

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Celecoxib EG 100 mg gélules
Celecoxib EG 200 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Celecoxib EG 100 mg
Chaque gélule contient 100 mg de célécoxib.

Celecoxib EG 200 mg
Chaque gélule contient 200 mg de célécoxib.

Excipient à effet connu:

Chaque gélule de Celecoxib EG 100 mg contient 24,875 mg de lactose (sous forme monohydratée).
Chaque gélule de Celecoxib EG 200 mg contient 49,75 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

100 mg: Gélules de gélatine dotées d'un corps blanc et d'une coiffe bleue, contenant une poudre cristalline blanche ou blanc cassé.

200 mg: Gélules de gélatine dotées d'un corps blanc et d'une coiffe jaune, contenant une poudre cristalline blanche ou blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Celecoxib EG est indiqué chez l'adulte pour le soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante.

La décision de prescrire un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires (CV) du célécoxib avec la dose et la durée de traitement, ce médicament doit être prescrit à la plus faible dose quotidienne efficace pendant la période la plus courte possible. La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient devront être réévaluées périodiquement, en particulier chez les patients atteints d'arthrose (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.8 et 5.1).

Arthrose

La dose journalière usuelle recommandée est de 200 mg, répartie en une ou deux prises. Chez certains patients dont les symptômes sont insuffisamment soulagés, l'augmentation de la dose à 200 mg deux fois par jour peut accroître l'efficacité. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique après deux semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

Polyarthrite rhumatoïde

La dose initiale journalière recommandée est de 200 mg, répartie en 2 prises. Si nécessaire, la dose peut être augmentée ultérieurement à 200 mg deux fois par jour. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique après deux semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

Spondylarthrite ankylosante

La dose journalière recommandée est de 200 mg, répartie en une ou deux prises. Chez un petit nombre de patients dont les symptômes sont insuffisamment soulagés, l'augmentation de la dose journalière à 400 mg, répartie en une ou deux prises, peut accroître l'efficacité. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique après deux semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

La dose journalière maximale recommandée pour toutes les indications est de 400 mg.

Populations spéciales

Sujets âgés (> 65 ans)

Comme chez les adultes jeunes, le traitement sera débuté à 200 mg par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée ultérieurement à 200 mg deux fois par jour. Une attention particulière doit être portée aux sujets âgés de poids corporel inférieur à 50 kg (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

L'expérience avec le célécoxib chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée étant limitée, ces patients doivent être traités avec précaution (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée avérée avec une albumine sérique comprise entre 25 et 35 g/l, le traitement doit être initié à la moitié de la dose recommandée. L'expérience chez ce type de patients se limite à celle des patients cirrhotiques (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Métaboliseurs lents du CYP2C9

Chez les patients connus pour/suspectés d'être des métaboliseurs lents du CYP2C9 au vu de leur génotype ou de leurs antécédents/leur expérience avec d'autres substrats du CYP2C9, le célécoxib doit être administré avec prudence, car ils présentent un risque accru d'effets indésirables dose-dépendants. Il faut envisager de réduire de moitié la dose minimale recommandée (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Le célécoxib est contre-indiqué chez les enfants.

Mode d'administration

Celecoxib EG est destiné à un usage oral. Il peut être pris avec ou sans aliments.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au célécoxib ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité connue aux sulfamides.

Ulcère gastro-duodéal ou saignement gastro-intestinal (GI).

Antécédents d'asthme, de rhinite aiguë, de polypes nasaux, d'oedème de Quincke, d'urticaire ou d'autres réactions de type allergique provoquées par la prise d'acide acétylsalicylique ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs de la COX-2.

Grossesse et femmes en âge de procréer, en l'absence d'une contraception efficace (voir rubrique 4.6). Dans les deux espèces animales étudiées, le célécoxib a entraîné des malformations (voir rubriques 4.6 et 5.3). Dans l'espèce humaine, le risque au cours de la grossesse n'est pas connu mais il ne peut être exclu.

Allaitement (voir rubriques 4.6 et 5.3).

Insuffisance hépatique sévère (albumine sérique < 25 g/l ou score de Child-Pugh ≥ 10).

Patients ayant une clairance de la créatinine estimée < 30 ml/min.

Maladie inflammatoire de l'intestin.

Insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV).

Cardiopathie ischémique avérée, artériopathie périphérique et/ou accident vasculaire cérébral.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets gastro-intestinaux (GI)

Des complications gastro-intestinales hautes et basses [perforations, ulcères ou hémorragies (PUH)], dont certaines d'issue fatale, ont été observées chez des patients traités par célécoxib. La prudence sera de rigueur chez les patients les plus à risque de développer une complication gastro-intestinale avec les AINS: les sujets âgés, les patients également traités par d'autres AINS ou médicaments antiplaquettaires (tels que l'acide acétylsalicylique), ou par des glucocorticoïdes, les patients consommant de l'alcool, ou les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale tels qu'ulcère et hémorragie.

Il existe une majoration du risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (ulcération gastro-intestinale ou autres complications gastro-intestinales) lorsque le célécoxib est utilisé en association avec l'acide acétylsalicylique (même à de faibles posologies).

Une différence significative au niveau de la tolérance gastro-intestinale entre l'association inhibiteurs sélectifs de la COX-2 et acide acétylsalicylique comparée à l'association AINS et acide acétylsalicylique n'a pas été démontrée dans les essais cliniques à long terme (voir rubrique 5.1).

Utilisation concomitante d'AINS

L'utilisation concomitante de célécoxib et d'un AINS autre que l'acide acétylsalicylique doit être évitée.

Effets cardiovasculaires

Par rapport au placebo, une augmentation du nombre d'événements cardiovasculaires (CV) graves, principalement des infarctus du myocarde, a été observée dans une étude au long cours contrôlée par placebo, menée chez les patients présentant des polypes adénomateux sporadiques traités par le célécoxib à des doses de 200 mg deux fois par jour et 400 mg deux fois par jour (voir rubrique 5.1).

En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires du célécoxib avec la dose et la durée de traitement, ce médicament doit être prescrit à la plus faible dose quotidienne efficace pendant la période la plus courte possible. Les AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX, ont été associés à un risque élevé d'événements indésirables cardiovasculaires et thrombotiques lorsqu'ils

sont pris à long terme. L'ampleur exacte du risque associé à une dose unique n'a pas été établie, ni la durée exacte du traitement associée à un risque élevé. La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient devront être réévaluées périodiquement, en particulier chez les patients atteints d'arthrose (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.8 et 5.1).

Les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (par exemple: hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) devront être traités avec le célécoxib uniquement après une évaluation approfondie (voir rubrique 5.1).

En raison de leur absence d'effets anti-plaquettaires, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ne peuvent se substituer à l'acide acétylsalicylique dans la prévention des maladies cardiovasculaires thromboemboliques. Par conséquent, les traitements anti-agrégants plaquettaires ne doivent pas être arrêtés (voir rubrique 5.1)

Rétention hydrique et œdèmes

Comme avec d'autres médicaments connus pour inhiber la synthèse des prostaglandines, une rétention hydrique et des œdèmes ont été observés chez des patients traités par le célécoxib. Par conséquent le célécoxib devra être administré avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'insuffisance cardiaque, de dysfonction ventriculaire gauche ou d'hypertension artérielle et chez les patients avec des œdèmes préexistants, quelle qu'en soit l'origine, car l'inhibition des prostaglandines peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et une rétention hydrique. Des précautions seront également nécessaires chez les patients traités par des diurétiques ou présentant un risque d'hypovolémie.

Hypertension

Comme tous les AINS, le célécoxib peut entraîner l'apparition d'une nouvelle hypertension ou l'aggravation d'une hypertension préexistante, ce qui dans les deux cas peut contribuer à une incidence accrue d'événements cardiovasculaires. La pression artérielle doit donc être étroitement surveillée lors de l'instauration d'un traitement par célécoxib et tout au long du traitement.

Effets hépatiques et rénaux

L'existence d'une altération de la fonction rénale ou hépatique, et particulièrement d'un dysfonctionnement cardiaque, est plus probable chez les sujets âgés. Par conséquent, une surveillance médicale appropriée doit être assurée.

Les AINS, y compris le célécoxib, peuvent induire une toxicité rénale. Les essais cliniques réalisés avec le célécoxib ont montré des effets rénaux similaires à ceux observés avec les AINS comparateurs. Les patients le plus à risque de toxicité rénale sont ceux qui souffrent d'une altération de la fonction rénale, d'insuffisance cardiaque, de dysfonction hépatique, ceux qui prennent des diurétiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ainsi que les sujets âgés (voir rubrique 4.5). Ces patients doivent être étroitement surveillés pendant un traitement par célécoxib.

Quelques cas de réactions hépatiques graves, incluant l'hépatite fulminante (dont certaines d'issue fatale), la nécrose hépatique et l'insuffisance hépatique (dont certaines d'issue fatale ou requérant une transplantation hépatique), ont été rapportés avec le célécoxib. Parmi les cas rapportant le temps d'apparition, la plupart des événements hépatiques indésirables sévères se développaient au cours du mois suivant l'instauration du traitement par célécoxib (voir rubrique 4.8).

Des mesures appropriées seront prises et l'arrêt du traitement par célécoxib doit être envisagé s'il existe une quelconque détérioration fonctionnelle des organes susmentionnés au cours du traitement.

Inhibition du CYP2D6

Le célécoxib inhibe le CYP2D6. Même s'il n'est pas un puissant inhibiteur de cette enzyme, une diminution de la posologie peut être nécessaire pour les médicaments dont la dose est adaptée pour chaque patient et qui sont métabolisés par le CYP2D6 (voir 4.5).

Métaboliseurs lents du CYP2C9

Les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2C9 doivent être traités avec précaution (voir rubrique 5.2).

Réactions cutanées et hypersensibilité systémique

De très rares cas de réactions cutanées sévères, dont certaines à issue fatale, ont été rapportés en association avec l'utilisation de célécoxib; ces réactions incluent la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell (voir rubrique 4.8). Le risque de survenue de ces effets semble être le plus élevé en début de traitement, ces effets apparaissant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. De graves réactions d'hypersensibilité (y compris anaphylaxie, oedème de Quincke, et exanthème médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité)) ont été rapportées chez les patients recevant du célécoxib (voir rubrique 4.8). Les patients ayant des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à tout autre médicament peuvent présenter un risque accru de réactions cutanées graves ou d'hypersensibilité (voir rubrique 4.3). Le célécoxib doit être arrêté dès les premiers signes d'éruption cutanée, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Général

Le célécoxib peut masquer une fièvre et d'autres signes d'inflammation.

Utilisation avec des anticoagulants oraux

Chez des patients traités conjointement par warfarine, des hémorragies graves, dont certaines d'issue fatale ont été rapportées. Une augmentation du taux de prothrombine (INR) a été rapportée avec un traitement conjoint. Par conséquent, ce taux doit être étroitement surveillé chez les patients prenant de la warfarine/des anticoagulants oraux de type coumarine, particulièrement en début de traitement par célécoxib ou en cas de modification de la posologie de célécoxib (voir rubrique 4.5). L'utilisation concomitante d'anticoagulants et d'AINS peut augmenter le risque de saignement. La prudence sera de rigueur en cas de co-administration du célécoxib avec la warfarine ou d'autres anticoagulants oraux, y compris de nouveaux anticoagulants oraux (par ex., apixaban, dabigatran et rivaroxaban).

Excipients

Celecoxib EG gélules contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement 'sans sodium'.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

Anticoagulants

L'activité anticoagulante devra être contrôlée chez les patients prenant de la warfarine ou d'autres anticoagulants, particulièrement dans les premiers jours qui suivront l'initiation ou la modification de la posologie de célécoxib, car ces patients ont un risque augmenté de complications hémorragiques. Par conséquent, la prise d'anticoagulants oraux doit s'accompagner d'une étroite surveillance du taux de prothrombine (INR) des patients, principalement lors des premiers jours suivant l'instauration du traitement par célécoxib ou lors d'un changement de la posologie de célécoxib (voir rubrique 4.4). Des hémorragies associées à un allongement du taux de prothrombine et de l'INR ont été observées chez des patients, notamment chez des sujets âgés, recevant de façon concomitante du célécoxib et de la warfarine; dans certains cas, ces hémorragies ont eu une issue fatale.

Antihypertenseurs

Les AINS peuvent réduire les effets des diurétiques et des antihypertenseurs, dont les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les diurétiques et les bêta-bloquants. Comme pour les AINS, le risque d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, peut être augmenté chez certains patients ayant une fonction rénale altérée (par exemple: patients déshydratés, patients sous diurétiques ou patients âgés) lors de l'association des IEC ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et/ou des diurétiques avec les AINS, y compris le célécoxib (voir rubrique 4.4). Une telle association doit donc être administrée avec prudence, surtout chez les patients âgés. Les patients devront être correctement hydratés et la fonction rénale devra être surveillée après l'instauration du traitement concomitant, puis de façon périodique.

Dans une étude clinique de 28 jours réalisée chez des patients atteints d'hypertension de grade I et II contrôlée par lisinopril, l'administration de célécoxib 200 mg deux fois par jour n'a pas produit d'augmentation cliniquement significative, par rapport au traitement par placebo, de la pression artérielle systolique ou diastolique quotidienne moyenne déterminée par la mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures. Chez les patients traités par célécoxib 200 mg deux fois par jour, 48% ont été considérés comme non-répondeurs au lisinopril lors de la visite clinique finale (définis comme une pression diastolique humérale > 90 mmHg ou une augmentation de la pression diastolique humérale > 10% par rapport au début de l'étude), contre 27% des patients traités par placebo; cette différence était statistiquement significative.

Ciclosporine et tacrolimus

Une augmentation de la néphrotoxicité de la ciclosporine ou du tacrolimus pouvant se produire en cas d'administration conjointe des AINS avec respectivement la ciclosporine ou le tacrolimus, la fonction rénale devra être surveillée en cas d'association du célécoxib avec l'un de ces médicaments.

Acide acétylsalicylique

Le célécoxib peut être utilisé en association avec une faible dose d'acide acétylsalicylique, mais ne peut se substituer à l'acide acétylsalicylique dans le cadre de la prévention cardiovasculaire. Dans les études présentées, comme avec d'autres AINS, un risque accru d'ulcération gastro-intestinale ou d'autres complications gastro-intestinales a été mis en évidence lors de l'administration concomitante de faibles doses d'acide acétylsalicylique, par rapport à l'utilisation du célécoxib seul (voir rubrique 5.1).

Interactions pharmacocinétiques

Effets du célécoxib sur d'autres médicaments

Inhibition du CYP2D6

Le célécoxib est un inhibiteur du cytochrome CYP2D6. Lors du traitement par le célécoxib, les concentrations plasmatiques du dextrométhorphan, substrat du CYP2D6, ont augmenté de 136%. Les concentrations plasmatiques des médicaments substrats de cette enzyme peuvent être augmentées en cas d'association avec le célécoxib. Les médicaments métabolisés par le CYP2D6 incluent notamment les antidépresseurs (tricycliques et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques, les antiarythmiques, etc. Pour les substrats du CYP2D6 dont la dose est adaptée pour chaque patient, leur posologie pourra être réduite si besoin au début d'un traitement par le célécoxib ou augmentée lors de l'arrêt du traitement par le célécoxib.

L'administration concomitante de célécoxib 200 mg deux fois par jour a provoqué une augmentation des concentrations plasmatiques du dextrométhorphan et du métoprolol (substrats du CYP2D6) de 2,6 fois et 1,5 fois, respectivement. Ces augmentations sont dues à l'inhibition par le célécoxib du métabolisme du substrat du CYP2D6.

Inhibition du CYP2C19

Des études *in vitro* ont montré que le célécoxib était susceptible d'inhiber le métabolisme catalysé par le cytochrome CYP2C19. La signification clinique de cette observation *in vitro* n'est pas connue. Les médicaments métabolisés par le CYP2C19 sont, par exemple, le diazépam, le citalopram et l'imipramine.

Méthotrexate

Chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, le célécoxib n'a pas d'effet statistiquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques (clairance plasmatique ou rénale) du méthotrexate (aux doses utilisées en rhumatologie). Toutefois, une surveillance adéquate de la toxicité du méthotrexate devra être envisagée lors de l'association de ces deux médicaments.

Lithium

Chez le sujet sain, l'administration concomitante de 200 mg de célécoxib deux fois par jour et de 450 mg de lithium deux fois par jour a entraîné une augmentation moyenne de 16% de la C_{max} et de 18% de l'aire sous la courbe (ASC) du lithium. Par conséquent, les patients traités par le lithium devront être étroitement surveillés lors de l'instauration ou de l'arrêt du célécoxib.

Contraceptifs oraux

Lors d'une étude d'interaction, le célécoxib n'a pas eu d'effets cliniquement significatifs sur les paramètres pharmacocinétiques des contraceptifs oraux (1 mg de noréthistérone / 35 µg d'éthinylestradiol).

Glibenclamide/tolbutamide

Le célécoxib n'affecte pas les paramètres pharmacocinétiques du tolbutamide (substrat du CYP2C9) ou du glibenclamide de façon cliniquement significative.

Effets des autres médicaments sur le célécoxib

Métaboliseurs lents du CYP2C9

Chez les individus qui sont des métaboliseurs lents du CYP2C9 et qui présentent une exposition systémique accrue au célécoxib, le traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP2C9, tels que le fluconazole, pourrait produire une augmentation encore plus marquée de l'exposition au célécoxib. Ces associations doivent être évitées chez les sujets connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2C9 (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Inhibiteurs et inducteurs du CYP2C19

Le célécoxib étant principalement métabolisé par le cytochrome CYP2C9, il devra être utilisé à la moitié de la dose recommandée chez les patients traités par le fluconazole. L'utilisation concomitante d'une dose unique de 200 mg de célécoxib et de 200 mg, une fois par jour, de fluconazole, inhibiteur puissant du CYP2C9, a induit une augmentation moyenne de 60% de la C_{max} et de 130% de l'ASC du célécoxib. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP2C9, tels que la rifampicine, la carbamazépine et les barbituriques, peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques du célécoxib.

Kétoconazole et antiacides

Il n'a pas été observé de modification des paramètres pharmacocinétiques du célécoxib avec le kétoconazole ou les antiacides.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal (rats et lapins) ont mis en évidence une toxicité sur les fonctions de reproduction, incluant des malformations (voir rubriques 4.3 et 5.3). L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut altérer la grossesse. Des données issues d'études épidémiologiques suggèrent un risque accru d'avortements spontanés après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Dans l'espèce humaine, le risque au cours de la grossesse est inconnu mais ne peut être exclu. Comme les autres médicaments inhibant la synthèse des prostaglandines, le célécoxib peut entraîner une inertie utérine et une fermeture prématurée du canal artériel lors du dernier trimestre de la grossesse.

Pendant le deuxième ou le troisième trimestre de la grossesse, les AINS, y compris le célécoxib, peuvent provoquer un dysfonctionnement rénal foetal qui peut conduire à une réduction du volume du liquide amniotique ou un oligoamnios dans les cas graves. De tels effets peuvent survenir rapidement après l'instauration du traitement et sont en général réversibles.

Le célécoxib est contre-indiqué au cours de la grossesse et chez les femmes pouvant devenir enceintes (voir rubriques 4.3 et 4.4). En cas de découverte d'une grossesse au cours du traitement, le célécoxib devra être arrêté.

Allaitement

Le célécoxib est excrété dans le lait des rates à des concentrations similaires à celles retrouvées dans le plasma. L'administration de célécoxib à un nombre limité de femmes allaitantes a mis en évidence un passage faible du célécoxib dans le lait maternel. Les patientes sous célécoxib ne doivent pas allaiter.

Fertilité

De par le mécanisme d'action, l'utilisation d'AINS, y compris le célécoxib, peut retarder ou empêcher la rupture des follicules ovariens, ce qui peut être associé à une infertilité réversible chez certaines femmes.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients qui présentent des étourdissements, des vertiges ou une somnolence lors de la prise du célécoxib devront s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence dans le **Tableau 1**, reflétant les données émanant des sources suivantes:

- Effets indésirables rapportés chez les patients souffrant d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde à des taux d'incidence supérieurs à 0,01% et supérieurs à ceux rapportés pour le placebo dans le cadre de 12 essais cliniques contrôlés par placebo et/ou par produit actif, d'une durée maximale de 12 semaines et utilisant des doses quotidiennes de célécoxib comprises entre 100 mg et 800 mg. Lors d'études supplémentaires utilisant des AINS non sélectifs de comparaison, environ 7400 patients arthrosiques ont été traités par célécoxib à des doses quotidiennes allant jusqu'à 800 mg, dont environ 2300 patients pendant au moins 1 an. Les effets indésirables observés avec le célécoxib dans ces études supplémentaires concordaient avec les effets observés chez les patients atteints d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde, énumérés au **Tableau 1**.

- Effets indésirables rapportés à des taux d'incidence supérieurs à ceux du placebo pour les sujets traités par célécoxib 400 mg par jour dans des études de prévention des polypes à long terme, d'une durée maximale de 3 ans (études Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) et Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PreSAP) ; voir rubrique 5.1, Sécurité cardiovasculaire –Études-à long terme incluant des patients souffrant de polypes adénomateux sporadiques).
- Effets indésirables rapportés spontanément dans le cadre de la pharmacovigilance au cours d'une période durant laquelle, d'après les estimations, > 70 millions de patients ont été traités par célécoxib (différentes doses, durées et indications). Même si ces réactions ont été rapportées après la mise sur le marché, les données des études ont été consultées afin d'évaluer la fréquence. Les fréquences sont basées sur une méta-analyse cumulée dont le regroupement des études cliniques représente une exposition de 38 102 patients.

Tableau 1. Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques menés avec le célécoxib et dans le cadre de la pharmacovigilance (terminologie MedDRA)^{1,2}

Fréquence des effets indésirables					
Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥ 1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, <1/100)	Rare (≥ 1/10 000, <1/1 000)	Très rare (<1/10 000)	Fréquence non connue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations Sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, pharyngite, infection des voies urinaires					
Affections hématologiques et du système lymphatique Anémie Leucopénie, thrombocytopénie Pancytopénie ⁴					
Affections du système immunitaire Hypersensibilité Choc anaphylactique ⁴ , réaction anaphylactique ⁴					
Troubles du métabolisme et de la nutrition Hyperkaliémie					
Affections psychiatriques Insomnie Anxiété, dépression, fatigue Confusion Hallucinations					
Affections du système nerveux Vertiges, hypertonie, céphalées ⁴ Infarctus cérébral ¹ , Paresthésie somnolence Ataxie, dysgueusie Hémorragie intracrânienne (dont hémorragie intracrânienne fatale) ⁴ , méningite aseptique ⁴ , épilepsie (dont aggravation d'une épilepsie) ⁴ , agueusie ⁴ , anosmie ⁴					
Affections oculaires Vision trouble, conjonctivite ⁴ Hémorragie de l'œil Occlusion de l'artère rétinienne ⁴ ,					

Résumé des caractéristiques du produit

				occlusion de la veine rétinienne ⁴	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphènes, hypoacousie ¹			
Affections cardiaques	Infarctus du myocarde ¹	Insuffisance cardiaque, palpitations, tachycardie	Arythmie ⁴		
Affections vasculaires	Hypertension ¹ (y compris aggravation d'une hypertension)		Pulmonary embolism ⁴ , Flushing ⁴	Vasculitis	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rhinite, toux, dyspnée ¹	Bronchospasme ⁴	Pneumonitis ⁴	Bronchospasme	
Affections gastro-intestinales	Nausea ⁴ douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, flatulence, vomissements ¹ , dysphagie ¹	Constipation, gastrite, stomatite, inflammation gastro-intestinale (dont aggravation d'une inflammation gastro-intestinale), éruption	Hémorragie gastro-intestinale ⁴ , ulcère duodénal, gastrique, oesophagien, intestinal, du côlon, perforation intestinale, oesophagite, méléna, pancréatite, colite ⁴	Nausées, hémorragie gastro-intestinale, colite/aggravation d'une colite	
Affections hépatobiliaires		Fonction hépatique anormale, Elévation des enzymes hépatiques (augmentation des ALAT et ASAT)	Hépatite	Insuffisance hépatique ⁴ (souvent fatale ou requérant une transplantation hépatique), hépatite fulminante (parfois fatale), nécrose hépatique, hépatite, ictère	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée, prurit	Urticaire	Alopécie, photosensibilité	Ecchymose, éruption bulleuse, dermatite exfoliative, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, oedème de Quincke, pustulose exanthématique	

Résumé des caractéristiques du produit

		aiguë généralisée	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Crampes dans les jambes	Arthralgies, myosite	
Affections du rein et des voies urinaires	Élévation de la créatinine et de l'azote uréique sanguin	Insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle, hyponatrémie	
Affections des organes de reproduction et du sein		Troubles menstruels non spécifiés	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Symptômes grippaux, oedème périphérique / rétention périphérique/liquidienne	Douleur thoracique	
<p>¹ Effets indésirables qui se sont produits dans des études de prévention des polypes chez des sujets traités par célécoxib 400 mg par jour dans le cadre de 2 essais cliniques d'une durée maximale de 3 ans (essais APC et PreSAP). Les effets indésirables cités ci-dessus pour les études de prévention des polypes se limitent à ceux qui ont été identifiés antérieurement dans le cadre de la pharmacovigilance ou qui se sont produits plus fréquemment que dans les études réalisées sur l'arthrose.</p> <p>² En outre, les effets indésirables suivants, <i>non connus antérieurement</i>, se sont produits dans des études de prévention des polypes chez des sujets traités par célécoxib 400 mg par jour dans le cadre de 2 essais cliniques d'une durée maximale de 3 ans (études APC et PreSAP): Fréquent: angine de poitrine, syndrome du côlon irritable, néphrolithiase, augmentation de la créatinine sanguine, hypertrophie bénigne de la prostate, prise de poids. Peu fréquent: infection à Helicobacter, herpès zoster, érysipèle, bronchopneumonie, labyrinthite, infection gingivale, lipome, corps flottants dans le vitré, hémorragie conjonctivale, thrombose veineuse profonde, dysphonie, hémorragie hémorroïdale, selles fréquentes, ulcération de la bouche, dermatite allergique, ganglion, nycturie, hémorragie vaginale, sensibilité mammaire, fracture des membres inférieurs, augmentation du sodium sanguin.</p> <p>³ Women intending to become pregnant are excluded from all trials, thus consultation of the trial database for the frequency of this event was not reasonable.</p> <p>⁴ Frequencies are based on cumulative meta-analysis with pooling of trials representing exposure in 38,102 patients..</p>			

Dans les données finales (établies) des essais APC et PreSAP relatives aux patients traités par célécoxib 400 mg par jour pendant une durée maximale de 3 ans (données cumulées des deux études; voir rubrique 5.1 pour les résultats des études séparées), le surcroît d'infarctus du myocarde par rapport au placebo était de 7,6 événements pour 1 000 patients (peu fréquent) et il n'y avait pas de surcroît d'accident vasculaire cérébral (types not différenciés) par rapport au placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

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

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

Il n'existe aucune expérience clinique de surdosage. Des doses uniques allant jusqu'à 1200 mg et des doses répétées allant jusqu'à 1200 mg, deux fois par jour, ont été administrées pendant neuf jours à des sujets en bonne santé sans provoquer d'effets indésirables cliniquement significatifs. En cas de suspicion d'un surdosage, un traitement médical de soutien adapté s'impose, par exemple évacuation du contenu gastrique, surveillance clinique et, si nécessaire, traitement symptomatique. Compte tenu de la forte liaison aux protéines, il est peu probable que la dialyse soit un moyen efficace d'élimination du médicament.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Système musculo-squelettique, Anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens, AINS, coxibs
Code ATC: M01AH01

Mécanisme d'action

Le célécoxib est un inhibiteur oral, sélectif de la COX-2 aux doses utilisées en clinique (200 mg à 400 mg par jour). Aucune inhibition statistiquement significative de la COX-1 (évaluée par l'inhibition *ex-vivo* de la formation de thromboxane B₂ [TxB₂]) n'a été observée à ces doses chez des volontaires en bonne santé.

Effets pharmacodynamiques

La cyclo-oxygénase est responsable de la synthèse des prostaglandines. Deux isoformes, COX-1 et COX-2, ont été identifiées. La COX-2 est l'isoforme de l'enzyme induite par des stimuli proinflammatoires; elle est considérée comme étant le principal facteur responsable de la synthèse des médiateurs prostanoïdes de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre. La COX-2 est également impliquée dans l'ovulation, l'implantation et la fermeture du canal artériel, la régulation de la fonction rénale ainsi que certaines fonctions du SNC (induction de la fièvre, perception de la douleur et fonction cognitive). Elle pourrait également jouer un rôle dans la cicatrisation des ulcères. La COX-2 a été mise en évidence dans les tissus autour des ulcères gastriques chez l'homme, mais son implication dans la cicatrisation des ulcères n'a pas été établie.

La différence d'activité antiplaquettaire entre certains AINS inhibiteurs de la COX-1 et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 peut avoir une signification clinique chez les patients à risque de réactions thromboemboliques. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 réduisent la formation de prostacycline systémique (et par conséquent, éventuellement endothéliale), sans altérer le thromboxane plaquettaire.

Le célécoxib est un dérivé du pyrazole substitué par deux groupements aryl, analogue chimique d'autres sulfamides non-arylaminiques (p. ex. thiazides, furosémide) mais il diffère des sulfamides arylaminiques (p. ex. sulfaméthoxazole et autres antibiotiques sulfamides).

Un effet dose-dépendant sur la formation de TxB₂ a été observé après des doses élevées de célécoxib. Cependant, chez des sujets en bonne santé et dans des études à faible effectif, à doses répétées de 600 mg deux fois par jour (équivalent au triple de la dose maximale recommandée), le célécoxib n'a eu aucun effet sur l'agrégation plaquettaire, ni sur le temps de saignement par rapport au placebo.

Efficacité et sécurité clinique

Plusieurs essais cliniques confirmant l'efficacité et la sécurité du célécoxib dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante ont été réalisés. Le célécoxib a été évalué dans le traitement de l'inflammation et de la douleur de l'arthrose du genou et de la hanche chez environ 4 200 patients lors d'essais contrôlés par placebo et substances actives, d'une durée maximale de 12 semaines. Il a également été évalué dans le traitement de l'inflammation et de la douleur de la polyarthrite rhumatoïde chez environ 2 100 patients lors d'essais contrôlés par placebo et substances actives, d'une durée maximale de 24 semaines. L'administration de célécoxib à des doses journalières de 200 mg à 400 mg a soulagé la douleur dans les 24 heures suivant l'administration. Le célécoxib a été évalué pendant 12 semaines dans le traitement symptomatique de la spondylarthrite ankylosante chez 896 patients lors d'essais contrôlés par placebo et substances actives. Au cours de ces études, l'administration de célécoxib à des doses de 100 mg deux fois par jour, 200 mg une fois par jour, 200 mg deux fois par jour et 400 mg une fois par jour a démontré une amélioration significative de la douleur, de l'activité globale de la maladie et des capacités fonctionnelles dans la spondylarthrite ankylosante.

Cinq études contrôlées randomisées en double aveugle, comprenant une endoscopie programmée de la partie haute du tractus gastro-intestinal, ont été menées chez environ 4 500 patients sans ulcération initiale (doses de célécoxib comprises entre 50 et 400 mg, deux fois par jour). Lors d'études endoscopiques menées avec le célécoxib (100 à 800 mg par jour) sur douze semaines, le célécoxib était associé à un risque d'ulcères gastroduodénaux significativement moindre que le naproxène (1000 mg par jour) et l'ibuprofène (2400 mg par jour). Les données obtenues en comparaison avec le diclofénac (150 mg par jour) manquaient de cohérence. Dans deux des études de 12 semaines, le

pourcentage de patients présentant une ulcération gastroduodénale à l'endoscopie n'était pas significativement différent sous placebo, sous célécoxib 200 mg deux fois par jour et sous célécoxib 400 mg deux fois par jour.

Dans une étude prospective de sécurité à long terme (durée de 6 à 15 mois, étude CLASS), 5 800 patients arthrosiques et 2 200 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont reçu du célécoxib à raison de 400 mg deux fois par jour (soit respectivement quatre fois et deux fois la posologie recommandée pour l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde), de l'ibuprofène à raison de 800 mg trois fois par jour ou du diclofénac à raison de 75 mg deux fois par jour (chacun aux doses thérapeutiques). Vingt-deux pour cent des patients inclus prenaient simultanément de faibles doses d'acide acétylsalicylique (≤ 325 mg/jour), essentiellement en prévention cardiovasculaire. En ce qui concerne le critère principal d'évaluation, à savoir les ulcères compliqués (définis comme une hémorragie, une perforation ou une occlusion gastro-intestinale), le célécoxib ne s'est pas avéré significativement différent de l'ibuprofène, ni du diclofénac individuellement. De même, aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans le groupe des AINS combinés en ce qui concerne les ulcères compliqués (risque relatif 0,77; IC à 95% 0,41-1,46; valeurs basées sur toute la durée de l'étude). Au niveau du critère d'évaluation combiné, à savoir les ulcères compliqués et symptomatiques, l'incidence était significativement moindre dans le groupe célécoxib que dans le groupe AINS (risque relatif 0,66; IC à 95% 0,45-0,97), mais pas moindre que dans le groupe diclofénac. Les patients prenant simultanément du célécoxib et de faibles doses d'acide acétylsalicylique ont présenté des taux 4 fois supérieurs d'ulcères compliqués par rapport à ceux sous célécoxib seul. L'incidence des baisses cliniquement significatives de l'hémoglobine (> 2 g/dl), confirmées par des dosages répétés, était significativement moindre chez les patients recevant le célécoxib par rapport au groupe AINS (risque relatif 0,29; IC à 95% 0,17-0,48). L'incidence significativement moindre de cet événement sous célécoxib s'était maintenue, avec ou sans prise d'acide acétylsalicylique.

Dans une étude prospective de sécurité, randomisée, de 24 semaines, menée auprès de patients âgés de 60 ans ou plus ou ayant des antécédents d'ulcères gastroduodénaux (à l'exception des utilisateurs d'AAS), les pourcentages de patients ayant des diminutions d'hémoglobine (≥ 2 g/dl) et/ou d'hématocrite ($\geq 10\%$), d'origine gastro-intestinale définie ou présumée, étaient plus bas chez les patients traités par célécoxib 200 mg deux fois par jour (N=2 238) que chez les patients traités par diclofénac SR 75 mg deux fois par jour associé à de l'oméprazole 20 mg une fois par jour (N=2 246) (0,2% contre 1,1% pour une origine gastro-intestinale définie, $p=0,004$; 0,4% contre 2,4% pour une origine gastro-intestinale présumée, $p=0,0001$). Les taux des complications gastro-intestinales cliniquement manifestes, telles que la perforation, l'obstruction ou l'hémorragie, étaient très bas et ne présentaient aucune différence entre les groupes de traitement (4-5 par groupe).

Sécurité cardiovasculaire – Études à long terme incluant des sujets souffrant de polypes adénomateux sporadiques

Deux études incluant des sujets souffrant de polypes adénomateux sporadiques ont été menées avec le célécoxib, à savoir l'étude APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) et l'étude PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). L'étude APC a mis en évidence une augmentation dose-dépendante du critère d'évaluation composite, incluant décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (critère établi) a été observée avec l'administration du célécoxib, par rapport au placebo, pendant une durée de traitement de 3 ans. L'étude PreSAP n'a pas mis en évidence d'augmentation statistiquement significative du risque pour ce même critère composite.

Dans l'étude APC, le risque relatif, par rapport au placebo, de survenue d'un critère composite (critère établi) incluant décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral était de 3,4 (IC à 95% 1,4-8,5) avec le célécoxib 400 mg deux fois par jour, et de 2,8 (IC à 95% 1,1-7,2) avec le célécoxib 200 mg deux fois par jour. Les taux cumulés de survenue de ce critère composite sur une période de 3 ans étaient de 3,0% (20/671 sujets) et 2,5% (17/685 sujets) respectivement, contre 0,9% (6/679 sujets) pour le placebo. Les augmentations dans les deux groupes posologiques de célécoxib,

par rapport au groupe placebo, étaient principalement dues à une incidence accrue de l'infarctus du myocarde.

Dans l'étude PreSAP, le risque relatif de survenue de ce même critère composite (critère établi) était de 1,2 (IC à 95% 0,6-2,4) avec le célécoxib 400 mg une fois par jour, comparé au placebo. Les taux cumulés de survenue de ce critère composite sur une période de 3 ans étaient de 2,3% (21/933 sujets) et 1,9% (12/628 sujets) respectivement. L'incidence de l'infarctus du myocarde (établie) était de 1,0% (9/933 sujets) avec le célécoxib 400 mg une fois par jour et de 0,6% (4/628 sujets) avec le placebo.

Les données d'une troisième étude à long terme, l'étude ADAPT (l'Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), n'ont pas révélé d'augmentation significative du risque cardiovasculaire avec le célécoxib 200 mg deux fois par jour par rapport au placebo. Le risque relatif de survenue d'un critère composite similaire (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) était de 1,14 (IC à 95% 0,61-2,12) avec le célécoxib 200 mg deux fois par jour comparé au placebo. L'incidence de l'infarctus du myocarde était de 1,1% (8/717 patients) avec le célécoxib 200 mg deux fois par jour et de 1,2% (13/1070 patients) avec le placebo.

Evaluation randomisée prospective de sécurité intégrée du célécoxib versus l'ibuprofène ou le naproxène (PRECISION – Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen)

L'étude PRECISION était une étude en double aveugle portant sur la sécurité cardiovasculaire chez les

patients atteints d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde présentant une maladie cardiovasculaire ou un risque élevé de maladie cardiovasculaire comparant le célécoxib (200-400 mg par jour) au naproxène (750-1000 mg par jour) et à l'ibuprofène (1800-2400 mg par jour). Le critère d'évaluation principal, l'Antiplatelet Trialists Collaboration (APTC), était un critère composite évalué indépendamment de décès cardiovasculaire (y compris décès hémorragique), d'infarctus du myocarde non fatal ou d'accident vasculaire cérébral non fatal. L'étude a été planifiée à une puissance de 80 % en vue d'évaluer la non-infériorité. De l'ésoméprazole en ouvert (20-40 mg) a été prescrit à tous les patients pour la protection gastrique. Les patients sous aspirine à faible dose ont été autorisés à poursuivre le traitement ; à l'inclusion, près de la moitié des sujets prenait de l'aspirine. Les critères d'évaluation secondaires et tertiaires comprenaient les résultats cardiovasculaires, gastro-intestinaux et rénaux. La dose moyenne administrée était de 209 ± 37 mg/jour pour le célécoxib, de $2\ 045 \pm 246$ pour l'ibuprofène et de 852 ± 103 pour le naproxène.

En ce qui concerne le critère d'évaluation principal, le célécoxib, comparativement au naproxène ou à l'ibuprofène, répondait aux quatre critères de non-infériorité préétablis, voir tableau 2.

Les autres critères d'évaluation secondaires et tertiaires évalués indépendamment comprenaient les résultats cardiovasculaires, gastro-intestinaux et rénaux. De plus, une étude de quatre mois portant sur les effets des trois médicaments sur la pression artérielle, telle que mesurée par la surveillance ambulatoire (ABPM), a été menée.

Tableau 2. Analyse principale du critère d'évaluation composite APTC

Analyse de la population en intention de traiter (ITT, jusqu'au 30^e mois)			
	Célécoxib 100-200 mg deux fois par jour	Ibuprofène 600-800 mg trois fois par jour	Naproxène 375-500 mg deux fois par jour
N	8 072	8 040	7 969
Sujets présentant des événements	188 (2,3 %)	218 (2,7 %)	201 (2,5 %)

Comparaison par paires	Célécoxib versus naproxène	Célécoxib versus ibuprofène	Ibuprofène versus naproxène
RR (IC a 95 %)	0,93 (0,76 ; 1,13)	0,86 (0,70 ; 1,04)	1,08 (0,89 ; 1,31)
Analyse de la population en intention de traiter modifiée (ITTm, sous traitement jusqu'au 43^e mois)			
	Célécoxib 100-200 mg deux fois par jour	Ibuprofène 600-800 mg trois fois par jour	Naproxène 375-500 mg deux fois par jour
N	8 030	7 990	7 933
Sujets présentant des événements	134 (1,7 %)	155 (1,9 %)	144 (1,8 %)
Comparaison par paires	Célécoxib versus naproxène	Célécoxib versus ibuprofène	Ibuprofène versus naproxène
RR (IC a 95 %)	0,90 (0,72 ; 1,14)	0,81 (0,64 ; 1,02)	1,12 (0,889 ; 1,40)

Dans l'ensemble, les résultats étaient numériquement similaires dans les groupes célécoxib et comparateur pour les critères d'évaluation secondaires et tertiaires et, dans l'ensemble, aucun résultat inattendu n'a été observé quant à la sécurité.

Dans l'ensemble, l'étude PRÉCISION indique que le célécoxib à la dose approuvée la plus faible de 100 mg deux fois par jour n'est pas inférieur à l'ibuprofène administré à raison de 600 mg à 800 mg trois fois par jour ou au naproxène à raison de 375 mg à 500 mg deux fois par jour en ce qui concerne les effets indésirables cardiovasculaires. Les risques cardiovasculaires de la classe des AINS, y compris les coxibs, sont dose-dépendants ; par conséquent, les résultats pour le célécoxib à raison de 200 mg par jour sur le critère d'évaluation cardiovasculaire composite ne peuvent pas être extrapolés aux schémas posologiques utilisant les doses plus élevées de célécoxib.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le célécoxib est bien absorbé, et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 3 heures environ. La prise avec la nourriture (repas riche en graisses) retarde l'absorption du célécoxib d'environ 1 heure, ce qui engendre un T_{max} d'environ 4 heures et augmente la biodisponibilité.

Chez des volontaires sains adultes, l'exposition systémique totale (ASC) du célécoxib était équivalente quel que soit le mode d'administration : ingestion de la gélule intacte ou contenu de la gélule saupoudré sur de la compote de pommes. Aucun changement significatif n'a été constaté concernant les valeurs de C_{max} , T_{max} ou $T_{1/2}$ après l'administration du contenu de la gélule sur de la compote de pommes.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 97% aux concentrations plasmatiques thérapeutiques, et le produit n'est pas préférentiellement lié aux érythrocytes.

Biotransformation

Le métabolisme du célécoxib est essentiellement induit par le cytochrome P450 2C9. Trois métabolites, inactifs en tant qu'inhibiteurs de la COX-1 ou de la COX-2, ont été identifiés dans le plasma humain, à savoir un alcool primaire, l'acide carboxylique correspondant et son

glucuroconjugué.

L'activité de l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450 est réduite chez les individus présentant des polymorphismes génétiques conduisant à une diminution de l'activité enzymatique, par exemple les individus homozygotes pour le polymorphisme CYP2C9*3.

Dans une étude pharmacocinétique évaluant l'administration du célécoxib 200 mg une fois par jour à des volontaires en bonne santé, génotypés comme CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 ou CYP2C9*3/*3, la C_{max} et l'ASC₀₋₂₄ médianes du célécoxib au jour 7 étaient environ 4 fois et 7 fois plus élevées, respectivement, chez les sujets génotypés comme CYP2C9*3/*3 que pour les autres génotypes. Dans trois études distinctes à dose unique, incluant au total 5 sujets génotypés comme CYP2C9*3/*3, l'ASC₀₋₂₄ du célécoxib administré en dose unique était environ triplée par rapport aux métaboliseurs normaux. On estime que la fréquence du génotype *3/*3 homozygote est de 0,3-1,0% parmi différents groupes ethniques.

Chez les patients connus pour/suspectés d'être des métaboliseurs lents du CYP2C9 au vu de leurs antécédents/leur expérience avec d'autres substrats du CYP2C9, le célécoxib doit être administré avec prudence (voir rubrique 4.2).

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans les paramètres pharmacocinétiques du célécoxib entre les sujets âgés afro-américains et caucasiens.

La concentration plasmatique de célécoxib est augmentée d'environ 100% chez les femmes âgées (> 65 ans).

Comparés aux sujets ayant une fonction hépatique normale, les patients ayant une insuffisance hépatique légère présentaient une augmentation moyenne de 53% de la C_{max} et de 26% de l'ASC pour le célécoxib. Les valeurs correspondantes chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée étaient respectivement de 41% et 146%. Chez les patients présentant une insuffisance légère à modérée, la capacité métabolique était bien corrélée à leur taux d'albumine sérique. Le traitement devra être initié à la moitié de la dose recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (albumine sérique comprise entre 25-35 g/l). Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (albumine sérique < 25 g/l) n'ayant pas été étudiés; le célécoxib est contre-indiqué chez ce type de patients.

Il y a peu de données sur l'utilisation du célécoxib dans l'insuffisance rénale. La pharmacocinétique du célécoxib n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale, mais il est peu probable qu'elle soit modifiée de façon notable chez ces patients. En conséquence, la prudence est recommandée lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale. L'insuffisance rénale sévère constitue une contre-indication.

Élimination

Le célécoxib est principalement éliminé par métabolisation. Moins de 1% de la dose est éliminé sous forme inchangée dans les urines. La variabilité inter-sujets de l'exposition au célécoxib est d'environ un facteur 10. Aux doses thérapeutiques, le célécoxib a un profil pharmacocinétique indépendant du temps et de la dose. La demi-vie d'élimination est de 8 à 12 heures. L'état d'équilibre est atteint en moins de 5 jours de traitement.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, excepté ceux mentionnés dans les rubriques 4.4, 4.6 et 5.1 du RCP.

A des doses orales \approx 150 mg/kg/jour (environ 2 fois l'exposition humaine à 200 mg deux fois par jour, telle que mesurée par l'ASC0-24), le célécoxib entraînait une augmentation de l'incidence des malformations du septum ventriculaire, un événement rare, et des anomalies foetales comme des fusions de côtes, des fusions de sternèbres et des malformations des sternèbres chez les lapines traitées pendant toute la durée de l'organogenèse. Une augmentation dose-dépendante des hernies diaphragmatiques a été observée quand les rats femelles recevaient du célécoxib à des doses orales de \approx 30 mg/kg/jour (environ 6 fois l'exposition humaine à 200 mg deux fois par jour, telle que mesurée par l'ASC0-24) pendant toute la durée de l'organogenèse. Ces effets sont attendus suite à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Chez le rat, l'exposition au célécoxib pendant les phases précoces du développement embryonnaire a provoqué des pertes pré et post implantatoires, ainsi qu'une diminution de la survie embryonnaire/foetale.

Le célécoxib est excrété dans le lait des rates. Lors d'une étude de péri et post natalité chez le rat, une toxicité a été observée chez les petits.

Au cours d'une étude de toxicité de 2 ans, une augmentation des thromboses non surrenaliennes a été observée à des doses élevées chez le rat mâle.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Lactose monohydraté

Croscarmellose sodique

Povidone K 30

Laurylsulfate de sodium

Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Gélule 100 mg

Dioxyde de titane (E171)

Gélatine

Indigotine (E132)

Gélule 200 mg

Dioxyde de titane (E171)

Gélatine

Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/Al- ou PVC/PVdC/Al: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 90, 100, 120, 150, 160, 180 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles
Belgique

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Celecoxib EG 100 mg	
Plaquette (PVC/Al)	BE446382
Plaquette (PVC/PVdC/Al)	BE446391
Celecoxib EG 200 mg	
Plaquette (PVC/Al)	BE446400
Plaquette (PVC/PVdC/Al)	BE446417

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 9 janvier 2014
Date de dernier renouvellement: 18 mai 2018

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 07/2021
Date de mise à jour du texte: 05/2021