 4.4). Bloedingsvoorvallen gepaard met een verlengde protrombinetijd werden gemeld, overwegend bij bejaarden, bij patiënten die celecoxib gelijktijdig gebruikten met warfarine, en sommige daarvan waren fataal.

#### Antihypertensiva

NSAID's kunnen het effect verzwakken van antihypertensiva met inbegrip van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten, diuretica en bètablokkers. Net als bij NSAID's kan het gewoonlijk omkeerbare risico op acute nierinsufficiëntie verhoogd zijn bij sommige patiënten met een gecompromiteerde nierfunctie (bv. gedehydrateerde patiënten, patiënten op diuretica of bejaarde patiënten) als ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en/of diuretica worden gecombineerd met NSAID's, ook celecoxib (zie rubriek 4.4). De combinatie moet daarom voorzichtig worden toegediend, vooral bij bejaarden. Patiënten moeten adequaat worden gehydrateerd en er moet overwogen worden om de nierfunctie te volgen na de opstart van de gelijktijdige therapie en daarna nog met regelmatige tussenpozen.

In een 28 dagen durend klinisch onderzoek bij patiënten met door lisinopril gecontroleerde hypertensie in stadium I en II, resulteerde toediening van celecoxib 200 mg tweemaal daags niet in een klinisch significante stijging in de gemiddelde dagelijkse systolische of diastolische bloeddruk zoals bepaald door ambulante opvolging van de bloeddruk over 24 uur ten opzichte van placebo. Bij patiënten behandeld met 200 mg celecoxib tweemaal daags werd beschouwd dat 48% niet reageerde op lisinopril bij het laatste klinische bezoek (gedefinieerd als ofwel diastolische bloeddruk met een manchet > 90 mmHg of diastolische bloeddrukverhoging > 10% vergeleken met de beginwaarde), vergeleken met 27% patiënten op placebo; dit verschil was statistisch significant.

#### Ciclosporine en tacrolimus

Gelijktijdige toediening van NSAID en ciclosporine of tacrolimus zou het nefrotoxische effect kunnen versterken van respectievelijk ciclosporine of tacrolimus. De nierfunctie moet gevolgd worden wanneer celecoxib en een van deze geneesmiddelen worden gecombineerd.

#### Acetylsalicylzuur

Celecoxib kan gebruikt worden met een lage dosis acetylsalicylzuur, maar is geen vervanger van acetylsalicylzuur voor cardiovasculaire profylaxe. In de voorgelegde onderzoeken werd net als met andere NSAID's, een hoger risico op gastro-intestinale ulceratie of andere gastro-intestinale complicaties aangetoond bij gelijktijdige toediening van lage doses acetylsalicylzuur ten opzichte van 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 een substraat zijn van dit enzym kunnen verhoogd zijn wanneer celecoxib gelijktijdig wordt gebruikt. Voorbeelden van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2D6 zijn antidepressiva (tricyclica en SSRI's), neuroleptica, antiaritmica, enz. Het kan nodig zijn om de dosis van individueel getitreerde CYP2D6-substraten te verlagen als de behandeling met celecoxib wordt ingezet of te verhogen als de behandeling met celecoxib wordt stopgezet.

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 heeft aangetoond dat er een kans is dat celecoxib het door CYP2C19 gekatalyseerde metabolisme remt. De klinische significantie van deze bevinding in vitro is onbekend. Voorbeelden van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2C19 zijn diazepam, citalopram en imipramine.

### Methotrexaat

Bij patiënten met reumatoïde artritis had celecoxib geen statistisch significant effect op de farmacokinetiek (plasma- of nierklaring) van methotrexaat (in reumatologische doses). Adequate opvolging voor methotrexaatotoxiciteit moet echter overwogen worden bij de combinatie van deze twee geneesmiddelen.

### Lithium

Bij gezonde proefpersonen resulteerde de gelijktijdige toediening van 200 mg celecoxib tweemaal daags met 450 mg lithium tweemaal daags in een gemiddelde toename van de  $C_{max}$  met 16% en de oppervlakte onder de curve (AUC) met 18% voor lithium. Daarom moeten patiënten die behandeld worden met lithium onder nauwlettend toezicht gehouden worden bij de toevoeging of onttrekking van celecoxib.

### 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 personen die slecht metaboliseren met CYP2C9 en een versterkte systemische blootstelling vertonen voor celecoxib, kan de gelijktijdige behandeling met CYP2C9-remmers zoals fluconazole leiden tot een nog sterkere blootstelling aan celecoxib. Zulke combinaties moet vermeden worden bij patiënten van wie bekend is dat ze slecht metaboliseren met CYP2C9 (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

#### CYP2C9-remmers en -inductoren

Aangezien celecoxib overwegend wordt gemetaboliseerd door CYP2C9, moet de aanbevolen dosis gehalveerd worden bij patiënten die fluconazol krijgen. Gelijktijdig gebruik van een enkele dosis van 200 mg celecoxib en 200 mg eenmaal daags fluconazol, een krachtige CYP2C9-remmer, resulteerde in een gemiddelde toename van de  $C_{max}$  met 60% en de AUC met 130% voor celecoxib. Gelijktijdig gebruik van CYP2C9-inductoren zoals rifampicine, carbamazepine en barbituraten kan de plasmaconcentratie van celecoxib verlagen.

#### Ketoconazol en antacida

Voor ketoconazol of antacida werd er geen invloed waargenomen op de farmacokinetiek van celecoxib.

### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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

### Zwangerschap

Onderzoek op dieren (ratten en konijnen) heeft reproductietoxiciteit aangetoond, inclusief misvormingen (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. De kans op een risico bij menselijke zwangerschappen is onbekend, maar kan niet uitgesloten worden. Celecoxib kan, net als andere geneesmiddelen die de prostaglandinesynthese remmen, uteriene inertie en premature sluiting van de ductus arteriosus veroorzaken tijdens het laatste trimester.

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.

Celecoxib is gecontra-indiceerd bij zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Als een vrouw zwanger wordt tijdens de behandeling moet ze stoppen met celecoxib.

### Borstvoeding

Celecoxib wordt uitgescheiden in de melk van lacterende ratten in vergelijkbare concentraties met die in het plasma. De toediening van celecoxib aan een beperkt aantal melk producerende vrouwen heeft aangetoond dat celecoxib beperkt wordt uitgescheiden in de moedermelk. Vrouwen die celecoxib innemen 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**

Patiënten die duizeligheid, draaiduizeligheid of slaperigheid ondervinden tijdens het gebruik van celecoxib moeten afzien van het besturen van voertuigen of de bediening van machines.

## **4.8 Bijwerkingen**

De bijwerkingen worden opgesomd naar systeem/orgaanklassen en geschikt naar frequentie in **Tabel 1**, volgens gegevens van de volgende bronnen:

- Bijwerkingen gemeld bij patiënten met artrose en reumatoïde artritis met incidenties hoger dan 0,01% en hoger dan die gemeld voor placebo in 12 klinische onderzoeken met placebo of actieve controle die tot 12 weken duurden met dagelijks celecoxibdoses van 100 mg tot 800 mg. In aanvullend onderzoek met niet-selectieve NSAID als referentie, werden ongeveer 7.400 artritispatiënten behandeld met celecoxib bij dagelijkse doses tot 800 mg, inclusief ongeveer 2.300 patiënten die gedurende 1 jaar of langer behandeld werden. De waargenomen bijwerkingen met celecoxib in deze aanvullende onderzoeken waren consistent met die voor patiënten met artrose en reumatoïde artritis in **Tabel 1**.
- De bijwerkingen gemeld met een hogere incidentie dan placebo bij patiënten die dagelijks werden behandeld met celecoxib 400 mg in langdurige onderzoeken naar polieppreventie van een duur tot 3 jaar (de "Adenoma Prevention with Celecoxib" (APC) en "Prevention of Colorectal Sporadic

Adenomatous Polyps “ (PreSAP) onderzoeken; zie 5.1 Cardiovasculaire veiligheid – Langdurige onderzoeken met patiënten met sporadische adenomateuze poliepen).

- Bijwerking tijdens het toezicht na het in de handel brengen, spontaan gemeld tijdens een periode waarin naar schatting > 70 miljoen patiënten werden behandeld met celecoxib (verschillende doses, periodes en indicaties). Hoewel deze als bijwerkingen werden herkend in farmacovigilantierapporten, 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 klinisch onderzoek met celecoxib en geneesmiddelbewaking (MedDRA voorkeurstermen)<sup>1,2</sup>**

Systeem / Orgaanklasse	Frequentie van de bijwerking					
	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1,000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10,000 tot <1/1,000)	Zeer zelden (<1/10,000)	Frequentie Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Sinusitis, infectie van de bovenste ademhalingswegen, faryngitis, urineweginfectie				
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>			Anemie	Leukopenie, trombocytopenie	Pancytopenie <sup>4</sup>	
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</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	Verwardheid, hallucinaties <sup>4</sup>		
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		Duizeligheid, hypertonie, hoofdpijn <sup>4</sup>	Herseneninfarct <sup>1</sup> , paresthesie, slaperigheid	Ataxie, dysgeusie	Intracraniale hemorrhagie (inclusief fatale intracraniale hemorrhagie) <sup>4</sup> , aseptische meningitis <sup>4</sup> , epilepsie (inclusief verergering van epilepsie) <sup>4</sup> , ageusie <sup>4</sup> , anosmie <sup>4</sup>	



**Tabel 1: Bijwerkingen in klinisch onderzoek met celecoxib en geneesmiddelbewaking (MedDRA voorkeurstermen)<sup>1,2</sup>**

Systeem / Orgaanklasse	Frequentie van de bijwerking					
	Ze er vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1,000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10,000 tot <1/1,000)	Ze er zelden (<1/10,000)	Frequentie Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Oogaandoeningen			Troebel zicht, conjunctivitis <sup>4</sup>	ooghemorragie <sup>4</sup>	occlusie van een retinale slagader <sup>4</sup> , occlusie van een retinale ader <sup>4</sup>	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Oorsuizen, hypoacusis <sup>1</sup>			
Hartaandoeningen		Myocardinfarct <sup>1</sup>	Hartfalen, palpitaties, tachycardie	Aritmie <sup>4</sup>		
Bloedvataandoeningen	Hypertensie <sup>1</sup> (inclusief verergering van hypertensie)			Longembolie <sup>4</sup> , blozen <sup>4</sup>	Vasculitis <sup>4</sup>	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumafdoeningen		Rhinitis, hoesten, dyspneu <sup>1</sup>	Bronchospasme <sup>4</sup>	Pneumonitis <sup>4</sup>		
Maagdarmsysteemafdoeningen		Misselijkheid <sup>4</sup> , buikpijn, diarree, dyspepsie, winderigheid, braken <sup>1</sup> , slikstoornissen <sup>1</sup>	Constipatie, gastritis, stomatitis, maagdarmonitsteking (inclusief verergering van maagdarmonitsteking), oprisping	Gastro-intestinale bloedingen <sup>4</sup> , duodenulcus, maagulcus, slokdarmulcus, darmulcus, dikke darmulcus; darmperforatie; slokdarmontsteking, melaena; pancreatitis; colitis <sup>4</sup>		

**Tabel 1: Bijwerkingen in klinisch onderzoek met celecoxib en geneesmiddelbewaking (MedDRA voorkeurstermen)<sup>1,2</sup>**

Systeem / Orgaanklasse	Frequentie van de bijwerking					
	Ze er vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1,000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10,000 tot <1/1,000)	Ze er zelden (<1/10,000)	Frequentie Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Lever- en galaandoening en			Leverfunctie afwijkend, leverenzym verhoogd (inclusief verhoogde SGOT en SGPT)	Hepatitis <sup>4</sup>	Leverfalen <sup>4</sup> (soms fataal of die een levertransplantat ie vereist), fulminante hepatitis <sup>4</sup> (soms met fatale gevolgen), levernecrose <sup>4</sup> , cholestase <sup>4</sup> , cholestatische hepatitis <sup>4</sup> , geelzucht <sup>4</sup>	
Huid- en onderhuidaand oeningen		Uitslag, pruritus (inclusief gegeneraliseerd e pruritus)	Urticaria, ecchymose <sup>4</sup>	Angio- oedeem <sup>4</sup> , alopecie, gevoeligheid voor licht	Dermatitis exfoliativa <sup>4</sup> , erythema multiforme <sup>4</sup> , Stevens- Johnson syndroom <sup>4</sup> , toxische epidermale necrolyse <sup>4</sup> , geneesmiddelen reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) <sup>4</sup> , acute gegeneraliseerd e exanthemateuze pustulose (AGEP) <sup>4</sup> , dermatitis bullosa <sup>4</sup>	
Skeletspierstel sel- en bindweefselaan doeningen		Artralgie <sup>4</sup>	Spierspasm en (krampen in de benen)		Myositis <sup>4</sup>	

**Tabel 1: Bijwerkingen in klinisch onderzoek met celecoxib en geneesmiddelbewaking (MedDRA voorkeurstermen)<sup>1,2</sup>**

Systeem / Orgaanklasse	Frequentie van de bijwerking					Frequentie Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
	ZeervaaK (≥1/10)	VaaK (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1,000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10,000 tot <1/1,000)	ZeervaaK (<1/10,000)	
Nier- en urinewegaandoeningen			Bloed creatinine verhoogd, bloed ureum verhoogd	Acuut nierfalen <sup>4</sup> , hyponatriëmie <sup>4</sup>	Tubulointerstitiële nefritis <sup>4</sup> , nefrotisch syndroom <sup>4</sup> , glomerulonefritis minimaal letsel <sup>4</sup>	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Menstruatiestoornis <sup>4</sup>		Onvruchtbaarheid vrouwelijk (verminderde vruchtbaarheid bij vrouwen) <sup>3</sup>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Influenza-achtige ziekte, oedeem perifeer/vochtretentie	Zwelling van het gezicht, pijn op de borst <sup>4</sup>			
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Letsel (onopzettelijk letsel)				

<sup>1</sup>Bijwerkingen die opgetreden zijn in onderzoeken naar polieppreventie, bij patiënten behandeld met 400 mg celecoxib per dag in 2 klinische onderzoeken met een duur tot 3 jaar (de APC en PreSAP onderzoeken). De hierboven opgesomde bijwerkingen uit de onderzoeken naar polieppreventie zijn alleen opgenomen als ze werden erkend in het toezicht na het in de handel brengen, of vaker zijn opgetreden dan in de artritisonderzoeken.

<sup>2</sup> Daarnaast zijn de volgende *tevorens onbekende* bijwerkingen opgetreden in onderzoeken naar polieppreventie, bij patiënten behandeld met 400 mg celecoxib per dag dagelijks in 2 klinische onderzoeken met een duur tot 3 jaar (de APC en PreSAP onderzoeken). *VaaK*: angina pectoris, spastisch colon, nierstenen, verhoogde creatininespiegel in het bloed, benigne prostaathyperplasie, gewichtstoename. *Soms*: helicobacterinfectie, Herpes zoster, erysipelas, bronchopneumonie, labyrinthitis, tandvleesinfectie, lipoom, glasvochtstroebelings, conjunctivale hemorrhagie, diepveneuze trombose, dysfonie, hemorroïdale hemorrhagie, frequente stoelgang, mondulceratie, allergische dermatitis, ganglion, nachtelijk plassen, vaginale bloeding, gevoeligheid in de borsten, breuken in de onderste ledematen, gestegen bloednatriumspiegel.

<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 uiteindelijke gegevens (toegewezen) van de APC en PreSAP-onderzoeken bij patiënten behandeld met 400 mg celecoxib per dag tot 3 jaar (samengevoegde gegevens van beide onderzoeken; zie rubriek 5.1 voor de resultaten van de individuele onderzoeken), waren er voor myocardinfarct 7,6 voorvallen per 1.000 patiënten (soms) meer dan bij placebo en voor beroerte (types niet gedifferentieerd) waren er niet meer dan bij 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 het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - EUROSTATION II - Victor Hortaplein, 40/40 - B-1060 Brussel - Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - e-mail: [adversedrugreactions@fagg.afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg.afmps.be).

### **4.9 Overdosering**

Er is geen klinische ervaring met overdosering. Eenmalige doses tot 1.200 mg en meervoudige doses tot 1.200 mg tweemaal daags werden toegediend aan gezonde patiënten gedurende negen dagen zonder klinisch relevante bijwerkingen. Bij vermoeden van overdosering moet de geschikte ondersteunende medische verzorging verstrekt worden, bv. door maagspoeling, klinisch toezicht en, zo nodig, de instelling van een symptomatische behandeling. Het is onwaarschijnlijk dat dialyse een efficiënte methode is om het geneesmiddel te verwijderen, vanwege de sterke eiwitbinding.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Niet-steroidale anti-inflammatoire en antireumatische geneesmiddelen; coxibs.

ATC-code: M01AH01.

#### Werkingsmechanisme

Celecoxib is een orale, selectieve, cyclo-oxygenase-2 (COX-2)-remmer binnen de klinische dosisspreiding (200-400 mg per dag). Er werd geen statistisch significante inhibitie van COX-1 (geëvalueerd als ex vivo inhibitie van de vorming van tromboxaan B<sub>2</sub> [TxB<sub>2</sub>]) waargenomen in deze dosisspreiding bij gezonde vrijwilligers.

#### Farmacodynamische effecten

Cyclo-oxygenase is verantwoordelijk voor de productie van prostaglandinen. Er werden twee isovormen geïdentificeerd: COX-1 en COX-2. COX-2 is de isovorm van het enzym waarvoor aangetoond is dat het geïnduceerd wordt door pro-inflammatoire stimuli en gepostuleerd werd dat het primair verantwoordelijk was voor de synthese van prostanoïde mediators van pijn, ontsteking en koorts. COX-2 is ook betrokken bij de ovulatie, implantatie en sluiting van de ductus arteriosus, regulering van de nierfunctie en functies van het centraal zenuwstelsel (koortsinductie, pijnwaarneming en cognitief functioneren). Het zou ook een rol kunnen spelen in de genezing van zweren. COX-2 werd teruggevonden in weefsels rond maagulcera bij de mens, maar de relevantie voor de genezing van zweren is niet vastgesteld.

Het verschil in antitrombotische activiteit tussen sommige COX 1-remmende NSAID en COX 2-selectieve remmers kan klinisch relevant zijn bij risicopatiënten voor trombo-embolische reacties. COX-2-selectieve

remmers verminderen de vorming van systemische (en daarom mogelijk endotheliale) prostacyclines zonder tromboxaan te beïnvloeden.

Celecoxib is een diarylgesubstitueerd pyrazool, chemisch vergelijkbaar met andere niet-arylamine sulfonamiden (bv. thiaziden, furosemide) maar verschilt van arylaminesulfonamiden (bv. sulfamethoxazol en andere sulfonamide-antibiotica).

Een dosisafhankelijk effect op de vorming van TxB<sub>2</sub> werd waargenomen na hoge doses celecoxib. Bij gezonde proefpersonen had celecoxib in kleinschalige onderzoeken naar meervoudige toediening van 600 mg tweemaal daags (drie keer de hoogste aanbevolen dosis) geen effect op de plaatjesaggregatie en de bloedingstijd vergeleken met placebo.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Verschillende klinische onderzoeken werden wel uitgevoerd, die de werkzaamheid en veiligheid in bij artrose, reumatoïde artritis en spondylitis ankylopoetica bevestigden. Celecoxib werd geëvalueerd voor de behandeling van ontsteking en pijn door artrose in de knie en de heup bij ongeveer 4200 patiënten in onderzoeken met placebo en actieve referentie die tot 12 weken duurden. Het werd ook geëvalueerd voor de behandeling van ontsteking en pijn van RA bij ongeveer 2.100 patiënten in onderzoeken met placebo en actieve referentie die tot 24 weken duurden. Celecoxib bij dagelijkse doses van 200 mg - 400 mg verlichtten de pijn binnen 24 uur na toediening. Celecoxib werd geëvalueerd voor de symptomatische behandeling van spondylitis ankylopoetica bij 896 patiënten in onderzoeken met placebo en actieve referentie die tot 12 weken duurden. Celecoxib bij doses van 100 mg tweemaal daags, 200 mg eenmaal daags, 200 mg tweemaal daags en 400 mg eenmaal daags in deze onderzoeken leverde een significante verbetering op van de pijn, algemene ziekteactiviteit en functioneren bij spondylitis ankylopoetica.

In vijf gerandomiseerde dubbelblind gecontroleerde onderzoeken werd een endoscopie verricht van het bovenste spijsverteringskanaal bij ongeveer 4.500 patiënten vrij van de initiële ulceratie (celecoxibdoses van 50 mg - 400 mg tweemaal daags). In het 12 wekend durende celecoxibonderzoek met endoscopie (100 - 800 mg per dag) bleek het risico op gastroduodenale ulcera significant lager dan met naproxen (1.000 mg per dag) en ibuprofen (2.400 mg per dag). De gegevens waren inconsistent bij vergelijking met diclofenac (150 mg per dag). In twee van de onderzoeken van 12 weken verschilde het percentage patiënten met endoscopisch vastgestelde gastroduodenale ulceratie niet significant tussen placebo en celecoxib 200 mg tweemaal daags en 400 mg tweemaal daags.

In een prospectief veiligheidsonderzoek op lange termijn (6 tot 15 maanden, KLASSE onderzoek) kregen 5.800 artrosepatiënten en 2.200 RA-patiënten 400 mg celecoxib tweemaal daags (4 maal en 2 maal de respectievelijke aanbevolen doses voor artrose en RA), 800 mg ibuprofen TID of 75 mg diclofenac BID (beide op therapeutische doses). Van de gerekruteerde patiënten nam er 22% een gelijktijdige lage dosis acetylsalicylzuur ( $\leq 325$  mg/dag), voornamelijk voor cardiovasculaire profylaxe. Voor het primaire eindpunt gecompliceerde ulcera (gedefinieerd als gastro-intestinale bloeding, perforatie of obstructie) verschilde celecoxib niet significant van ibuprofen of diclofenac. Ook voor de gecombineerde NSAID-groep was er geen statistisch significant verschil voor gecompliceerde ulcera (relatief risico 0,77, 95 % BI 0,41-1,46, gebaseerd op de volledige onderzoeksduur). Voor het gecombineerde eindpunt, gecompliceerde en symptomatische ulcera, was de incidentie significant lager in de celecoxibgroep vergeleken met de NSAID-groep (relatief risico 0,66, 95% BI 0,45-0,97), maar niet tussen celecoxib en diclofenac. De patiënten op celecoxib en gelijktijdig laag gedoseerd acetylsalicylzuur ondervonden 4 maal hogere percentages van gecompliceerde ulcera dan die op celecoxib alleen. De incidentie van klinisch relevante dalingen in hemoglobine ( $> 2$  g/dL), bevestigd door herhaalde tests, was significant lager bij patiënten op celecoxib dan bij 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 prospectief gerandomiseerd veiligheidsonderzoek van 24 weken bij patiënten  $\geq 60$  jaar of met een voorgeschiedenis van gastroduodenale ulcera (gebruikers van ASA uitgesloten), waren de percentages patiënten met dalingen in hemoglobine ( $\geq 2$  g/dL) en/of hematocriet ( $\geq 10$  %) van duidelijke of veronderstelde GI oorsprong lager bij patiënten behandeld met 200 mg celecoxib tweemaal daags (N = 2.238) dan bij patiënten behandeld met 75 mg diclofenac SR tweemaal daags plus 20 mg omeprazol eenmaal per dag

(N = 2.246) (0,2 % t.o.v. 1,1 % voor de duidelijke GI oorsprong,  $p = 0,004$ ; 0,4 % t.o.v. 2,4 % voor veronderstelde GI oorsprong,  $p = 0,0001$ ). De percentages van klinisch aangetoonde GI complicaties zoals perforatie, obstructie of hemorragie waren zeer laag, zonder verschillen tussen de behandelingsgroepen (4-5 per groep).

### **Cardiovasculaire veiligheid – Langdurige onderzoeken met patiënten met sporadische adenomateuze poliepen**

Er werden twee onderzoeken verricht met patiënten met sporadische adenomateuze poliepen met celecoxib, dit zijn het APC-onderzoek (Adenoompreventie met celecoxib) en de PreSAP-onderzoek (Preventie van Spontane Adenomateuze Poliepen). In het APC-onderzoek was er een dosisafhankelijke toename in het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct, of beroerte (toegeschreven) bij celecoxib vergeleken met placebo over 3 jaar behandeling. Het PreSAP-onderzoek toonde geen statistisch significant hoger risico aan voor hetzelfde samengestelde eindpunt.

In het APC-onderzoek bedroegen de relatieve risico's vergeleken met placebo voor een samengesteld eindpunt (toegeschreven) van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct, of beroerte 3,4 (95% BI 1,4 - 8,5) met 400 mg celecoxib tweemaal daags en 2,8 (95% BI 1,1 7,2) met 200 mg celecoxib tweemaal daags. De cumulatieve percentages voor dit samengestelde eindpunt over 3 jaar waren respectievelijk 3,0% (20/671 patiënten) en 2,5% (17/685 patiënten), vergeleken met 0,9% (6/679 patiënten) voor placebo. De stijgingen voor beide celecoxibdosisgroepen t.o.v. placebo waren voornamelijk te wijten aan een toegenomen incidentie van myocardinfarct.

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

Gegevens uit een derde langetermijnonderzoek, ADAPT (Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), wees geen significant toegenomen cardiovasculair risico uit met 200 mg celecoxib tweemaal daags ten opzichte van placebo. Het relatieve risico vergeleken met placebo voor een vergelijkbaar samengesteld eindpunt (CV sterfte, MI, beroerte) was 1,14 (95% BI 0,61 2,15) met 200 mg celecoxib tweemaal daags. De incidentie van myocardinfarct was 1,1% (8/717 patiënten) met 200 mg celecoxib tweemaal daags en 1,2% (13/1.070 patiënten) met placebo.

Prospective Randomised 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 (APTCL), was een onafhankelijk beoordeelde combinatie van cardiovasculaire sterfte (waaronder hemorragische 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  $\text{mg/dag}$  voor celecoxib, 2045  $\text{mg/dag}$  voor ibuprofen en 852  $\text{mg/dag}$  voor naproxen.

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

Andere onafhankelijk beoordeelde secundaire en tertiaire eindpunten waren cardiovasculaire, gastro-intestinale en renale uitkomsten. Daarnaast was er een 4 maanden durende substudie die zich richtte op de

effecten van de drie geneesmiddelen op de bloeddruk, gemeten met ambulante bewaking (ABPM, ambulatory blood pressure monitoring).

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

<b>Intent-To-Treat Analysis (ITT, tot en met maand 30)</b>			
	<b>Celecoxib 100-200 mg 2dd</b>	<b>Ibuprofen 600-800 mg 3dd</b>	<b>Naproxen 375-500 mg 2dd</b>
N	8 072	8 040	7 969
Proefpersonen met voorvallen	188 (2,3%)	218 (2,7%)	201 (2,5%)
Paarsgewijze vergelijking	<b>Celecoxib vs. naproxen</b>	<b>Celecoxib vs. ibuprofen</b>	<b>Ibuprofen vs. naproxen</b>
HR (95% CI)	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% CI)	0,90 (0,72, 1,14)	0,81 (0,64, 1,02)	1,12 (0,889, 1,40)

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

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Celecoxib wordt goed geabsorbeerd en de piekplasmaconcentratie wordt bereikt na ongeveer 2-3 uur. 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.

### Distributie

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

### Biotransformatie

Het metabolisme van celecoxib verloopt voornamelijk via cytochroom P450 2C9. Drie metabolieten zonder activiteit als COX-1 of COX-2-remmers werden in humaan plasma teruggevonden, namelijk een primaire alcohol, het overeenkomstige carboxylzuur en zijn glucuronideconjugaat.

De activiteit van cytochroom P450 2C9 is verminderd bij personen met genetische polymorfismen die de activiteit van dit enzym verminderen, zoals homozygoten voor het CYP2C9\*3 polymorfisme.

In een farmacokinetisch onderzoek met eenmaal daags toegediend 200 mg celecoxib aan gezonde vrijwilligers met genotype ofwel CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3, of CYP2C9\*3/\*3, waren de mediane  $C_{max}$  en  $AUC_{0-24}$  voor celecoxib op dag 7 respectievelijk ongeveer 4 maal en 7 maal groter bij patiënten met genotype CYP2C9\*3/\*3 dan bij andere genotypes. In drie afzonderlijke onderzoeken met eenmalige doses, met in totaal 5 patiënten met genotype CYP2C9\*3/\*3, nam de  $AUC_{0-24}$  bij een eenmalige dosis toe met een factor van ongeveer 3 t.o.v. normale metaboliseerders. Er wordt geschat dat de frequentie van het homozygote \*3/\*3 genotype 0,3-1,0% bedraagt in de verschillende etnische groepen.

Bij patiënten van wie bekend is of vermoed wordt dat ze slechte metaboliseerders zijn met CYP2C9 op basis van de voorgeschiedenis/ervaring met andere CYP2C9-substraten is voorzichtigheid geboden bij de toediening van celecoxib (zie rubriek 4.2).

Er werden geen klinisch significante verschillen gevonden in de PK parameters van celecoxib tussen bejaarde Afro-Amerikanen en Kaukasiërs.

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

Vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie vertoonden patiënten met een lichte leverinsufficiëntie een gemiddelde toename van de  $C_{max}$  met 53% en de AUC met 26% voor celecoxib. De overeenkomstige waarden bij patiënten met matige leverinsufficiëntie waren respectievelijk 41% en 146%. De metabolische capaciteit bij patiënten met een lichte tot matige stoornis was het best gecorreleerd met hun albuminewaarden. De behandeling moet aangevangen worden met de helft van de aanbevolen dosis bij patiënten met matige leverstoornissen met een serumalbuminespiegel van 25-35 g/l). Patiënten met ernstig leverfalen (serumalbumine <25 g/l) werden niet bestudeerd en celecoxib is gecontra-indiceerd bij deze patiëntengroep.

Er is weinig ervaring met celecoxib bij nieraandoeningen. De farmacokinetiek van celecoxib werd niet bestudeerd bij de behandeling van patiënten met nierfalen, maar er is waarschijnlijk geen grote verandering bij deze patiënten. Voorzichtigheid is dus wel geboden bij de behandeling van patiënten met nierfalen. Ernstige nieraandoeningen zijn een contra-indicatie.

### 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  $\geq 150$  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.

Celecoxib werd uitgescheiden in rattenmelk. In een peri-postnataal onderzoek bij ratten werd toxiciteit voor de jongen waargenomen.

In een twee jaar durend toxiciteitsonderzoek werd een toename in niet-adrenale trombose waargenomen bij een mannetjesrat bij hoge doses.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### *Inhoud van de capsule*

Calciumwaterstoffosfaat dihydraat

Natriumlaurylsulfaat

Crospovidon (type B)

Povidon (K30)

Povidon (K90)

Magnesiumstearaat

#### *Buitenlaag van de capsule*

Gelatine

Gepurificeerd water

Titaandioxide (E171)

#### *Drukinkt*

Schellak

Propyleenglycol

Celecoxib Teva 100 mg capsules, hard:

Indigokarmijnaluminiumlak ( E132)

Celecoxib Teva 200 mg capsules, hard:

IJzeroxidegeel (E172)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

#### *Tablettencontainers:*

Houdbaarheid na het openen: 6 maanden.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

#### *ALU/ALU-blisterverpakking*

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

*PVC/PVDC/ALU-blisterverpakking*

Bewaren beneden 30°C.

*Tablettencontainers*

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Blisterverpakking van aluminium/aluminium (ALU/ALU) of polyvinylchloride/polyvinylideenchloride/aluminium (PVC/PVDC/ALU)-

Tablettencontainer van hogedichtheidpolyetheen (HDPE) met polypropyleen (PP) schroefdrop.

Celecoxib Teva 100 mg capsules, hard:

Verpakkingen met 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90 en 100 harde capsules in blisterverpakking.

Verpakking met 50 x 1 en 60 x 1 harde capsules in geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking.

Verpakking met 100 harde capsules in tablettencontainer.

Celecoxib Teva 200 mg capsules, hard:

Verpakkingen met 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90 en 100 harde capsules in blisterverpakking.

Verpakking met 30 x 1 en 50 x 1 harde capsules in geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking.

Verpakking met 100 harde capsules in tablettencontainer.

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**

Teva Pharma Belgium N.V.,  
Laarstraat 16,  
B-2610 Wilrijk

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

Celecoxib Teva 100 mg:

Blisterverpakking (ALU/ALU): BE427673

Blisterverpakking (PVC/PVDC/ALU): BE427682

Tablettencontainer: BE427691

Celecoxib Teva 200 mg:

Blisterverpakking (ALU/ALU): BE427673 - BE427707

Blisterverpakking (PVC/PVDC/ALU): BE427682 - BE427716

Tablettencontainer: BE427691 - BE427725

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09/2012.

Datum van laatste hernieuwing: 09/2015.

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

06/2020