

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Celecoxib AB 100 mg gélules

Celecoxib AB 200 mg gélules

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Celecoxib AB 100 mg gélules

Chaque gélule contient 100 mg de célécoxib.

Excipient à effet notoire : contient 20,33 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Celecoxib AB 200 mg gélules

Chaque gélule contient 200 mg de célécoxib.

Excipient à effet notoire : contient 40,66 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Celecoxib AB 100 mg gélules

Gélule de taille « 4 » en gélatine, à coiffe blanche/corps blanc, remplie d'une poudre granuleuse blanche à blanc cassé, portant les mentions « Y » sur la coiffe et « 100 » sur le corps imprimées à l'encre bleue.

Celecoxib AB 200 mg gélules

Gélule de taille « 2 » en gélatine, à coiffe blanche/corps blanc, remplie d'une poudre granuleuse blanche à blanc cassé, portant les mentions « Y » sur la coiffe et « 200 » sur le corps imprimées à l'encre or.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Celecoxib AB est indiqué chez les adultes pour le soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et de la spondylarthrite ankylosante (SA).

La décision de prescrire un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) doit se prendre après une évaluation de l'ensemble des risques propres à chaque patient (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

## **Posologie**

Etant donné que les risques cardiovasculaires du célécoxib peuvent augmenter avec la dose et la durée du traitement, utiliser la dose quotidienne efficace la plus faible possible, pendant la durée la plus courte possible. Réévaluer périodiquement la nécessité du traitement symptomatique et la réponse thérapeutique du patient, en particulier chez les patients atteints d'arthrose (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.8 et 5.1).

### **Arthrose**

La dose quotidienne habituelle recommandée est de 200 mg, en une ou deux prises. Chez certains patients, le soulagement des symptômes est insuffisant et une augmentation de la dose à 200 mg deux fois par jour peut augmenter l'efficacité du traitement. En l'absence d'une amélioration des bénéfices thérapeutiques après deux semaines, envisager d'autres options thérapeutiques.

### **Polyarthrite rhumatoïde**

La dose quotidienne initiale recommandée est de 200 mg, à répartir en deux prises distinctes. Si nécessaire, la dose peut ensuite être augmentée à 200 mg deux fois par jour. En l'absence d'une amélioration des bénéfices thérapeutiques après deux semaines, envisager d'autres options thérapeutiques.

### **Spondylarthrite ankylosante**

La dose quotidienne recommandée est de 200 mg, en une ou deux prises. Chez quelques patients, le soulagement des symptômes est insuffisant et une augmentation de la dose à 400 mg en une ou deux prises par jour peut augmenter l'efficacité du traitement. En l'absence d'une amélioration des bénéfices thérapeutiques après deux semaines, envisager d'autres options thérapeutiques.

La dose quotidienne maximale recommandée est de 400 mg dans toutes les indications.

## **Populations particulières**

### **Patients âgés**

Comme chez les adultes plus jeunes, débiter le traitement à la posologie de 200 mg par jour. Si nécessaire, la dose peut ensuite être augmentée à 200 mg deux fois par jour. Une prudence particulière est de rigueur chez les patients âgés pesant moins de 50 kg (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### **Insuffisance hépatique**

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée établie avec des taux sériques d'albumine compris entre 25 et 35 g/l, débiter le traitement à la moitié de la dose recommandée. Chez ces patients, l'expérience se limite aux sujets cirrhotiques (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

### **Insuffisance rénale**

L'expérience acquise avec le célécoxib est limitée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée. Ceux-ci doivent donc être traités avec prudence (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

### **Métaboliseurs lents pour le CYP2C9**

Si l'on sait ou suspecte que le patient est un métaboliseur lent pour le CYP2C9 en raison de son génotype ou de ses antécédents/son expérience antérieure avec d'autres substrats du CYP2C9, administrer le célécoxib avec prudence car le risque d'effets indésirables dose-dépendants augmente. Envisager une réduction de moitié de la dose recommandée la plus faible (voir rubrique 5.2).

### **Population pédiatrique**

L'utilisation de célécoxib n'est pas indiquée chez les enfants.

### **Mode d'administration**

Usage oral

Celecoxib AB peut se prendre avec ou sans nourriture. Pour les patients ayant des difficultés à avaler les gélules, le contenu d'une gélule de célécoxib peut être mélangé à de la compote de pommes, de la bouillie de riz, du yaourt ou de la banane écrasée. Pour cela, vider soigneusement tout le contenu de la gélule dans une cuillère à café de compote de pommes, de bouillie de riz, de yaourt ou de banane écrasée, froid ou à température ambiante, et avaler immédiatement le tout avec 240 ml d'eau.

### **4.3 Contre-indications**

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

Hypersensibilité connue aux sulfamides.

Ulcère gastroduodéal évolutif ou hémorragie gastro-intestinale (GI).

Antécédents d'asthme, de rhinite aiguë, de polypes nasaux, d'œdème angioneurotique, d'urticaire ou d'autres réactions de type allergique après la prise d'acide acétylsalicylique (aspirine) ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris des inhibiteurs de la COX-2 (cyclo-oxygénase-2).

En cas de grossesse et chez les femmes en âge de procréer, sauf en cas d'utilisation d'une contraception efficace (voir rubrique 4.6). Dans les deux espèces animales étudiées, le célécoxib a induit des malformations (voir rubriques 4.6 et 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu, mais ne peut être exclu.

Allaitement (voir rubriques 4.6 et 5.3).

Dysfonction hépatique sévère (taux sériques d'albumine < 25 g/l ou score de Child-Pugh > 10).

Clairance de la créatinine estimée < 30 ml/min.

Maladie intestinale inflammatoire.

Insuffisance cardiaque congestive (classes NYHA II-IV).

Cardiopathie ischémique établie, artériopathie périphérique et/ou maladie vasculaire cérébrale.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Effets gastro-intestinaux (GI)

Des complications gastro-intestinales hautes et inférieures (perforations, ulcères ou hémorragies [PUH]), dont certaines se sont avérées fatales, sont survenues chez des patients traités par célécoxib. Il est conseillé d'être prudent chez les sujets les plus à risque de développer une complication gastro-intestinale avec les AINS : les personnes âgées, les patients utilisant simultanément un autre 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 telle qu'une ulcération ou une hémorragie GI.

Le risque d'effets indésirables du célécoxib augmente encore (ulcération gastro-intestinale ou autres complications gastro-intestinales) en cas de prise concomitante de célécoxib avec de l'acide acétylsalicylique (même à faibles doses).

Aucune différence significative de la sécurité GI n'a été démontrée entre l'association d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2 et d'acide acétylsalicylique et celle d'AINS et d'acide acétylsalicylique au cours d'études cliniques à long terme (voir rubrique 5.1).

#### Utilisation concomitante d'AINS

Eviter l'utilisation concomitante de célécoxib et d'un AINS autre que l'aspirine.

#### Effets cardiovasculaires

Au cours d'une étude à long terme contrôlée par placebo, un nombre plus élevé d'incidents cardiovasculaires sévères, principalement des infarctus du myocarde, a été observé chez les patients porteurs de polypes adénomateux sporadiques traités par célécoxib à des doses de 200 mg deux fois par jour et 400 mg deux fois par jour, par comparaison aux patients recevant le placebo (voir rubrique 5.1).

Etant donné que les risques cardiovasculaires du célécoxib peuvent augmenter avec la dose et la durée de l'exposition, utiliser la dose quotidienne efficace la plus faible possible pendant la durée 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 déterminée, pas plus que la durée exacte de la thérapie associée à un risque accru. Réévaluer périodiquement la nécessité du traitement symptomatique et la réponse thérapeutique du patient, 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'incidents cardiovasculaires (p. ex. hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) ne doivent être traités par célécoxib qu'après une évaluation attentive (voir rubrique 5.1).

Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ne peuvent pas se substituer à l'acide acétylsalicylique pour la prophylaxie des maladies cardiovasculaires thromboemboliques car ils n'exercent aucun effet antiplaquettaire. Les traitements antiagrégants ne doivent donc pas être interrompus (voir rubrique 5.1).

#### Rétention hydrique et œdème

Comme c'est le cas avec d'autres médicaments connus pour inhiber la synthèse des prostaglandines, une rétention hydrique et un œdème ont été observés chez des patients prenant du célécoxib. Le célécoxib doit donc s'utiliser avec prudence en cas d'antécédents d'insuffisance cardiaque, de dysfonction ventriculaire gauche ou d'hypertension ainsi qu'en présence d'un œdème de toute autre origine, car l'inhibition des prostaglandines peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et une rétention hydrique. La prudence est également de rigueur chez les patients prenant des diurétiques ou présentant un risque d'hypovolémie.

#### Hypertension

Comme c'est le cas avec tous les AINS, le célécoxib peut provoquer l'apparition d'une hypertension ou aggraver une hypertension préexistante, ce qui peut contribuer dans les deux cas à augmenter l'incidence des événements cardiovasculaires. La tension artérielle doit donc faire l'objet d'une surveillance étroite au cours de l'instauration du traitement par célécoxib et pendant toute la durée du traitement.

### Effets hépatiques et rénaux

La survenue d'une altération de la fonction rénale ou hépatique et particulièrement d'une dysfonction cardiaque est plus probable chez les patients âgés, ce qui nécessite donc le maintien d'une surveillance médicale adéquate.

Les AINS, y compris le célécoxib, peuvent provoquer une toxicité rénale. Des études cliniques réalisées avec le célécoxib ont révélé des effets rénaux similaires à ceux observés avec les AINS comparateurs. Les patients présentant le risque le plus élevé de toxicité rénale sont ceux qui présentent une altération de la fonction rénale, une insuffisance cardiaque ou une dysfonction hépatique, ceux qui prennent des diurétiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ainsi que les personnes âgées (voir rubrique 4.5). Surveiller étroitement ces patients pendant le traitement par célécoxib.

Quelques cas de réactions hépatiques sévères, incluant une hépatite fulminante (parfois d'issue fatale), une nécrose hépatique et une insuffisance hépatique (parfois d'issue fatale ou nécessitant une transplantation hépatique), ont été observés sous célécoxib. Parmi les cas signalant le délai d'apparition de ces réactions, la plupart des effets indésirables hépatiques sévères sont apparus au cours du premier mois de traitement par célécoxib (voir rubrique 4.8).

Si les patients présentent l'une des détériorations fonctionnelles décrites ci-dessus pendant le traitement, prendre les mesures adéquates et envisager l'interruption de l'administration de célécoxib.

### Inhibition du CYP2D6

Le célécoxib inhibe le CYP2D6. Même s'il n'est pas un inhibiteur puissant de cette enzyme, il peut s'avérer nécessaire de diminuer la dose des médicaments métabolisés par le CYP2D6 de manière individuelle (voir rubrique 4.5).

### Métaboliseurs lents pour le CYP2C9

Traiter avec prudence les patients connus comme étant des métaboliseurs lents pour le CYP2C9 (voir rubrique 5.2).

### Réactions cutanées et réactions d'hypersensibilité systémique

Des réactions cutanées sévères, parfois d'issue fatale et incluant une dermatite exfoliative, un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique, ont été très rarement rapportées en cas d'utilisation de célécoxib (voir rubrique 4.8). Le risque de survenue de ces réactions semble le plus élevé au début du traitement : la majorité des cas se produisent pendant le premier mois de traitement. Des réactions sévères d'hypersensibilité (notamment anaphylaxie, angio-œdème et syndrome DRESS (éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, ou syndrome d'hypersensibilité)) ont été signalées chez des patients traités par célécoxib (voir rubrique 4.8). Les personnes ayant des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à tout autre médicament peuvent présenter un risque plus élevé de réactions cutanées sévères ou de réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 4.3). Arrêter le traitement par célécoxib dès les premiers signes d'éruption cutanée, de lésions muqueuses ou de toute autre manifestation d'hypersensibilité.

### État général

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

### Utilisation avec les anticoagulants oraux

Chez des patients recevant un traitement concomitant par warfarine, des incidents hémorragiques sévères, dont certains d'issue fatale, ont été signalés. Une augmentation du taux de prothrombine

(INR) a été mentionnée en cas de traitement concomitant. Ce paramètre doit donc faire l'objet d'une surveillance étroite chez les patients recevant un traitement par warfarine/anticoagulants oraux de type coumarinique, en particulier lorsqu'on instaure le traitement par célécoxib ou lorsqu'on modifie la dose de célécoxib (voir rubrique 4.5). L'utilisation concomitante d'anticoagulants et d'AINS peut augmenter le risque d'hémorragie. La prudence est de rigueur en cas d'association avec la warfarine et d'autres anticoagulants oraux, y compris les anticoagulants de nouvelle génération (p. ex. apixaban, dabigatran et rivaroxaban).

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

#### Sodium

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

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

### Interactions pharmacodynamiques

#### Anticoagulants

Surveiller l'activité anticoagulante, en particulier durant les premiers jours suivant le début de la thérapie ou une modification de la dose de célécoxib chez les patients déjà traités par warfarine ou un autre anticoagulant car ils présentent un risque accru de complications hémorragiques. Les personnes recevant des anticoagulants oraux doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite du temps de prothrombine INR, en particulier durant les premiers jours suivant le début du traitement par célécoxib ou une modification de la dose de célécoxib (voir rubrique 4.4). Des incidents hémorragiques associés à une augmentation du temps de prothrombine ont été signalés, principalement chez des patients âgés, chez des patients recevant un traitement concomitant par célécoxib et warfarine ; certains cas se sont avérés fatals.

#### Antihypertenseurs

Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs, notamment des IECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, des diurétiques et des bêtabloquants. Comme c'est le cas pour les AINS, le risque d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, peut augmenter chez certains patients ayant une altération de la fonction rénale (p. ex. patients déshydratés, patients sous diurétiques ou patients âgés) en cas d'association d'IECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et/ou des diurétiques, avec des AINS, y compris le célécoxib (voir rubrique 4.4). Cette association doit donc s'administrer avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Assurer une hydratation adéquate des patients et envisager une surveillance de la fonction rénale après l'instauration du traitement concomitant, puis d'une manière périodique.

Au cours d'une étude clinique de 28 jours réalisée chez des patients atteints d'hypertension de grade I et II maîtrisée par lisinopril, l'administration de 200 mg de célécoxib deux fois par jour n'a induit aucune augmentation cliniquement significative par comparaison au placebo de la tension artérielle systolique ou diastolique quotidienne moyenne, déterminée par une mesure ambulatoire de la tension artérielle sur 24 heures. Parmi les patients traités par 200 mg de célécoxib deux fois par jour, 48 % étaient considérés comme ne répondant pas au traitement par lisinopril au cours de la visite clinique finale (l'absence de réponse étant définie par une tension artérielle diastolique humérale > 90 mmHg ou une augmentation de la tension artérielle diastolique humérale > 10 % par rapport à la

valeur initiale), contre 27 % des patients traités par le placebo ; cette différence était statistiquement significative.

#### Ciclosporine et tacrolimus

L'administration concomitante d'AINS avec de la ciclosporine ou du tacrolimus peut augmenter l'effet néphrotoxique de la ciclosporine et du tacrolimus. Surveiller la fonction rénale lorsqu'on associe le célécoxib avec l'un de ces médicaments.

#### Acide acétylsalicylique

Le célécoxib peut être associé une faible dose d'acide acétylsalicylique mais il ne peut pas le remplacer dans le cadre d'une prophylaxie cardiovasculaire. Au cours des études soumises, et comme c'est le cas avec d'autres AINS, un risque accru d'ulcération gastro-intestinale ou d'autres complications gastro-intestinales a été observé en cas d'administration concomitante de faibles doses d'acide acétylsalicylique, par rapport à l'utilisation de célécoxib seul (voir rubrique 5.1).

#### Interactions pharmacocinétiques

##### Effets du célécoxib sur d'autres médicaments

###### *Inhibition du CYP2D6*

Le célécoxib est un inhibiteur du CYP2D6. En cas d'utilisation concomitante de célécoxib, les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont des substrats de cette enzyme peuvent augmenter. Les médicaments métabolisés par le CYP2D6 sont, par exemple, des antidépresseurs (tricycliques et ISRS), des neuroleptiques, des antiarythmiques, etc. Il peut s'avérer nécessaire de diminuer la dose des substrats du CYP2D6 de manière individuelle lorsqu'on instaure le traitement par célécoxib ou de l'augmenter lorsqu'on arrête le traitement par célécoxib.

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

###### *Inhibition du CYP2C19*

Des études *in vitro* ont révélé que le célécoxib peut inhiber dans une certaine mesure le métabolisme catalysé par le CYP2C19. On ignore l'importance clinique de cette observation *in vitro*. 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'exerçait aucun effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique (clairance plasmatique ou rénale) du méthotrexate (aux doses utilisées en rhumatologie). Envisager néanmoins une surveillance adéquate de la toxicité du méthotrexate en cas d'association de ces deux médicaments.

###### *Lithium*

Chez des sujets sains, l'administration concomitante de 200 mg de célécoxib deux fois par jour avec 450 mg de lithium deux fois par jour a induit une augmentation moyenne de la  $C_{max}$  et de l'aire sous la courbe (ASC) du lithium de respectivement 16 % et 18 %. Les patients traités par lithium doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'on instaure ou arrête le traitement par célécoxib.

###### *Contraceptifs oraux*

Au cours d'une étude d'interactions, le célécoxib n'exerçait aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (1 mg de noréthistérone/ 35 microgrammes d'éthinylestradiol).

#### *Glibenclamide/tolbutamide*

Le célécoxib ne modifie pas la pharmacocinétique du tolbutamide (substrat du CYP2C9), ni celle du glibenclamide d'une manière cliniquement significative.

#### Effets d'autres médicaments sur le célécoxib

##### *Métaboliseurs lents pour le CYP2C9*

Chez les individus qui sont des métaboliseurs lents pour le CYP2C9 et qui présentent une exposition systémique plus élevée au célécoxib, un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP2C9 (p. ex. fluconazole) pourrait encore augmenter l'exposition au célécoxib. Eviter ces associations chez les patients connus comme étant des métaboliseurs lents pour le CYP2C9 (voir rubriques 4.2 et 5.2).

##### *Inhibiteurs et inducteurs du CYP2C9*

Etant donné que le célécoxib est principalement métabolisé par le CYP2C9, diminuer de moitié la dose recommandée chez les patients traités par fluconazole. L'utilisation concomitante d'une dose unique de 200 mg de célécoxib et de 200 mg de fluconazole, inhibiteur puissant du CYP2C9, une fois par jour, a induit une augmentation moyenne de la  $C_{max}$  et de l'ASC du célécoxib de respectivement 60 % et 130 %. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP2C9 tels que la rifampicine, la carbamazépine et les barbituriques peut induire une réduction des concentrations plasmatiques du célécoxib.

##### *Kétoconazole et antiacides*

Le kétoconazole ou les antiacides ne modifient pas la pharmacocinétique du célécoxib.

##### 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 (rat et lapin) ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, incluant des malformations (voir rubriques 4.3 et 5.3). L'inhibition de la synthèse des prostaglandines pourrait avoir un effet délétère sur 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. Le risque potentiel en clinique n'est pas connu, mais ne peut être exclu. Comme c'est le cas avec d'autres médicaments inhibant la synthèse des prostaglandines, le célécoxib peut causer une inertie utérine et une fermeture prématurée du canal artériel pendant le dernier trimestre de la grossesse.

Au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse, les AINS, y compris le célécoxib, peuvent entraîner une dysfonction rénale fœtale pouvant entraîner une réduction du volume du liquide amniotique ou de l'oligohydramnios dans les cas graves. De tels effets peuvent survenir peu de temps après le début du traitement et sont généralement réversibles.

Le célécoxib est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer (voir rubriques 4.3 et 4.4). Si une femme tombe enceinte pendant le traitement, arrêter le traitement par célécoxib.

### Allaitement

Chez les rates, le célécoxib est excrété dans le lait maternel à des concentrations similaires à celles présentes dans le plasma. L'administration de célécoxib à un nombre limité de femmes allaitantes a mis en évidence un passage de très faibles quantités de célécoxib dans le lait maternel. Les femmes traitées par célécoxib ne doivent pas allaiter.

### Fertilité

En raison du mécanisme d'action, l'utilisation d'AINS, y compris de célécoxib, peut retarder ou empêcher la rupture des follicules ovariens, ce qui a été 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 présentant des étourdissements, des vertiges ou une somnolence pendant la prise de célécoxib doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont mentionnés par classe de systèmes d'organes et par fréquence dans le **Tableau 1**, qui reflète les données issues des sources suivantes :

- Effets indésirables rapportés chez des patients souffrant d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde à des taux d'incidence supérieurs à 0,01 %, ainsi qu'à ceux signalés sous placebo au cours de 12 études cliniques contrôlées par placebo et/ou produit actif, d'une durée maximale de 12 semaines et à des doses quotidiennes de célécoxib allant de 100 mg à 800 mg. Au cours d'études additionnelles utilisant des AINS non sélectifs en tant que comparateurs, environ 7 400 patients atteints d'arthrose ont été traités par célécoxib à des doses quotidiennes allant jusqu'à 800 mg, dont environ 2 300 ont été traités pendant au moins 1 an. Les effets indésirables observés sous célécoxib au cours de ces études additionnelles concordaient avec ceux observés chez les patients atteints d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde mentionnés dans le **Tableau 1**.
- Effets indésirables rapportés à des taux d'incidence supérieurs à ceux signalés sous placebo chez des sujets traités par 400 mg de célécoxib par jour au cours d'études à long terme de prévention des polypes d'une durée maximale de 3 ans (études APC (*Adenoma Prevention with Celecoxib*, prévention des adénomes avec le célécoxib) et PreSAP (*Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps*, prévention des polypes colorectaux adénomateux sporadiques) ; voir rubrique 5.1 Sécurité cardiovasculaire – Études à long terme incluant des patients atteints de polypes adénomateux sporadiques).
- Effets indésirables rapportés spontanément dans le cadre de la pharmacovigilance après la commercialisation du médicament pendant une période durant laquelle on estime que plus de 70 millions de patients ont été traités par célécoxib (différentes doses, durées et indications). Même si ces réactions ont été rapportées après la commercialisation du médicament, les données des études ont été consultées pour en estimer la fréquence. Les fréquences se basent sur une méta-analyse cumulative dont le regroupement des études cliniques représente l'exposition de 38 102 patients.

**Tableau 1. Effets indésirables rapportés au cours des études cliniques réalisées avec le célécoxib et dans le cadre de la pharmacovigilance (termes préférentiels MedDRA) <sup>1,2</sup>**

Fréquence des effets indésirables					
Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000,	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne

		< 1/100)			peut être estimé à partir 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	Pancytopenie <sup>4</sup>	
Affections du système immunitaire					
	Hypersensibilité			Choc anaphylactique <sup>4</sup> , réaction anaphylactique <sup>4</sup>	
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
		Hyperkaliémie			
Affections psychiatriques					
	Insomnie	Anxiété, dépression, fatigue	État confusionnel, hallucinations <sup>4</sup>		
Affections du système nerveux					
	Etourdissements, hypertonie, céphalées <sup>4</sup>	Infarctus cérébral <sup>1</sup> , paresthésies, somnolence	Ataxie, dysgueusie	Hémorragie intracrânienne (y compris hémorragie intracrânienne fatale <sup>4</sup> ), méningite aseptique <sup>4</sup> , épilepsie (y compris aggravation d'une épilepsie <sup>4</sup> ), agueusie <sup>4</sup> , anosmie <sup>4</sup>	
Affections oculaires					
		Vision floue, conjonctivite <sup>4</sup>	Hémorragie oculaire <sup>4</sup>	Occlusion de l'artère rétinienne <sup>4</sup> , occlusion de la veine rétinienne <sup>4</sup>	
Affections de l'oreille et du labyrinthe					
		Acouphènes, hypoacousie <sup>1</sup>			
Affections cardiaques					
	Infarctus du myocarde <sup>1</sup>	Insuffisance cardiaque, palpitations, tachycardie	Arythmies <sup>4</sup>		
Affections vasculaires					
Hypertension <sup>1</sup> (y compris une aggravation de l'hypertension)			Embolie pulmonaire <sup>4</sup> , bouffées vasomotrices <sup>4</sup>	Vascularite <sup>4</sup>	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					
	Rhinite, toux, dyspnée <sup>1</sup>	Bronchospasme <sup>4</sup>	Pneumopathie <sup>4</sup>		
Affections gastro-intestinales					
	Nausées <sup>4</sup> , douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, flatulence, vomissements <sup>1</sup> , dysphagie <sup>1</sup>	Constipation, gastrite, stomatite, inflammation gastro-intestinale (y compris	Hémorragie gastro-intestinale <sup>4</sup> , ulcère duodéal, ulcère gastrique, ulcère œsophagien, ulcère intestinal et		

		aggravation d'une inflammation gastro-intestinale), éructations	ulcère du côlon ; perforation intestinale ; œsophagite, méléna ; pancréatite, colite <sup>4</sup>		
Affections hépatobiliaires					
		Anomalies de la fonction hépatique, augmentation des taux d'enzymes hépatiques (y compris une augmentation des taux de SGOT et SGPT)	Hépatite <sup>4</sup>	Insuffisance hépatique <sup>4</sup> (parfois fatale ou nécessitant une transplantation hépatique), hépatite fulminante <sup>4</sup> (parfois fatale), nécrose hépatique <sup>4</sup> , cholestase <sup>4</sup> , hépatite, ictère cholestatique <sup>4</sup>	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
	Éruption cutanée, prurit (y compris prurit généralisé)	Urticaire, ecchymoses <sup>4</sup>	Angio-œdème <sup>4</sup> , alopecie, photosensibilité	Dermatite exfoliative <sup>4</sup> , dermatite <sup>4</sup> , érythème polymorphe <sup>4</sup> , syndrome de Stevens-Johnson <sup>4</sup> , nécrolyse épidermique toxique <sup>4</sup> , éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) <sup>4</sup> , pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) <sup>4</sup> , dermatite bulleuse <sup>4</sup>	
Affections musculo-squelettiques et systémiques					
	Arthralgies <sup>4</sup>	Spasmes musculaires (crampes dans les jambes)		Myosite <sup>4</sup>	
Affections du rein et des voies urinaires					
		Augmentation des taux sanguins de créatinine, augmentation des taux sanguins d'urée	Insuffisance rénale aiguë <sup>4</sup> , hyponatrémie <sup>4</sup>	Néphrite tubulo-interstitielle <sup>4</sup> , syndrome néphrotique <sup>4</sup> , glomérulonéphrite à lésion minime <sup>4</sup>	
Affections des organes de reproduction et du sein					
			Troubles menstruels <sup>4</sup>		Infertilité féminine (réduction de la fertilité féminine) <sup>3</sup>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration					
	Maladie pseudo-grippale, œdème périphérique/rétention hydrique	Œdème du visage, douleur thoracique <sup>4</sup>			

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				
	Lésion (lésion accidentelle)			
<p><sup>1</sup> Effets indésirables survenus au cours des études de prévention des polypes, chez des sujets traités par 400 mg de cécécoxib par jour durant 2 études cliniques d'une durée maximale de 3 ans (études APC et PreSAP). Les effets indésirables mentionnés ci-dessus dans les études de prévention des polypes se limitent à ceux qui ont été préalablement identifiés dans le cadre de la pharmacovigilance après la commercialisation du médicament, ou qui sont survenus plus fréquemment que durant les études cliniques portant sur l'arthrose.</p> <p><sup>2</sup> De plus, les effets indésirables suivants, <i>non connus antérieurement</i>, sont survenus au cours des études de prévention des polypes, chez des sujets traités par 400 mg de cécécoxib par jour durant 2 études cliniques d'une durée maximale de 3 ans (études APC et PreSAP) :</p> <p><b>Fréquent</b> : angor, syndrome du côlon irritable, lithiase rénale, augmentation des taux sanguins de créatinine, hyperplasie bénigne de la prostate, prise de poids.</p> <p><b>Peu fréquent</b> : infection à <i>Helicobacter</i>, 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, adénopathie, nycturie, hémorragie vaginale, sensibilité mammaire, fracture des membres inférieurs, augmentation des taux sanguins de sodium.</p> <p><sup>3</sup> Les femmes planifiant une grossesse sont exclues de toutes les études. La consultation de la base de données des études n'était donc pas valable pour déterminer la fréquence de cet événement.</p> <p><sup>4</sup> Les fréquences se basent sur une méta-analyse cumulative dont le regroupement des études représente l'exposition de 38 102 patients.</p>				

Dans les données finales (de fiabilité reconnue) issues des études APC et PreSAP réalisées chez des patients traités par 400 mg de cécécoxib par jour pendant une durée maximale de 3 ans (rassemblement des données issues des deux études ; voir rubrique 5.1 pour les résultats des diverses études), l'excès de fréquence des infarctus du myocarde par rapport au placebo était de 7,6 événements pour 1 000 patients (peu fréquent) et aucun excès de fréquence des accidents vasculaires cérébraux (types non différenciés) n'était observé 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 Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles

Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be)

E-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

#### 4.9 Surdosage

Il n'existe aucune expérience clinique de surdosage. Des doses uniques allant jusqu'à 1 200 mg et des doses répétées allant jusqu'à 1 200 mg deux fois par jour ont été administrées pendant neuf jours à des sujets sains sans provoquer d'effets indésirables cliniquement significatifs. Si l'on suspecte un surdosage, fournir les soins médicaux adéquats, p. ex. éliminer le contenu gastrique, assurer une surveillance clinique et si nécessaire, instaurer un traitement symptomatique. Il est peu probable que la dialyse soit une méthode efficace pour éliminer le médicament en raison de sa forte liaison aux protéines.

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens, AINS ; coxibs.

Code ATC : M01AH01.

#### Mécanisme d'action

Le célécoxib est un inhibiteur oral et sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2), dans l'intervalle des 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 dans cet intervalle de doses chez des volontaires sains.

#### Effets pharmacodynamiques

La cyclo-oxygénase est responsable de la synthèse des prostaglandines. Deux isoformes, la COX-1 et la COX-2, ont été identifiées. La COX-2 est l'isoforme de l'enzyme qui est induite par des stimuli pro-inflammatoires et qui est supposée principale 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, ainsi que dans la régulation de la fonction rénale et de certaines fonctions du système nerveux central (induction de la fièvre, perception de la douleur et fonction cognitive). Elle peut également jouer un rôle dans la cicatrisation des ulcères. La COX-2 a été identifiée dans les tissus environnant les 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 importance clinique chez les patients à risque de réactions thromboemboliques. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 diminuent la formation de prostacycline systémique (et donc éventuellement de la prostacycline endothéliale), sans modifier le thromboxane plaquettaire.

Le célécoxib est un pyrazole substitué par deux groupes aryles, chimiquement apparenté à d'autres sulfamides non arylamines (p. ex. thiazides, furosémide) mais différent des sulfamides arylamines (p. ex. sulfaméthoxazole et autres antibiotiques sulfamides).

Un effet dose-dépendant sur la formation de TxB2 a été observé après l'administration de doses élevées de célécoxib. Néanmoins, au cours d'études de faible envergure portant sur l'administration répétée, à des sujets sains, de doses de 600 mg deux fois par jour (c.-à-d. trois fois la dose maximale recommandée), le célécoxib n'avait aucun effet sur l'agrégation plaquettaire ni sur le temps de saignement, par rapport au placebo.

#### Efficacité et sécurité clinique

Plusieurs études cliniques ont été réalisées et confirment l'efficacité et la sécurité du célécoxib dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante. Le célécoxib a été évalué dans le traitement de l'inflammation et de la douleur associées à l'arthrose du genou et de la hanche chez environ 4 200 patients au cours d'études contrôlées par placebo et produits actifs de référence pendant une durée maximale de 12 semaines. Il a également été évalué dans le traitement de l'inflammation et de la douleur associées à la PR chez environ 2 100 patients au cours d'études contrôlées par placebo et produits actifs de référence pendant une durée maximale de 24 semaines. A des doses quotidiennes de 200 à 400 mg, le célécoxib soulageait la douleur dans les 24 heures suivant l'administration. Le célécoxib a été évalué dans le traitement symptomatique de la spondylarthrite ankylosante chez 896 patients au cours d'études contrôlées par placebo et produits actifs de référence pendant une durée maximale de 12 semaines. Au cours de ces études, des doses quotidiennes de célécoxib 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 ont fourni une amélioration significative de la douleur, de l'évolution globale de la maladie et de la fonction en cas de spondylarthrite ankylosante.

Cinq études randomisées, contrôlées, réalisées en double aveugle et comportant une endoscopie de la partie haute du tractus gastro-intestinal ont porté sur l'administration, à environ 4 500 patients sans ulcération initiale, de doses de célécoxib comprises entre 50 et 400 mg deux fois par jour. Au cours d'études endoscopiques réalisées sur douze semaines, le célécoxib (100 à 800 mg par jour) était associé à un risque significativement plus faible d'ulcères gastroduodénaux que sous naproxène (1 000 mg par jour) ou ibuprofène (2 400 mg par jour). Les données de comparaison avec le diclofénac (150 mg par jour) n'étaient pas concordantes. Au cours de deux des études réalisées sur 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.

Au cours d'une étude prospective de sécurité à long terme (durée de 6 à 15 mois, étude CLASS), 5 800 et 2 200 patients respectivement atteints d'arthrose et de PR ont reçu 400 mg de célécoxib deux fois par jour (c.-à-d. respectivement 4 fois et 2 fois les posologies recommandées en cas d'arthrose et de PR), 800 mg d'ibuprofène trois fois par jour ou 75 mg de diclofénac deux fois par jour (tous deux aux doses thérapeutiques). Vingt-deux pour cent des patients inclus ont pris simultanément de faibles doses d'acide acétylsalicylique ( $\leq 325$  mg/jour), principalement dans le cadre d'une prévention cardiovasculaire. Concernant le critère d'évaluation primaire d'ulcères compliqués (définis par une hémorragie, une perforation ou une occlusion gastro-intestinale), le célécoxib n'a induit aucune différence significative par rapport à la prise isolée d'ibuprofène ou de diclofénac. De même, dans le groupe AINS combinés, aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant les ulcères compliqués (risque relatif de 0,77 ; IC à 95 % : 0,41-1,46 ; valeurs déterminées sur la base de toute la durée de l'étude). Pour le critère d'évaluation combiné groupant les ulcères compliqués et symptomatiques, l'incidence était significativement inférieure dans le groupe célécoxib par rapport au groupe AINS (risque relatif de 0,66 ; IC à 95 % : 0,45-0,97), mais elle ne différait pas entre le célécoxib et le diclofénac. Les patients ayant pris simultanément du célécoxib et de faibles doses d'acide acétylsalicylique ont présenté 4 fois plus d'ulcères compliqués que ceux qui n'avaient reçu que du célécoxib. L'incidence des réductions cliniquement significatives des taux d'hémoglobine ( $> 2$  g/dl), confirmées par des dosages répétés, était significativement plus faible sous célécoxib qu'avec les autres AINS (risque relatif de 0,29 ; IC à 95 % : 0,17-0,48). L'incidence significativement plus faible de cet événement sous célécoxib se maintenait, avec ou sans utilisation d'acide acétylsalicylique.

Au cours d'une étude de sécurité prospective et randomisée, réalisée pendant 24 semaines chez des patients âgés de 60 ans et plus ou ayant des antécédents d'ulcères gastroduodénaux (à l'exception des utilisateurs d'AAS), les pourcentages de patients présentant des réductions du taux d'hémoglobine ( $\geq 2$  g/dl) et/ou de l'hématocrite ( $\geq 10$  %) d'origine GI définie ou présumée, étaient plus faibles sous 200 mg de célécoxib deux fois par jour (N=2 238) qu'avec l'association de 75 mg de diclofénac SR deux fois par jour et 20 mg d'oméprazole une fois par jour (N=2 246) (0,2 % contre 1,1 % en cas d'origine GI avérée,  $p=0,004$  ; 0,4 % contre 2,4 % en cas d'origine GI présumée,  $p=0,0001$ ). Les taux des complications GI cliniquement manifestes, telles qu'une perforation, une obstruction ou une hémorragie, étaient très faibles et ne différaient pas entre les groupes de traitement (4 à 5 par groupe).

### **Sécurité cardiovasculaire – études à long terme incluant des sujets porteurs polypes adénomateux sporadiques**

Deux études incluant des sujets ayant des polypes adénomateux sporadiques ont porté sur le célécoxib, à savoir l'étude APC (*Adenoma Prevention with Celecoxib*, prévention des adénomes avec le célécoxib) et l'étude PreSAP (*Prevention of Sporadic Adenomatous Polyps*, prévention des polypes adénomateux sporadiques). Au cours de l'étude APC, une augmentation dose-dépendante du critère

d'évaluation composite groupant les décès d'origine cardiovasculaire, les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux (de fiabilité reconnue) a été observée avec le célécoxib par rapport au placebo, sur une période de traitement de 3 ans. L'étude PreSAP n'a mis en évidence aucune augmentation statistiquement significative du risque pour ce même critère d'évaluation composite.

Au cours de l'étude APC, les risques relatifs par rapport au placebo pour un critère d'évaluation composite (de fiabilité reconnue) groupant les décès d'origine cardiovasculaire, les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux étaient de 3,4 (IC à 95% : 1,4-8,5) sous 400 mg de célécoxib deux fois par jour et de 2,8 (IC à 95% : 1,1-7,2) sous 200 mg de célécoxib deux fois par jour. Les fréquences cumulées sur 3 ans pour ce critère d'évaluation composite étaient de respectivement 3,0 % (20/671 sujets) et 2,5 % (17/685 sujets), contre 0,9 % (6/679 sujets) sous placebo. Les augmentations observées dans les deux groupes célécoxib par rapport au groupe placebo étaient principalement dues à une incidence plus élevée des infarctus du myocarde.

Au cours de l'étude PreSAP, le risque relatif par rapport au placebo pour ce même critère d'évaluation composite (de fiabilité reconnue) était de 1,2 (IC à 95% : 0,6-2,4) sous 400 mg de célécoxib une fois par jour. Les fréquences cumulées sur 3 ans pour ce critère d'évaluation composite étaient de respectivement 2,3 % (21/933 sujets) et 1,9 % (12/628 sujets). L'incidence des infarctus du myocarde était de 1,0 % (9/933 sujets) sous 400 mg de célécoxib une fois par jour et de 0,6 % (4/628 sujets) sous le placebo (chiffres de fiabilité reconnue).

Les données issues d'une troisième étude à long terme, l'étude ADAPT (*Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial*, étude de prévention de la maladie d'Alzheimer par des anti-inflammatoires) n'ont révélé aucune élévation significative du risque cardiovasculaire sous 200 mg de célécoxib deux fois par jour, par rapport au placebo. Le risque relatif par rapport au placebo pour un critère d'évaluation composite similaire (décès CV, IM, accident vasculaire cérébral) était de 1,14 (IC à 95% : 0,61-2,15) sous 200 mg de célécoxib deux fois par jour. L'incidence des infarctus du myocarde était de 1,1 % (8/717 patients) sous 200 mg de célécoxib deux fois par jour et de 1,2 % (13/1 070 patients) sous 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  $209 \pm 37$  mg/jour pour le célécoxib, de  $2 045 \pm 246$  pour l'ibuprofène et de  $852 \pm 103$  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

<b>Analyse de la population en intention de traiter (ITT, jusqu'au 30e mois)</b>			
	<b>Celecoxib 100-200 mg deux fois par jour</b>	<b>Ibuprofène 600-800 mg trois fois par jour</b>	<b>Naproxène 375-500 mg deux fois par jour</b>
N	8,072	8,040	7,969
Sujets présentant des événements	188 (2.3%)	218 (2.7%)	201 (2.5%)
Comparaison par paires	<b>Celecoxib vs. naproxène</b>	<b>Celecoxib vs. ibuprofène</b>	<b>Ibuprofène vs. naproxène</b>
RR (IC à 95 %)	0.93 (0.76, 1.13)	0.86 (0.70, 1.04)	1.08 (0.89, 1.31)
<b>Analyse de la population en intention de traiter modifiée (ITTm, sous traitement jusqu'au 43e mois)</b>			
	<b>Celecoxib 100-200 mg deux fois par jour</b>	<b>Ibuprofène 600-800 mg trois fois par jour</b>	<b>Naproxène 375-500 mg deux fois par jour</b>
N	8,030	7,990	7,933
Sujets présentant des événements	134 (1.7%)	155 (1.9%)	144 (1.8%)
Comparaison par paires	<b>Celecoxib vs. na- proxène</b>	<b>Celecoxib vs. ibuprofène</b>	<b>Ibuprofène vs. na- proxène</b>
RR (IC à 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 après environ 2 à 3 heures. La prise simultanée d'aliments (repas riche en graisses) retarde l'absorption de célécoxib d'environ 1 heure, avec 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 lorsque le célécoxib était administré sous forme de la gélule intacte ou lorsque le

contenu de la gélule était saupoudré sur de la compote de pommes. Aucune modification significative n'a été observée au niveau des 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

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 97 % aux concentrations plasmatiques thérapeutiques, et le médicament ne se lie pas de manière préférentielle aux érythrocytes.

#### Biotransformation

Le métabolisme du célécoxib dépend principalement du 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 dérivé glucuroconjugué.

L'activité du cytochrome P450 2C9 est réduite chez les individus qui, tels les individus homozygotes pour le polymorphisme CYP2C9\*3, présentent des polymorphismes génétiques induisant une diminution de l'activité enzymatique.

Au cours d'une étude pharmacocinétique portant sur l'administration de 200 mg de célécoxib une fois par jour à des volontaires sains présentant des génotypes tels que CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3 ou CYP2C9\*3/\*3, les valeurs médianes de la  $C_{max}$  et de l' $ASC_{0-24}$  du célécoxib au jour 7 étaient environ 4 fois et 7 fois plus élevées chez les sujets ayant un génotype CYP2C9\*3/\*3, par rapport aux autres génotypes. Au cours de trois études distinctes réalisées portant sur des doses uniques chez un total de 5 sujets présentant un génotype CYP2C9\*3/\*3, l' $ASC_{0-24}$  du célécoxib en dose unique était environ 3 fois plus élevée que chez les métaboliseurs normaux. On estime que la fréquence du génotype \*3/\*3 homozygote est de 0,3 à 1,0 % au sein des différents groupes ethniques.

Administrer le célécoxib avec prudence si l'on sait ou si l'on suspecte qu'un patient est un métaboliseur lent pour le CYP2C9 en raison de ses antécédents/de son expérience antérieure avec d'autres substrats du CYP2C9 (voir rubrique 4.2).

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

Les concentrations plasmatiques du célécoxib augmentent d'environ 100 % chez les femmes âgées (> 65 ans).

Par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale, les patients atteints d'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 ayant une insuffisance hépatique modérée étaient de respectivement 41 % et 146 %. En cas d'insuffisance légère à modérée, c'est avec les taux d'albumine que la capacité métabolique présentait la meilleure corrélation. Débuter le traitement à la moitié de la dose recommandée en cas d'insuffisance hépatique modérée (taux sériques d'albumine compris entre 25 et 35 g/l). Etant donné qu'aucune étude n'a été réalisée chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (taux sériques d'albumine < 25 g/l), le célécoxib est contre-indiqué dans ce groupe de patients.

Il existe peu d'expérience concernant l'utilisation de célécoxib en cas d'insuffisance rénale. La pharmacocinétique du célécoxib n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale mais il est peu probable qu'elle soit très différente. Il est donc conseillé d'être prudent lorsqu'on traite des patients atteints d'insuffisance rénale. L'insuffisance rénale sévère constitue une contre-indication.

### Elimination

Le célécoxib est principalement éliminé par métabolisme. Moins de 1 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans les urines. Le facteur de variabilité interindividuelle de l'exposition au célécoxib est d'environ 10. Le célécoxib présente une pharmacocinétique indépendante de la dose et du temps dans l'intervalle des doses thérapeutiques. La demi-vie d'élimination est de 8 à 12 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 5 jours suivant le début du traitement.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicité à doses répétées, la mutagénicité ou la carcinogénicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme au-delà de ceux mentionnés dans les rubriques 4.4, 4.6 et 5.1 du RCP.

A des doses orales  $\geq 150$  mg/kg/jour (environ 2 fois l'exposition humaine à 200 mg deux fois par jour, telle que mesurée par l'ASCO-24), le celecoxib a entraîné 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 lorsque les lapines ont été traitées pendant toute la durée de l'organogénèse. Une augmentation dose-dépendante des hernies diaphragmatiques a été observée quand les rats femelles recevaient du celecoxib à des doses orales de  $\geq 30$  mg/kg/jour (environ 6 fois l'exposition humaine à 200 mg deux fois par jour, telle que mesurée par l'ASCO-24) pendant toute la durée de l'organogénèse. Ces effets sont attendus suite à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Chez le rat, l'exposition au celecoxib 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 était excrété dans le lait des rates. Au cours d'une étude de péri- et post-natalité réalisée chez le rat, une toxicité a été observée chez les petits.

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule

Lactose monohydraté  
Hydroxypropylcellulose  
Crospovidone (type B) (E1202)  
Laurylsulfate de sodium (E487)  
Povidone (K-30) (E1201)  
Stéarylfumarate de sodium

#### Enveloppe de la gélule

Dioxyde de titane (E171)  
Gélatine (E441)

#### Encre d'impression

Gomme-laque (E904)

Carmin d'indigo, laque d'aluminium (E132) (uniquement pour les gélules de 100 mg)  
Oxyde de fer jaune (E172) (uniquement pour les gélules de 200 mg)

## 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

Celecoxib AB gélules est disponible en emballages sous plaquettes transparentes en PVC-feuillet d'aluminium et en flacons en PEHD blancs et opaques munis d'un bouchon en polypropylène.

### Présentations :

*Plaquettes* : 10, 20, 30, 50, 60, 90 et 100 gélules

*Flacons en PEHD* :

100 mg : 60, 100, 250 et 500 gélules

200 mg : 30, 100, 250 et 500 gélules

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8 – 1090 Bruxelles

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

Celecoxib AB 100 mg (plaquette): BE493653

Celecoxib AB 100 mg (flacon): BE493662

Celecoxib AB 200 mg (plaquette): BE493671

Celecoxib AB 200 mg (flacon): BE493680

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

Date de première autorisation : 15/03/2016

Date de dernier renouvellement : 17/02/2021

**10. DATE DE MISE A JOUR / APPROBATION DU TEXTE**

05/2021