

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Celecoxib Krka 100 mg gélules

Celecoxib Krka 200 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 100 mg de célécoxib.

Chaque gélule contient 200 mg de célécoxib.

Excipient à effet notoire :

	100 mg gélule	200 mg gélule
lactose	24 mg	47 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

100 mg : La coiffe et le corps de chaque gélule sont de couleur blanche. Les gélules, d'une longueur de 15,4 à 16,2 mm, contiennent des granules blancs ou presque blancs.

200 mg : La coiffe et le corps de chaque gélule sont de couleur jaune brunâtre. Les gélules, d'une longueur de 18,9 à 19,7 mm, contiennent des granules blancs ou presque blancs.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Celecoxib Krka 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 du célécoxib avec la dose et la durée de traitement, ce médicament doit être prescrit à la dose journalière minimale efficace pendant la période la plus courte possible. La nécessité d'un traitement symptomatique et la réponse au traitement du patient doivent 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**

PI_Text107927 2	- Updated:	Page 2 of 21
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 deux 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 particulières

Personnes âgées

Comme chez les patients plus jeunes, le traitement doit débiter 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 personnes âgées d'un poids corporel inférieur à 50 kg (voir rubriques 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).

Insuffisance rénale

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

Population pédiatrique

Le célécoxib n'est pas indiqué chez l'enfant.

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/de leur expérience avec d'autres substrats du CYP2C9 le célécoxib doit être administré avec prudence étant donné qu'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).

Mode d'administration

Voie orale

Les gélules doivent être avalées entières avec un verre d'eau.
Celecoxib Krka peut être pris avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

PI_Text107927 2	- Updated:	Page 3 of 21
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.

Hypersensibilité connue aux sulfamides.

Ulcère peptique actif ou saignements gastro-intestinaux.

Antécédents d'asthme, de rhinite aiguë, de polypes nasaux, d'œdème de Quincke, d'urticaire ou d'autres réactions de type allergique déclenchées par la prise d'acide acétylsalicylique (aspirine) ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris des 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 potentiel au cours de la grossesse n'est pas connu mais 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 pathologie vasculaire cérébrale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets gastro-intestinaux

Des complications gastro-intestinales hautes et basses (perforations, ulcères ou saignements), dont certaines d'issue fatale, ont été observées chez des patients traités par le célécoxib. La prudence est de rigueur chez les patients les plus à risque de développer une complication gastro-intestinale avec les AINS : les personnes âgées, les patients utilisant simultanément d'autres AINS ou médicaments antiplaquettaires (tels que de l'acide acétylsalicylique) ou des glucocorticoïdes, consommant de l'alcool ou ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale tels qu'ulcère et saignements.

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 faible posologie).

Aucune différence significative en termes de tolérance gastro-intestinale entre l'association inhibiteurs sélectifs de la COX-2 et acide acétylsalicylique et l'association AINS et acide acétylsalicylique n'a 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'aspirine doit être évitée.

Effets cardiovasculaires

Une augmentation du nombre d'événements cardiovasculaires graves, principalement des infarctus du myocarde, a été observée dans une étude à long terme contrôlée par placebo chez des patients

PI_Text107927 2	- Updated:	Page 4 of 21
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 du traitement, ce médicament doit être prescrit à la dose journalière minimale efficace pendant la période la plus courte possible. Les AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, ont été associés à un risque accru 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 accru. La nécessité d'un traitement symptomatique et la réponse au traitement du patient doivent 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 antiplaquettaires, 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 doit être administré avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'insuffisance cardiaque, de dysfonctionnement 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 sont 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. Par conséquent, la tension artérielle doit être étroitement surveillée lors de l'instauration d'un traitement par le célécoxib et tout au long du traitement.

Effets hépatiques et rénaux

L'existence d'une altération de la fonction rénale ou hépatique, en particulier d'un dysfonctionnement cardiaque, est plus probable chez les personnes âgées. Par conséquent, une surveillance médicale appropriée doit être assurée.

Les AINS, y compris le célécoxib, peuvent causer 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 les plus à risque de toxicité rénale sont ceux qui souffrent d'une altération de la fonction rénale, d'insuffisance cardiaque, de dysfonctionnement 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 personnes âgées. Ces patients doivent être étroitement surveillés pendant un traitement par célécoxib.

Quelques cas de réactions hépatiques graves, notamment d'hépatite fulminante (parfois d'issue fatale),

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique (parfois d'issue fatale ou requérant une transplantation hépatique), ont été rapportées avec le célécoxib. Parmi les cas rapportant le délai d'apparition, la plupart des événements hépatiques indésirables sévères se sont développés au cours du mois suivant l'instauration du traitement par le célécoxib (voir rubrique 4.8).

Si au cours du traitement, des patients présentent une détérioration fonctionnelle des organes susmentionnés, des mesures appropriées doivent être prises et l'arrêt du traitement par le célécoxib doit être envisagé.

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 rubrique 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

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'issue fatale, notamment dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été très rarement rapportées en association avec l'utilisation de célécoxib (voir rubrique 4.8). Une éruption fixe d'origine médicamenteuse (fixed drug eruption, FDE), qui peut survenir sous une autre forme plus sévère connue sous le nom d'éruption médicamenteuse bulleuse fixe généralisée (generalised bullous fixed drug eruption, GBFDE), a également été rapportée en association avec l'utilisation de célécoxib (voir rubrique 4.8). De graves réactions d'hypersensibilité (notamment anaphylaxie, œdème 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 présentant 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 risque de survenue de ces effets semble être le plus élevé en début de traitement, l'apparition de ces effets se situant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. Le célécoxib doit être arrêté dès les premiers signes d'éruption cutanée, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Générales

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

Utilisation avec des anticoagulants oraux

Chez des patients traités conjointement par la warfarine, des hémorragies graves, dont certaines d'issue fatale, ont été rapportées. Une augmentation du temps de Quick (INR) a été rapportée avec un traitement conjoint. Par conséquent, ce paramètre doit être étroitement surveillé chez les patients prenant de la warfarine/des anticoagulants oraux de type coumarinique, particulièrement en début de traitement par célécoxib ou en cas de modification de la posologie du 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 de célécoxib et de warfarine ou d'autres anticoagulants oraux, y compris les nouveaux anticoagulants oraux (par ex. apixaban, dabigatran et rivaroxaban).

Excipients

Celecoxib Krka contiennent du lactose et du sodium.

Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en

PI_Text107927 2	- Updated:	Page 6 of 21
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

lactase ou de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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 doit être contrôlée chez les patients prenant de la warfarine ou des produits similaires, particulièrement dans les premiers jours qui suivent l'initiation ou la modification de la posologie de célécoxib, car ces patients ont un risque augmenté de complications hémorragiques. Pour cette raison, la prise d'anticoagulants oraux doit s'accompagner d'une étroite surveillance du temps de Quick et de l'INR des patients, principalement lors des premiers jours suivant l'initiation du traitement au célécoxib ou lors d'un changement de la posologie de célécoxib (voir rubrique 4.4). Des hémorragies, dont certaines d'issue fatale, associées à un allongement du temps de Quick ont été observées chez des patients, principalement des personnes âgées, recevant simultanément du célécoxib et de la warfarine.

Antihypertenseurs

Les AINS peuvent réduire les effets des antihypertenseurs, notamment des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, des diurétiques et des bêtabloquants. Comme pour les AINS, le risque d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, peut être augmenté chez certains patients dont la fonction rénale est altérée (par exemple: patients déshydratés, patients sous diurétiques ou patients âgés) lors de l'association d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et/ou de diurétiques avec des AINS, y compris le célécoxib (voir rubrique 4.4). Par conséquent, cette association doit être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients doivent être correctement hydratés et leur fonction rénale doit 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 stades I et II contrôlée par le lisinopril, l'administration de 200 mg de célécoxib deux fois par jour n'a pas produit d'augmentation cliniquement significative, comparativement au placebo, de la tension artérielle systolique ou diastolique moyenne quotidienne, déterminée par la mesure ambulatoire de la tension artérielle sur 24 heures. Chez les patients traités par 200 mg de célécoxib deux fois par jour, 48% ont été considérés comme non répondeurs au lisinopril lors de la visite clinique finale (définis comme une tension diastolique humérale > 90 mmHg ou une augmentation de la tension 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 et du tacrolimus peut se produire en cas d'administration conjointe d'AINS avec respectivement de la ciclosporine ou du tacrolimus. La fonction rénale doit 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 pas se substituer à l'acide acétylsalicylique dans le cadre de la prophylaxie 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 d'administration concomitante de d'acide acétylsalicylique à faibles doses par rapport à l'utilisation de célécoxib seul (voir rubrique 5.1).

PI_Text107927 2	- Updated:	Page 7 of 21
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Interactions pharmacocinétiques

Effets du célécoxib sur les autres médicaments

Inhibition du CYP2D6

Le célécoxib est un inhibiteur du cytochrome CYP2D6. 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 sont, par exemple, les antidépresseurs (tricycliques et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques, les antiarythmiques, etc. Il peut s'avérer nécessaire de diminuer la posologie des substrats du CYP2D6 dont la dose est adaptée pour chaque patient au début d'un traitement par le célécoxib ou de l'augmenter lors de l'arrêt du traitement par le célécoxib.

L'administration concomitante de 200 mg de célécoxib 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.

Contraceptifs oraux

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

Glibenclamide/tolbutamide

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

Méthotrexate

Chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, le célécoxib n'a pas eu 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 les sujets sains, 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'introduction ou de l'arrêt du célécoxib.

Effet 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

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 CYP2C9

Le célécoxib étant principalement métabolisé par le cytochrome CYP2C9, il doit 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 de fluconazole une fois par jour, un puissant inhibiteur du CYP2C9, a résulté en 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 ou les barbituriques peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques du célécoxib.

Kétoconazole et antiacides

On n'a pas 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 réalisées 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 nuire à la grossesse. Des données issues d'études épidémiologiques suggèrent un risque accru d'avortements spontanés après 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 fœtal 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 à l'arrêt du traitement.

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 doit être arrêté.

Allaitement

Le célécoxib est excrété dans le lait des rattees 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

PI_Text107927 2	- Updated:	Page 9 of 21
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Celecoxib Krka peut avoir une influence mineure 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 doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont cités par classe de systèmes d'organes et par fréquence dans le **Tableau 1** et correspondent aux données issues 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 traitement actif, d'une durée maximale de 12 semaines et utilisant des doses quotidiennes de célécoxib comprises entre 100 mg et 800 mg. Lors d'autres études utilisant des AINS non sélectifs comme traitement comparateur, environ 7400 patients arthrosiques ont été traités par le 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 cités au **Tableau 1**.
- Effets indésirables rapportés à des taux d'incidence supérieurs à ceux du placebo pour les sujets traités par 400 mg par jour de célécoxib dans des études à long terme de prévention des polypes d'une durée maximale de 3 ans (les essais APC (*Adenoma Prevention with Celecoxib*) et PreSAP (*Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps*) ; 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 le célécoxib (doses, durées et indications variables). Même si ces réactions ont été rapportées après la mise sur le marché, les données des études ont été consultées afin d'estimer la fréquence. Les fréquences sont basées sur une méta-analyse cumulée de regroupement des études cliniques représentant une exposition de 38.102 patients.

Le tableau suivant résume les effets indésirables du célécoxib, classés par groupes selon la terminologie MedDRA, ainsi que leur fréquence.

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Très rare ($< 1/10\ 000$)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau 1. Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques menés avec le célécoxib et pendant la surveillance après la commercialisation (termes préférentiels MedDRA)^{1,2}

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée ³
Infections et infestations		Sinusite, infection des voies respiratoires				

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

		supérieures, pharyngite, infection des voies urinaires				
Affections hématologique s et du système lymphatique			Anémie	Leucopénie, thrombopén ie	Pancytopénie ⁴	
Affections du système immunitaire		Hypersensi bilité			Choc anaphylactiqu e ⁴ , réaction anaphylactiqu e ⁴	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hyper- kaliémie			
Affections psychiatriques		Insomnie	Anxiété, dépression, fatigue	Etat confusionne l, hallucinatio ns ⁴		
Affections du système nerveux		Étourdisse ments, hypertonie, céphalées ⁴	Infarctus cérébral ¹ , paresthésie, sommolence	Ataxie, dysgueusie	Hémorragie intracrânienn e (y compris hémorragie intracrânienn e fatale) ⁴ , méningite aseptique ⁴ , épilepsie (y compris aggravation d'une épilepsie) ⁴ , agueusie ⁴ , anosmie ⁴	
Affections oculaires			Vision floue, conjonctivit e ⁴	Hémorragie oculaire ⁴	Occlusion de l'artère rétinienne ⁴ , 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	Arythmies ⁴		

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Affections vasculaires	Hypertension ¹ (y compris aggravation d'une hypertension)			Embolie pulmonaire ⁴ , bouffées congestives ⁴	Vasculite ⁴	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Rhinite, toux, dyspnée ¹	Bronchospasme ⁴	Pneumonite ⁴		
Affections gastro-intestinales		Nausées ⁴ , douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, flatulence, vomissements ¹ Dysphagie ¹	Constipation, gastrite, stomatite, inflammation gastro-intestinale (y compris aggravation d'une inflammation gastro-intestinale), éructation,	Hémorragie gastro-intestinale ⁴ , ulcère duodénal, gastrique, œsophagien, intestinal, du côlon, perforation intestinale, œsophagite, méléna, pancréatite, colite ⁴		
Affections hépatobiliaires			Anomalies de la fonction hépatique, élévation des enzymes hépatiques (y compris augmentation de l'ALAT et de l'ASAT)	Hépatite ⁴	Insuffisance hépatique ⁴ (parfois fatale ou requérant une transplantation hépatique), hépatite fulminante ⁴ (parfois fatale), nécrose hépatique ⁴ , choléstase ⁴ , hépatite choléstatique ⁴ , ictère ⁴	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée, prurit (y compris prurit généralisé)	Urticaire, ecchymoses ⁴	Cedème de Quincke ⁴ , alopecie, photosensibilité	Dermatite exfoliative ⁴ , érythème polymorphe ⁴ , syndrome de Stevens-Johnson ⁴ , nécrolyse épidermique	Éruption médicamenteuse bulleuse fixe généralisée (GBFDE), éruption fixe

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

					toxique ⁴ , réaction médicamente use avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ⁴ , pustulose exanthémateu se aiguë généralisée (AGEP) ⁴ , dermatite bulleuse ⁴	d'origine médicame nteuse (FDE)
Affections musculo- squelettiques et systémiques		Arthralgies ⁴	Contracture s musculaires (crampes des membres inférieures)		Myosite ⁴	
Affections des reins et des voies urinaires			Elévation de la créatinine sérique, élévation de l'urémie	Insuffisance rénale aiguë ⁴ , hyponatrémi e ⁴	Néphrite tubulo- interstitielle ⁴ , syndrome néphrotique ⁴ , glomérulonép hrite à lésion minime ⁴	
Affections des organes de reproduction et du sein				Troubles menstruels ⁴		Infertilité féminine (diminutio n de la fertilité chez la femme) ³
Troubles généraux et anomalies au site d'administrati on		Syndrome pseudo- grippal, œdème périphériqu e/ rétention hydrique	Œdème facial, douleur thoracique ⁴			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Lésion (lésion accidentell e)				
ASAT : aspartate aminotransférase ALAT : alanine aminotransférase ¹ Effets indésirables qui se sont produits dans des études de prévention des polypes						

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

	chez des sujets traités par célécoxib 400 mg par jour dans le cadre de 2 essais cliniques d'une durée maximale de 3 ans (les essais APC et PreSAP). Les effets indésirables cités ci-dessus pour les études de prévention des polypes sont seulement ceux qui ont été identifiés antérieurement dans le cadre de la pharmacovigilance ou qui se sont produits plus fréquemment que dans les essais réalisés sur l'arthrose.
	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 (les essais APC et PreSAP) : Fréquent: angine de poitrine, syndrome du côlon irritable, néphrolithiase, augmentation de la créatinine sanguine, hypertrophie prostatique bénigne, prise de poids. Peu fréquent : infection à Helicobacter, herpes 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, ganglions, nycturie, hémorragie vaginale, sensibilité mammaire, fracture des membres inférieurs, augmentation du sodium sanguin.
	³ Comme les femmes qui envisagent de devenir enceinte sont exclues de toutes les études, la consultation de la base de données des études pour déterminer la fréquence de cet effet indésirable n'était pas fiable.
	⁴ Les fréquences sont basées sur une méta-analyse cumulée dont le regroupement des études cliniques représente une exposition de 38.102 patients.

Dans les données finales (adjudiquées) des essais APC et PreSAP relatives aux patients traités par 400 mg par jour de célécoxib pendant une durée maximale de 3 ans (données cumulées des deux essais ; voir rubrique 5.1 pour les résultats des essais individuels), le surcroît d'infarctus du myocarde par rapport au placebo était de 7,6 événements pour 1000 patients (peu fréquent) et il n'y avait pas de surcroît d'accident vasculaire cérébral (types non 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 le système de déclaration:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Il n'existe aucune expérience clinique de surdosage. Des doses uniques jusqu'à 1200 mg et des doses répétées jusqu'à 1200 mg deux fois par jour ont été administrées pendant neuf jours à des sujets sains sans provoquer d'effets indésirables cliniquement significatifs.

Traitement

En cas de suspicion de surdosage, une prise en charge médicale adaptée est nécessaire, par exemple évacuation du contenu gastrique, surveillance clinique et, si nécessaire, instauration d'un traitement symptomatique. Il est peu probable que la dialyse constitue une méthode efficace d'élimination du médicament en raison de sa forte liaison aux protéines.

PI_Text107927 2	- Updated:	Page 14 of 21
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires, antirhumatismaux, non stéroïdiens, coxibs, code ATC : M01AH01.

Mécanisme d'action

Le célécoxib est un inhibiteur oral sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) aux doses utilisées en clinique (200 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 sains.

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 pro-inflammatoires et est considérée comme étant le principal responsable de la synthèse des médiateurs prostanoides 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, et 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'être humain 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, possiblement 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 (par exemple thiazides, furosémide) mais il diffère des sulfamides arylaminiques (par exemple 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 sains et dans des études à faible effectif, à des doses multiples de 600 mg deux fois par jour (équivalent au triple de la plus forte posologie recommandée), le célécoxib n'a eu aucun effet sur l'agrégation plaquettaire ni sur le temps de saignement comparativement au placebo.

Efficacité et sécurité cliniques

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 pendant jusqu'à 12 semaines dans le traitement de l'inflammation et de la douleur lors d'arthrose du genou et de la hanche chez environ 4200 patients dans le cadre d'essais contrôlés versus placebo et comparateur actif. Il a également été évalué pendant jusqu'à 24 semaines dans le traitement de l'inflammation et de la douleur lors de polyarthrite rhumatoïde chez environ 2100 patients dans le cadre d'essais contrôlés versus placebo et comparateur actif. Le célécoxib, à des doses journalières de 200 à 400 mg, a soulagé la douleur dans les 24 heures suivant l'administration. Le célécoxib a été évalué pendant jusqu'à 12 semaines dans le traitement symptomatique de la spondylarthrite ankylosante chez 896 patients lors d'essais contrôlés versus placebo et comparateur actif. Au cours de ces études, le 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

PI_Text107927 2	- Updated:	Page 15 of 21
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

significative de la douleur, de l'activité globale de la maladie et du statut fonctionnel dans la spondylarthrite ankylosante.

Cinq essais contrôlés randomisés en double aveugle, comprenant une endoscopie de la partie haute du tractus gastro-intestinal, ont été menés (doses de célécoxib de 50 à 400 mg 2 fois par jour) chez environ 4500 patients ne présentant pas d'ulcération initiale. Lors d'études de douze semaines avec endoscopie, le célécoxib (100 à 800 mg par jour) a été 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 par 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 détectée par 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 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 par jour), essentiellement en prévention cardiovasculaire. Pour le critère d'évaluation principal d'ulcères compliqués (définis comme une hémorragie, une perforation ou une occlusion gastro-intestinales), le célécoxib n'était pas significativement différent de l'ibuprofène ou du diclofénac individuellement. Il n'y avait pas non plus de différence statistiquement significative dans le groupe des AINS combinés en ce qui concerne les ulcères compliqués (risque relatif 0,77; IC 95 % 0,41 – 1,46; valeurs basées sur toute la durée de l'étude). Au niveau du critère d'évaluation combiné d'ulcères compliqués et symptomatiques, l'incidence était significativement moindre dans le groupe célécoxib comparé au groupe AINS (risque relatif 0,66; IC 95% 0,45 – 0,97), mais pas entre le célécoxib et le 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 de baisse cliniquement significative de l'hémoglobine (> 2 g/dl) confirmée par des dosages répétés était significativement moindre chez les patients recevant le célécoxib par rapport au groupe AINS (risque relatif 0,29 ; IC 95% 0,17 – 0,48). L'incidence significativement moindre de cet événement sous célécoxib s'est maintenue avec ou sans utilisation d'acide acétylsalicylique.

Dans une étude prospective de sécurité randomisée de 24 semaines portant sur des patients âgés de 60 ans ou plus ou ayant des antécédents d'ulcères gastroduodénaux [exception faite des utilisateurs d'acide acétylsalicylique (ASA)], les pourcentages de patients présentant une diminution de l'hémoglobine (≥ 2 g/dl) et/ou de l'hématocrite ($\geq 10\%$) d'origine gastro-intestinale définie ou présumée étaient moindres parmi les patients traités par 200 mg de célécoxib deux fois par jour ($n = 2238$) que parmi ceux traités par 75 mg de diclofénac à libération prolongée deux fois par jour et 20 mg d'oméprazole une fois par jour ($n=2246$) (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 perforation, occlusion ou hémorragie étaient très faibles, sans aucune différence entre les groupes de traitement (4 à 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 conduites avec le célécoxib, à savoir l'essai APC et l'essai PreSAP. Dans l'essai APC, on a observé une augmentation

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

dose-dépendante du critère d'évaluation composite incluant décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral (critère adjudiqué) lors d'administration de célécoxib pendant 3 ans comparativement au placebo. L'essai PreSAP n'a pas mis en évidence d'augmentation statistiquement significative du risque pour ce même critère composite.

Dans l'essai APC, le risque relatif de survenue d'un critère composite (critère adjudiqué) incluant décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral était de 3,4 (IC 95% 1,4 – 8,5) avec le célécoxib 400 mg deux fois par jour et de 2,8 (IC 95% 1,1 – 7,2) avec le célécoxib 200 mg deux fois par jour comparativement au placebo. 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 de dose célécoxib par rapport au groupe placebo étaient principalement dues à une incidence accrue de l'infarctus du myocarde.

Dans l'essai PreSAP, le risque relatif de survenue de ce même critère composite (critère adjudiqué) était de 1,2 (IC 95% 0,6 – 2,4) avec le célécoxib 400 mg une fois par jour comparativement 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 d'infarctus du myocarde (adjudiquée) 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, ADAPT (*Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial*), n'ont pas révélé de risque cardiovasculaire significativement accru avec le célécoxib 200 mg deux fois par jour comparativement 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 95% 0,61 – 2,12) avec 200 mg de célécoxib deux fois par jour comparativement au placebo. L'incidence de l'infarctus du myocarde était de 1,1% (8/717 patients) avec 200 mg célécoxib 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)

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 acide acétylsalicylique à faible dose ont été autorisés à poursuivre le traitement ; à l'inclusion, près de la moitié des sujets prenait de l'acide acétylsalicylique. 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

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 30e mois)			
	Celecoxib 100-200 mg deux fois par jour	Ibuprofen 600-800 mg trois fois par jour	Naproxen 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	Celecoxib vs. naproxen	Celecoxib vs. ibuprofen	Ibuprofen vs. naproxen
RR (IC à 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 43e mois)			
	Celecoxib 100-200 mg deux fois par jour	Ibuprofen 600-800 mg trois fois par jour	Naproxen 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	Celecoxib vs. naproxen	Celecoxib vs. ibuprofen	Ibuprofen vs. naproxen
RR (IC à 95%)	0,90 (0,72, 1,14)	0,81 (0,64, 1,02)	1,12 (0,889, 1,40)

RR : rapport de risque

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 d'environ 20%.

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. Aucune modification significative des valeurs de C_{max} , T_{max} ou $T_{1/2}$ n'a été constatée après 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

PI_Text107927 2	- Updated:	Page 18 of 21
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

thérapeutiques et le produit n'est pas préférentiellement lié aux érythrocytes.

Biotransformation

Le métabolisme du célécoxib est essentiellement médié par le cytochrome P450 2C9. Trois métabolites, inactifs comme 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 du cytochrome P450 2C9 est réduite chez les individus présentant des polymorphismes génétiques qui entraînent une diminution de l'activité enzymatique, par exemple ceux homozygotes pour le polymorphisme CYP2C9*3.

Dans une étude pharmacocinétique du célécoxib 200 mg administré une fois par jour à des volontaires sains de génotypes 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 de génotype CYP2C9*3/*3 que pour les autres génotypes. Dans trois études à dose unique distinctes, incluant au total 5 sujets de génotype CYP2C9*3/*3, l'ASC₀₋₂₄ du célécoxib administré en dose unique était augmentée d'un facteur 3 environ par rapport aux métaboliseurs normaux. On estime que la fréquence du génotype homozygote *3/*3 est de 0,3 à 1,0% parmi les différents groupes ethniques.

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

On n'a pas observé de différences cliniquement significatives des paramètres pharmacocinétiques du célécoxib entre des personnes âgées d'origine afro-américaine et caucasienne.

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

Elimination

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.

Insuffisance rénale

Il y a peu de données sur l'utilisation du célécoxib lors d'insuffisance rénale. La pharmacocinétique du célécoxib n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale mais ne devrait pas être 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.

Insuffisance hépatique

Comparés à des sujets ayant une fonction hépatique normale, les patients avec une insuffisance hépatique légère présentaient une augmentation moyenne de 53% de la C_{max} et de 26% de l'ASC du célécoxib. Les valeurs correspondantes chez les patients avec 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 doit être initié à la moitié de la dose recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (albumine sérique comprise entre 25 et 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.

PI_Text107927 2	- Updated:	Page 19 of 21
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

chez ce groupe de patients.

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 ≥ 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 de malformations du septum ventriculaire, un événement rare, et d'anomalies fœtales comme des fusions de côtes, des fusions de sternèbres et des malformations des sternèbres chez des lapins traités pendant toute la durée de l'organogenèse. Une augmentation dose-dépendante des hernies diaphragmatiques a été observée lorsque des ratte femelles recevaient du célécoxib à des doses orales ≥ 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 et fœtale.

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gélules à 100 mg

Contenu de la gélule :

lactose monohydraté

povidone K30

croscarmellose sodique

laurylsulfate de sodium

stéarate de magnésium (E470b)

Enveloppe de la gélule :

gélatine

dioxyde de titane (E171)

Gélules à 200 mg

Contenu de la gélule :

lactose monohydraté

povidone K30

croscarmellose sodique

laurylsulfate de sodium

stéarate de magnésium (E470b)

Enveloppe de la gélule :

gélatine

dioxyde de titane (E171)

PI_Text107927 2	- Updated:	Page 20 of 21
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Celecoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Celecoxib Krka 100 mg et 200 mg gélules :

Plaquettes en PVC/aluminium : boîtes de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 et 100 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 MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Celecoxib Krka 100 mg gélules BE445584

Celecoxib Krka 200 mg gélules BE445593

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

Date de première autorisation : 7/11/2013

Date de dernier renouvellement : 24/05/2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 04/2026

Date d'approbation: 04/2026