

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bixocel 100 mg, capsules, hard  
Bixocel 200 mg, capsules, hard

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

#### Hulpstof met bekend effect:

Elke capsule bevat 23,56 mg lactose (als monohydraat).  
Elke capsule bevat 47,12 mg lactose (als monohydraat).

Elke capsule bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard.

Ondoorzichtige, witte, harde gelatine capsule. De romp bevat een blauwe band bedrukt met witte tekst "C9OX-100".

Ondoorzichtige, witte, harde gelatine capsule. De romp bevat een gouden band bedrukt met witte tekst "C9OX-200".

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

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

De beslissing om een selectieve cyclo-oxygenase-2 (COX-2)-remmer voor te schrijven dient gebaseerd te zijn op een beoordeling van het totale risico van de individuele patiënt (zie rubriek 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 geherevalueerd te worden, in het bijzonder bij patiënten met artrose (zie rubriek 4.3, 4.4, 4.8 en 5.1).

##### *Artrose*

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

##### *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).

##### *Leverfunctiestoornis*

Bij patiënten met een vastgestelde matig gestoorde leverfunctie met een serumalbumine van 25-35 g / l dient de behandeling met de helft van de aanbevolen dosering te 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).

##### *Nierfunctiestoornis*

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

#### Wijze van toediening

##### Oraal gebruik.

Celebrex kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Voor patiënten die moeite hebben met het doorslikken van capsules, kan de inhoud van een capsule celecoxib worden toegevoegd aan appelmoes, rijstepap, yoghurt of geprakte banaan. Hiertoe dient de volledige inhoud van de capsule zorgvuldig te worden gelegeerd op een afgestreken theelepeltje appelmoes, rijstepap, yoghurt of geprakte banaan die gekoeld of op kamertemperatuur is en dient meteen te worden ingenomen met 240 ml water. De op appelmoes, rijstepap of yoghurt gestrooide inhoud van de capsule blijft gekoeld (2-8°C) maximaal 6 uur stabiel. De op geprakte banaan gestrooide inhoud van de capsule mag niet gekoeld worden bewaard en dient meteen te worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

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 allergieachtige reacties zijn opgetreden na gebruik van acetylsalicylzuur (aspirine) of andere niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's), 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  $\geq$  10).

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

Inflammatoire darmziekte.

Congestief hartfalen (NYHA II-IV).

Aangetoonde ischemische hartziekte, perifere 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 NSAID's te ontwikkelen; ouderen, patiënten die tegelijk een ander NSAID of bloedplaatjesaggregatieremmers (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 NSAID's + acetylsalicylzuur is niet aangetoond in klinische langetermijnstudies (zie rubriek 5.1).

##### Gelijktijdig gebruik van NSAID's

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 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 patiënt aan symptomatische pijnverlichting en zijn respons op de behandeling dienen periodiek geherevalueerd te worden, in het bijzonder bij patiënten met artrose (zie rubriek 4.2, 4.3, 4.8 en 5.1).

Patiënten met belangrijke risicofactoren voor cardiovasculaire voorvallen (bijvoorbeeld 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 NSAID's 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.

#### Lever- en niereffecten

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.

NSAID's, inclusief celecoxib kunnen renale toxiciteit veroorzaken. In klinisch onderzoek waren de renale effecten van celecoxib gelijk aan die van de NSAID's 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, angiotensine convertend en-zyne (ACE) -inhibitoren, angiotensine-II-receptorantagonisten gebruiken en ouderen (zie rubriek 4.5). Deze patiënten dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met celecoxib.

Enkele 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).

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-inhibitie

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).

#### Zwakke CYP2C9-metaboliseerders

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

#### Huidreacties 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 overgevoelighedsreacties (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 in combinatie met orale anticoagulantia

Bij patiënten die tegelijkertijd werden behandeld met warfarine zijn ernstige bloedingen opgetreden, waarvan sommige met fatale afloop. Bij gelijktijdige behandeling is een verlengde protrombinetijd (INR) gemeld. Daarom dient deze nauwlettend gecontroleerd te worden bij patiënten die warfarine en andere coumarinederivaten gebruiken, in het bijzonder bij het instellen van de behandeling met celecoxib of na wijziging van de celecoxibdosering (zie rubriek 4.5). Het gebruik van anticoagulantia in combinatie met NSAID's kan het risico op bloedingen verhogen. Voorzichtigheid is geboden, wanneer celecoxib wordt gecombineerd met warfarine of andere orale anticoagulantia, waaronder nieuwe anticoagulantia (bijvoorbeeld apixaban, dabigatran en rivaroxaban).

#### Hulpstoffen

Bixocel 100 mg en 200 mg, capsules bevatten lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

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

#### Farmacodynamische interacties

##### *Anticoagulantia*

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

##### *Antihypertensiva*

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

In een 28 dagen durende klinische studie bij patiënten met 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. Bij patiënten die behandeld werden met celecoxib 200 mg tweemaal daags, werd 48% van de patiënten als niet reagerend op lisinopril beschouwd bij het laatste bezoek aan de kliniek vergeleken met 27% van de patiënten die met placebo waren behandeld (gedefinieerd als ofwel diastolische bloeddruk van > 90 mmHg of diastolische bloeddrukverhoging van > 10 % uitgaande van de

uitgangswaarde; in beide gevallen werd de diastolische bloeddruk bepaald met de manchetmethode). Dit verschil was statistisch significant.

#### *Ciclosporine en tacrolimus*

Het gelijktijdig toedienen van NSAID's en ciclosporine of tacrolimus kan de nefrotoxiciteit van ciclosporine of tacrolimus respectievelijk 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 NSAID's, is in de ingediende studies een verhoogd risico op gastro-intestinale ulcera of andere gastro-intestinale complicaties waargenomen bij gelijktijdig gebruik van een lage dosis acetylsalicylzuur in vergelijking met het gebruik van celecoxib alleen (zie rubriek 5.1).

### Farmacokinetische interacties

#### Effecten van celecoxib op andere geneesmiddelen

##### *CYP2D6-inhibitie*

Celecoxib is een remmer van CYP2D6. De plasmaconcentraties van geneesmiddelen die substraat voor dit enzym zijn, zouden bij gelijktijdig gebruik van celecoxib verhoogd kunnen zijn. Voorbeelden van geneesmiddelen die substraat voor dit enzym zijn, zijn o.a. antidepressiva (tricyclische en SSRIs), neuroleptica en anti-aritmica. Het is mogelijk dat de dosering van CYP2D6-substraten waarvan de dosis individueel getitreerd wordt, verlaagd moet worden, wanneer behandeling met celecoxib wordt gestart, of verhoogd moeten worden, wanneer behandeling met celecoxib wordt gestaakt.

Gelijktijdig gebruik van 200 mg celecoxib tweemaal daags resulteerde in 2,6 en 1,5 maal zo hoge plasmaconcentraties van respectievelijk dextromethorfan en metoprolol (CYP2D6-substraten). Deze verhogingen worden veroorzaakt doordat celecoxib het metabolisme van het CYP2D6 substraat remt.

##### *CYP2C19-inhibitie*

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

##### *Methotrexaat*

Bij patiënten met reumatoïde artritis toonde celecoxib geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek (plasma 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.

##### *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.

#### Effect van andere geneesmiddelen op celecoxib

#### *Zwakke 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 rubriek 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.

#### *Ketoconazol en antacida*

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

#### Pedriatische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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

#### Zwangerschap

In dierexperimenteel onderzoek (ratten en konijnen) zijn ontwikkelingsstoornissen, waaronder aangeboren afwijkingen, waargenomen (zie rubriek 4.3 en 5.3). Het remmen van prostaglandine synthese kan de zwangerschap negatief beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologische studies duiden op een verhoogd risico van spontane abortus na gebruik van geneesmiddelen die prostaglandinesynthese remmen in een vroeg stadium van de 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 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 na het staken van de behandeling.

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

#### Borstvoeding

Celecoxib wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten in concentraties die vergelijkbaar zijn met die in plasma. Toediening van celecoxib aan een beperkt aantal vrouwen die borstvoeding geven, heeft een zeer lage uitscheiding van celecoxib in de moedermelk laten zien. Vrouwen die celecoxib gebruiken, moeten geen borstvoeding geven.

#### Vruchtbaarheid

Op basis van het werkingsmechanisme kan het gebruik van NSAID's, inclusief celecoxib, het scheuren van ovariumfollikels vertragen of verhinderen. Dit werd bij een aantal vrouwen in verband gebracht met reversibele onvruchtbaarheid.

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

Celecoxib kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die bij gebruik van celecoxib last krijgen van duizeligheid, vertigo of slaperigheid moeten deelname aan het verkeer en het bedienen van machines vermijden.

## 4.8 Bijwerkingen

In **Tabel 1** worden bijwerkingen vermeld per systeem/orgaanklasse gerangschikt per frequentie. De gegevens zijn afkomstig uit de volgende bronnen:

- Bijwerkingen die gerapporteerd werden bij patiënten met artrose en reumatoïde artritis waarvan de incidentie groter was dan 0,01% en groter dan de incidentie bij placebo in 12 gecontroleerde studies met een placebo en/of actief gecontroleerde groep waarin celecoxib maximaal 12 weken dagelijks werd gebruikt in doseringen van 100 mg tot 800 mg. In aanvullende studies met niet-selectieve NSAID-comparators werden ongeveer 7400 patiënten met artrose dagelijks behandeld met celecoxib in doseringen tot maximaal 800 mg; waarvan ongeveer 2300 patiënten een jaar of langer werden behandeld. In deze studies kwamen de waargenomen bijwerkingen in de celecoxib groep overeen met die bij de patiënten met artrose en reumatoïde artritis uit **Tabel 1**.
- Bijwerkingen die gerapporteerd werden door proefpersonen die maximaal 3 jaar met celecoxib 400 mg per dag werden behandeld in het kader van langlopende studies over de preventie van poliepen (adenoompreventie met celecoxib (APC)- en *Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps* (PreSAP), zie rubriek 5.1: Cardiovasculaire Veiligheid - Langetermijnstudies bij Patiënten met Sporadische Adenomateuze Poliepen) waarbij de incidentie van bijwerkingen groter was bij behandeling met celecoxib dan bij behandeling met placebo.
- Bijwerkingen die spontaan werden gerapporteerd tijdens post-marketing-surveillance. Dit betreft een periode waarin naar schatting >70 miljoen patiënten met celecoxib werden behandeld (wisselende dosering, duur en indicaties). Hoewel deze zijn geïdentificeerd als meldingen in postmarketingrapporten, zijn onderzoeksdata geraadpleegd om de frequentie in te schatten. Frequenties zijn gebaseerd op een cumulatieve meta-analyse waarin onderzoeken zijn samengevoegd, wat een blootstelling in 38102 patiënten representeert.

**Tabel 1. Bijwerkingen van celecoxib klinische studies en post-marketingervaring (MedDRA voorkeurstermen)<sup>1,2,3</sup>**

Systeem Orgaan Klasse	Bijwerkingenfrequenties					
	Ze er v a a k (≥1/10)	V a a k (≥1/100, <1/10)	S o m s (≥1/1.000, <1/100)	Z e l d e n (≥1/10.000, <1/1.000)	Z e e r z e l d e n (<1/10.000)	O n b e k e n d e F r e q u e n t i e (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Sinusitis, bovenste luchtwegin- fectie, faryngitis, urine wegin- fectie				
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Anemie	Leukopenie, trombocytopenie	Pancytopenie <sup>4</sup>	
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid			Anafylactische shock <sup>4</sup> , anafylactische reactie <sup>4</sup>	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hyperkaliëmie			
Psychische stoornissen		Slapeloosheid	Angst, depressie, vermoeidheid	Verwarde toestand, hallucinaties <sup>4</sup>		
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid, hypertonie, hoofdpijn <sup>4</sup>	Herseninfarct <sup>1</sup> , paresthesie, sommolentie	Ataxie, dysgeusie	Intracranieële bloeding (waaronder fatale intracranieële bloeding) <sup>4</sup> , aseptische meningitis <sup>4</sup> , epilepsie (waaronder verergering van epilepsie) <sup>4</sup> , ageusie <sup>4</sup> , anosmie <sup>4</sup>	



Systeem Orgaan Klasse	Bijwerkingenfrequenties					
	Zeerv vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeerv zelden (<1/10.000)	Onbekende Frequentie (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Oogaandoeningen			Wazig zien, conjunctivitis	Oogbloeding	Retinale arterie of vene occlusies <sup>4</sup>	
Evenwichtsor- gaan en ooraandoeningen			Oorsuizen, gehoorstoornis- sen <sup>1</sup>			
Hartaandoeningen		Myocardin- farc <sup>1</sup>	Hartfalen, palpitaties, tachycardie	Aritmie <sup>4</sup>		
Bloedvataandoeningen	Hypertensie <sup>1</sup> (waaronder verergering van hypertensie )			Pulmonaire embolie <sup>4</sup> , overmatig blozen <sup>4</sup>	Vasculitis <sup>4</sup>	
Ademhalingsstelsel- borstkas- en mediastinumaandoeningen		Rinitis, hoest, dyspnoe <sup>1</sup>	Bronchospas- men <sup>4</sup>	Pneumonitis <sup>4</sup>		
Maagdarmsstelselaandoening en		Misselijkheid <sup>4</sup> , abdominale pijn, diarree, dyspepsie, flatulentie, braken <sup>1</sup> , dysfagie <sup>1</sup>	Constipatie, gastritis, stomatitis, gastrointestin- ale ontsteking (waaronder verergering van gastrointestin- ale ontsteking), eructatie	Gastrointestinale bloeding <sup>4</sup> , duodenumulcus, maagulcus, slokdarmulcus, darmulcus, dikke darmulcus, darmperforatie, oesofagitis, melaena, pancreatitis, colitis <sup>4</sup>		
Lever- en galaandoeningen			Abnormale leverfunctie, verhoogde leverenzymen (waaronder verhoogde SGOT en SGPT)	Hepatitis <sup>4</sup>	Leverfalen <sup>4</sup> (soms fataal of waarbij een levertransplanta- tie nodig is), hepatitis fulminant <sup>4</sup> (enkele met fatale afloop), levernecrose <sup>4</sup> , cholestase <sup>4</sup> , cholestatische hepatitis <sup>4</sup> , geelzucht <sup>4</sup>	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag, jeuk (waaronder algemene jeuk)	Urticaria, ecchymosis <sup>4</sup>	Angiooedeem <sup>4</sup> , alopecia, fotosensibiliteit	Exfoliatieve dermatitis <sup>4</sup> , erythema multiforme <sup>4</sup> , Stevens- Johnson syndroom <sup>4</sup> , toxische epidermale necrolyse <sup>4</sup> , geneesmiddel- reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) <sup>4</sup> , acute generaliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) <sup>4</sup> , bulleuze dermatitis <sup>4</sup>	

Systeem Orgaan Klasse	Bijwerkingenfrequenties					
	Zeerv vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeerv zelden (<1/10.000)	Onbekende Frequentie (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel­aandoeningen		Gewrichtspijn <sup>4</sup>	Spierspasmen (beenkrampen )		Myositis <sup>4</sup>	
Nier- en urine­wegaandoeningen			Verhoogd serumcreati­ ne, verhoogd ureum in bloed (BUN)	Acute nierinsufficiëntie <sup>4</sup> , hyponatriemie <sup>4</sup>	Tubulointersti­ ële nephritis <sup>4</sup> , nephrotisch syndroom <sup>4</sup> , glomerulonefriti­ s minimaal letsel <sup>4</sup>	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Menstruele stoornissen <sup>4</sup>		Onvruchtbaar­ heid bij de vrouw (afgenomen vruchtbaarheid bij de vrouw) <sup>3</sup>
Algemene aandoeningen en toedienings­plaatsstoornissen		Influenzaachtige ziekte, perifeer oedeem/ vochtretentie	Gezichtsoedeem, pijn op de borst <sup>4</sup>			
Letsels, intoxicaties en verrichtings­complicaties		Letsel (onbedoeld 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 postmarketing-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, *daarvoor niet bekende*, 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, glasvochtroebelingen, oogbloeding, diep veneuze trombose, dysfonie, bloedende hemorrhoiden, frequente defecatie, ulcera in de mond, allergische dermatitis, ganglion, nocturie, vaginale bloeding, gevoelige borsten, fracturen in onderste ledematen, verhoogde natriumconcentratie in het bloed.

3 Vrouwen die proberen zwanger te worden, worden van alle onderzoeken uitgesloten. Het was derhalve niet redelijk om de onderzoeksdatabase te raadplegen voor de frequentie van deze gebeurtenis.

4 Frequenties zijn gebaseerd op cumulatieve meta-analyse waarin onderzoeken zijn samengevoegd, wat een blootstelling in 38102 patiënten representeert.

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum LAREB, [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### 4.9 Overdosering

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

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

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme

Binnen het klinisch doseringsgebied (200-400 mg per dag) is celecoxib een orale, selectieve (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 B<sub>2</sub> (TxB<sub>2</sub>)).

#### Farmacodynamische effecten

Cyclo-oxygenase is verantwoordelijk voor de aanmaak van prostaglandines. Er zijn twee isovormen geïdentificeerd, COX-1 en COX-2. COX-2 is de isovorm van het enzym waarvan gebleken is dat het door pro-inflammatoire stimuli wordt geïnduceerd en dat naar men veronderstelt primair verantwoordelijk is voor de synthese van prostanoïde mediators voor pijn, ontsteking en koorts. COX-2 speelt ook een rol bij de ovulatie, implantatie en sluiting van de ductus Botalli, regulering van de nierfunctie en functies binnen het centraal zenuwstelsel (koortsinductie, pijnwaarneming, cognitieve functie). Het speelt mogelijk ook een rol bij de genezing van ulcera. COX-2 is bij de mens in weefsel rondom maagulcera aangetoond, maar de relevantie daarvan voor de genezing van ulcera is niet vastgesteld.

Het verschil in plaatjesremmende activiteit tussen sommige COX-1 remmende NSAID's en 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-sulfonamide (bijvoorbeeld thiazides, furosemide) maar het verschilt van arylamine sulfonamiden (bijvoorbeeld sulfamethoxazol en andere sulfonamide-antibiotica).

Er is een dosisafhankelijk effect op de vorming van TxB<sub>2</sub> 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 bloedingsijd in vergelijking met placebo.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van celecoxib bij de behandeling van artrose, reumatoïde artritis en 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 maagdkanaal 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 maagdmulcera dan naproxen (1000 mg per dag) en ibuprofen (2400 mg per dag). De data waren niet consistent in vergelijking met

diclofenac (150 mg per dag). In twee van de 12 weken durende studies was het percentage patiënten met endoscopische maagdarmulcera niet significant verschillend tussen de placebo en celecoxib 200 mg tweemaal daags en 400 mg tweemaal daags.

In een langdurige (6 tot 15 maanden) prospectieve veiligheidsstudie (CLASS studie) kregen 5800 artrose- en 2200 reumatoïde 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. Tweëntwintig procent van de geïncludeerde patiënten werd gelijktijdig behandeld met een lage dosis acetylsalicylzuur ( $\leq 325$  mg/dag), voornamelijk voor CV profylaxe. Voor het primaire eindpunt, gecompliceerde ulcera (gedefinieerd als maagdarmlbloeding, perforatie of obstructie), was celecoxib niet significant verschillend van ibuprofen of diclofenac alleen. Ook voor de groep behandeld met gecombineerde NSAID's was er geen statistisch significant verschil voor gecompliceerde ulcera (relatief risico 0,77; 95% BI 0,41-1,46, gebaseerd op de volledige duur van de studie). Voor het gecombineerde eindpunt, gecompliceerde en symptomatische ulcera, was de incidentie significant lager in de celecoxibgroep dan in de NSAID-groep (relatief risico 0,66; 95% BI 0,45-0,97), maar was er geen verschil tussen celecoxib en diclofenac. De patiënten die gelijktijdig behandeld werden met celecoxib en een lage dosis acetylsalicylzuur vertoonden 4 maal meer gecompliceerde ulcera dan diegenen behandeld met celecoxib alleen. De incidentie van klinisch significante hemoglobinedalingen ( $>2$  g/dl), bevestigd door middel van herhaalde testen, was significant lager bij de patiënten die celecoxib kregen dan bij de patiënten van de NSAID-groep (relatief risico 0,29; 95% BI 0,17-0,48). De significant lagere incidentie van dit voorval met celecoxib bleef behouden met of zonder gebruik van acetylsalicylzuur.

Een prospectieve, gerandomiseerde 24 weken durende veiligheidsstudie onder patiënten die  $>60$  jaar waren of in het verleden maagdarmzweren hebben gehad [exclusief gebruikers van acetylsalicylzuur (ASA)] 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

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 CV 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 (CV sterfgevallen, myocardinfarct, beroerte) was 1,14 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,61 - 2,15) met celecoxib 200

mg tweemaal daags. De incidentie van myocardinfarct was 1,1% (8/717 patiënten) met celecoxib 200 mg tweemaal daags en 1,2% (13/1070 patiënten) met placebo.

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Celecoxib wordt goed geabsorbeerd. Piekplasmaconcentraties worden na ongeveer twee tot drie uur bereikt. Inname met voedsel (vetrijke maaltijd) vertraagt de absorptie van celecoxib met ongeveer 1 uur wat resulteert in een  $T_{max}$  van ongeveer 4 uur en doet de biologische beschikbaarheid met ongeveer 20% toenemen. Bij gezonde volwassen vrijwilligers was de totale systemische blootstelling (AUC) aan celecoxib gelijk, ongeacht of celecoxib werd toegediend als intacte capsule of de inhoud van de capsule op appelmoes werd gestrooid. Er traden geen significante wijzigingen op 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 plasma-concentraties. Het middel 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 polymorfismen 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 het homozygote \*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.

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

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 gecontra-indiceerd.

#### Eliminatie

De eliminatie van celecoxib is voornamelijk een gevolg van metabolisme. Minder dan 1% van de dosis wordt onveranderd met de urine uitgescheiden. De inter-individuele variatie in blootstelling bedraagt ongeveer een factor 10. Celecoxib vertoont een dosis- en tijdsafhankelijke farmacokinetiek binnen het therapeutische dosisbereik. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 8-12 uur. Steady-state plasmaconcentraties worden na 5 behandelingsdagen bereikt.

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

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen, naast de risico's die beschreven zijn in rubriek 4.4, 4.6 en 5.1. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, mutageniciteit of carcinogeniciteit.

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 AUC<sub>0-24</sub>) 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 diaphragmatica 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 AUC<sub>0-24</sub>). 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 2 jaar is bij hoge doses een toename van niet-adrenale trombose waargenomen bij de mannelijke rat.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

### Granulaat

Lactosemonohydraat

Povidon (E1201)

Croscarmellosematrium (E468)

Natriumlaurylsulfaat (E487)

Magnesiumstearaat (E572)

### Capsule

Gelatine (E441)

Titaandioxide (E171)

Geel ijzeroxide (E172)

### Drukinkt (100 mg)

Schellak (E904)

Propyleenglycol (E1520)

FD&C Blue #2 Aluminium Lake (E132)

### Drukinkt (200 mg)

Schellak (E904)

Propyleenglycol (E1520)

Geel ijzeroxide (E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

## **6.3 Houdbaarheid**

36 maanden.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

PVC / Al blisterverpakking.

Verpakkingen van 1, 10, 20, 30, 40, 50, 60 en 100 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.



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

Synthon BV  
Microweg 22  
6545 CM, Nijmegen  
Nederland

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

Bixocel 100 mg, capsules, hard	RVG 112744
Bixocel 200 mg, capsules, hard	RVG 112745

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 mei 2014  
Datum van laatste verlenging: 18 december 2018

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.6 en 4.7: 24 juli 2023