

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Celecoxib Teva 100 mg gélules

Celecoxib Teva 200 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 100 mg de célécoxib.

Chaque gélule contient 200 mg de célécoxib.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque gélule contient 23 mg de lactose (sous forme de monohydratée).

Chaque gélule contient 46 mg de lactose (sous forme de monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules (gélule).

Gélule en gélatine de taille 2, composée d'une tête blanche opaque comportant une bande bleue et d'un corps blanc opaque comportant la mention « 100 » imprimée au verso sur la bande bleue.

Gélule en gélatine de taille 2, composée d'une tête blanche opaque comportant une bande jaune et d'un corps blanc opaque comportant la mention « 200 » imprimée au verso sur la bande jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Celecoxib Teva 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 cyclooxygénase 2 (COX-2) doit reposer sur une évaluation de l'ensemble des risques encourus par chaque patient (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires (CV) du célécoxib en fonction de la dose et de la durée d'exposition, il convient d'utiliser la dose journalière efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible. La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient devront être réévaluées régulièrement, en particulier chez les patients atteints d'arthrose (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.8 et 5.1).

Arthrose

La dose journalière habituellement recommandée est de 200 mg répartie en une ou deux prises. Chez certains patients dont les symptômes ne sont pas suffisamment soulagés, une augmentation de la dose à 200 mg deux fois par jour peut accroître l'efficacité du traitement. 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 quelques patients dont les symptômes ne sont pas suffisamment soulagés, une augmentation de la dose à 400 mg une fois par jour répartie en une ou deux prises peut accroître l'efficacité du traitement. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique après deux semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

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

Le célécoxib peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Populations particulières

Personnes âgées

Comme pour les adultes plus jeunes, la dose initiale est de 200 mg par jour. La dose peut, si nécessaire, être augmentée ultérieurement à 200 mg deux fois par jour. La prudence est de mise chez les personnes âgées dont le poids corporel est inférieur à 50 kg (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Les données relatives à l'utilisation du célécoxib chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée sont limitées. Ces patients doivent donc être traités avec prudence (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée avérée avec un taux d'albumine sérique compris entre 25 et 35 g/L, le traitement doit être instauré à la moitié de la dose recommandée. Les données chez ces patients sont limitées aux patients cirrhotiques (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Métaboliseurs lents du CYP2C9

Chez les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2C9 ou suspectés de l'être sur la base d'un génotypage ou d'antécédents/expériences antérieurs avec d'autres substrats du CYP2C9, l'administration du célécoxib doit être effectuée avec prudence car le risque d'effets indésirables dose-dépendants est accru. Une réduction de la dose, à la moitié de la dose la plus faible recommandée, doit être envisagée (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

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

Hypersensibilité aux sulfamides.

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

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

Grossesse et femmes en capacité de procréer, en l'absence d'une méthode de contraception efficace (voir rubrique 4.6). Chez les deux espèces animales étudiées, il a été démontré que le célécoxib provoquait des malformations (voir rubriques 4.6 et 5.3). Chez l'être humain, 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).

Dysfonctionnement hépatique sévère (albumine sérique < 25 g/L ou score de Child-Pugh \geq 10).

Patients dont la clairance de la créatinine estimée est < 30 mL/min.

Maladie inflammatoire de l'intestin.

Insuffisance cardiaque congestive (classes II-IV selon la NYHA).

Cardiopathie ischémique avérée, artériopathie périphérique et/ou maladie cérébrovasculaire.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets gastro-intestinaux (GI)

Des complications gastro-intestinales hautes et basses (perforations, ulcères ou hémorragies [PUH]), dont certaines d'issue fatale, sont survenues chez des patients traités par célécoxib. La prudence est de mise lors du traitement des patients les plus à risque de développer une complication gastro-intestinale avec les AINS : les personnes âgées, les patients également traités par d'autres AINS, par des médicaments antiplaquettaires (tels que l'acide acétylsalicylique) ou par des glucocorticoïdes de façon concomitante, les patients consommant de l'alcool ou les patients présentant des antécédents de maladie gastro-intestinale tels qu'un ulcère et une hémorragie GI.

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

Une 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 pas été démontrée au cours des essais cliniques à long terme (voir rubrique 5.1).

Utilisation concomitante d'AINS

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

Effets cardiovasculaires

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

En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires du célécoxib en fonction de la dose et de la durée d'exposition, il convient d'utiliser la dose journalière efficace la plus faible 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'étendue exacte du risque associé à une dose unique n'a pas été déterminée, ni la durée exacte du traitement associée à un risque accru. La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient devront être réévaluées régulièrement, 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) ne doivent être traités par célécoxib qu'après un examen approfondi (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 antiplaquettaires ne doivent pas être interrompus (voir rubrique 5.1).

Rétention hydrique et œdème

Des cas de rétention hydrique et d'œdème ont été observés chez des patients traités par célécoxib. Par conséquent, le célécoxib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'insuffisance cardiaque, de dysfonction ventriculaire gauche ou d'hypertension artérielle, ainsi que chez les patients présentant 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. La prudence est également de mise chez les patients sous traitement diurétique ou présentant un risque d'hypovolémie.

Hypertension

Le célécoxib peut entraîner la survenue d'une nouvelle hypertension ou l'aggravation d'une hypertension préexistante, ce qui peut contribuer à l'augmentation de l'incidence des événements cardiovasculaires. Par conséquent, une surveillance étroite de la pression artérielle lors de l'instauration du traitement par célécoxib et tout au long de celui-ci doit être effectuée.

Effets rénaux et hépatiques

L'existence d'une altération de la fonction rénale ou hépatique, et particulièrement 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 être responsables d'une toxicité rénale. Les essais cliniques portant sur le célécoxib ont démontré des effets rénaux similaires à ceux observés avec les AINS comparateurs. Les patients les plus à risque de développer une toxicité rénale sont les patients présentant une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque, un dysfonctionnement hépatique, ceux prenant des diurétiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ainsi que les personnes âgées (voir rubrique 4.5). Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lors d'un traitement par célécoxib.

Certains cas de réactions hépatiques sévères ont été rapportés avec le célécoxib, parmi lesquels des hépatites fulminantes (certaines d'issue fatale), des nécroses hépatiques et des insuffisances hépatiques (certaines d'issue fatale ou nécessitant une greffe du foie). Dans les cas pour lesquels le délai de survenue était rapporté, la plupart des événements hépatiques sévères sont apparus dans le mois suivant l'instauration du traitement par célécoxib (voir rubrique 4.8).

Au cours du traitement, des mesures appropriées doivent être prises et l'arrêt du traitement par célécoxib doit être envisagé si les patients présentent une quelconque détérioration fonctionnelle des organes susmentionnés.

Inhibition du CYP2D6

Le célécoxib inhibe le CYP2D6. Même s'il n'est pas un inhibiteur puissant de cette enzyme, une diminution de la posologie peut s'avérer nécessaire pour les médicaments dont la dose est adaptée à 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 prudence (voir rubrique 5.2).

Réactions d'hypersensibilité cutanées et systémiques

Des réactions cutanées sévères, dont certaines d'issue fatale, y compris une dermatite exfoliative, un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique, ont été très rarement rapportées en association avec l'utilisation de célécoxib (voir rubrique 4.8). 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. Des réactions d'hypersensibilité sévères (y compris anaphylaxie, angioedème et rash médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques [syndrome DRESS] ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse) ont été rapportées chez des 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 traitement par célécoxib doit être interrompu dès les premiers signes de rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Effets généraux

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

Utilisation avec des anticoagulants oraux

Chez des patients traités de façon concomitante par warfarine, des hémorragies graves, parfois d'issue fatale, ont été rapportées. Une augmentation du taux de prothrombine (INR) a été rapportée en cas de traitement concomitant. Par conséquent, une surveillance étroite est nécessaire chez les patients recevant de la warfarine/des anticoagulants oraux coumariniques, en particulier en cas d'instauration d'un traitement par célécoxib ou de modification de la dose de célécoxib (voir rubrique 4.5). L'utilisation concomitante d'anticoagulants et d'AINS est susceptible d'augmenter le risque d'hémorragie. La prudence est de mise en cas d'association du célécoxib avec la warfarine ou d'autres anticoagulants oraux, y compris les nouveaux anticoagulants (par exemple, apixaban, dabigatran et rivaroxaban).

Excipients

Lactose

Celecoxib Teva contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

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 d'autres anticoagulants, en particulier dans les premiers jours qui suivront l'instauration ou la modification de la dose de célécoxib car ces patients présentent un risque accru de complications hémorragiques. Par conséquent, la prise d'anticoagulants oraux doit s'accompagner d'une étroite surveillance du taux de prothrombine INR des patients, en particulier au cours des premiers jours suivant l'instauration du traitement par célécoxib ou lors d'une modification de la dose de célécoxib (voir rubrique 4.4). Des hémorragies, dont certaines d'issue fatale, associées à un allongement du taux de prothrombine ont été rapportées chez certains patients, notamment chez des personnes âgées, recevant de façon concomitante du célécoxib et de la warfarine.

Antihypertenseurs

Les AINS peuvent réduire les effets des médicaments antihypertenseurs, y compris des IEC, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, des diurétiques et des bêta-bloquants. Comme pour les AINS, le risque d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, peut être majoré chez certains patients présentant une altération de la fonction rénale (par exemple, patients déshydratés, patients sous diurétiques ou patients âgés) lors de l'association d'IEC, 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 il convient d'envisager une surveillance de la fonction rénale après l'instauration d'un traitement concomitant et régulièrement par la suite.

Au cours d'une étude clinique menée pendant 28 jours auprès de patients présentant une hypertension de stade I et II, contrôlée par lisinopril, l'administration de 200 mg de célécoxib deux fois par jour n'a entraîné aucune augmentation cliniquement significative de la pression artérielle systolique ou diastolique moyenne, par rapport au placebo. L'évaluation a été effectuée par surveillance ambulatoire de la pression artérielle pendant 24 heures. Parmi les patients traités par 200 mg de célécoxib deux fois par jour, 48 % d'entre eux ont été considérés comme non répondeurs au lisinopril lors de la visite clinique finale contre 27 % des patients sous placebo (les sujets définis comme non répondeurs étaient ceux dont la pression artérielle diastolique mesurée au tensiomètre était > 90 mmHg ou dont l'augmentation de la pression artérielle diastolique était > 10 % par rapport à l'inclusion) ; cette différence était statistiquement significative.

Ciclosporine et tacrolimus

Une augmentation de la néphrotoxicité de la ciclosporine et du tacrolimus peut survenir en cas de co-administration d'AINS et de ciclosporine ou tacrolimus, respectivement. 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 se substituer à l'acide acétylsalicylique dans le cadre de la prévention cardiovasculaire (CV). Dans les études soumises, un risque accru d'ulcération gastro-intestinale ou d'autres complications gastro-intestinales a été mis en évidence lors de l'administration concomitante de faibles doses d'acide acétylsalicylique, par rapport à l'utilisation du célécoxib en monothérapie (voir rubrique 5.1).

Interactions pharmacocinétiques

Effets du célécoxib sur les autres médicaments

Inhibition du CYP2D6

Le célécoxib est un inhibiteur du CYP2D6. Les concentrations plasmatiques des médicaments substrats de cette enzyme peuvent être augmentées en cas d'utilisation concomitante avec le célécoxib. Les médicaments métabolisés par le CYP2D6 sont, par exemple, les antidépresseurs (tricycliques et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS]), les neuroleptiques, les antiarythmiques, etc. La posologie des substrats du CYP2D6 dont la dose est adaptée à chaque patient pourra être réduite si besoin au début d'un traitement par célécoxib ou augmentée lors de l'arrêt du traitement par célécoxib.

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

Inhibition du CYP2C19

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

Méthotrexate

Chez les patients présentant une 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 doit être envisagée lors de l'association de ces deux médicaments.

Lithium

Chez les sujets sains, la co-administration 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 lithium doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lors de l'introduction ou de l'arrêt du célécoxib.

Contraceptifs oraux

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

Glibenclamide/tolbutamide

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

Effet des autres médicaments sur le célécoxib

Métaboliseurs lents du CYP2C9

Chez les sujets métaboliseurs lents du CYP2C9 présentant une exposition systémique accrue au célécoxib, un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP2C9, tels que le fluconazole, pourrait encore accroître l'exposition au célécoxib. Il convient d'éviter de telles associations chez les métaboliseurs lents connus du CYP2C9 (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Inhibiteurs et inducteurs du CYP2C9

Le célécoxib étant principalement métabolisé par le CYP2C9, il doit être utilisé à la moitié de la dose recommandée chez les patients recevant le fluconazole. L'utilisation concomitante d'une dose unique de 200 mg de célécoxib et de 200 mg une fois par jour, de fluconazole, un inhibiteur puissant du CYP2C9, a provoqué une augmentation moyenne de la C_{max} de 60 % et de l'ASC de 130 % 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

Aucune modification des paramètres pharmacocinétiques du célécoxib n'a été observée 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 menées chez l'animal (chez le rat et le lapin) 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 pourrait avoir un effet délétère sur la gestation. Des données issues d'études épidémiologiques suggèrent un risque accru de fausses-couches spontanées après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines en début de gestation. Dans l'espèce humaine, le risque au cours de la grossesse n'est pas connu, mais ne peut être exclu. Le célécoxib peut entraîner une inertie utérine et une fermeture prématurée du canal artériel lors du dernier trimestre de la grossesse.

Au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse, les AINS, y compris le célécoxib, peuvent provoquer un dysfonctionnement rénal fœtal pouvant se traduire par une réduction du volume du liquide amniotique ou un oligoamnios dans les cas sévères. De tels effets peuvent apparaître rapidement après l'instauration du traitement et sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Le célécoxib est contre-indiqué au cours de la grossesse et chez les femmes susceptibles de démarrer une grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4). En cas de survenue d'une grossesse au cours du traitement, le célécoxib doit être interrompu.

Allaitement

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

Fertilité

En raison de leur mécanisme d'action, l'utilisation d'AINS, y compris le célécoxib, peut retarder ou empêcher la rupture des follicules ovariens, ce qui a été associé à une stérilité réversible chez certaines femmes.

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

Le célécoxib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients qui présentent des sensations vertigineuses, des vertiges ou une somnolence lors de la prise du célécoxib doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

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

- Effets indésirables rapportés à des taux d'incidence supérieurs à 0,01 % et supérieurs à ceux rapportés pour le placebo au cours de 12 essais cliniques contrôlés contre placebo et/ou contre comparateur actif, effectués pendant une durée maximale de 12 semaines sur des patients atteints d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde traités par des doses quotidiennes de célécoxib allant de 100 mg à 800 mg. Au cours d'études supplémentaires utilisant des comparateurs tels que les AINS non sélectifs, environ 7 400 patients atteints d'arthrose ont été traités par célécoxib à des doses quotidiennes atteignant 800 mg, parmi lesquels environ 2 300 patients ont été traités pendant 1 an ou plus. Les effets indésirables observés sous célécoxib au cours de ces études supplémentaires correspondaient à ceux observés chez les patients atteints d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde, présentés dans le tableau 1.
- Effets indésirables rapportés à des taux d'incidence supérieurs à ceux du placebo pour les sujets traités par 400 mg de célécoxib par jour pendant les essais à long terme, d'une durée maximale de 3 ans, dans la prévention des polypes (essais APC [*Adenoma Prevention with Celecoxib*] et PreSAP [*Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps*] ; voir rubrique 5.1, Tolérance cardiovasculaire — Etudes à long terme portant sur des patients présentant des polypes adénomateux sporadiques).
- Effets indésirables issus de notifications spontanées lors de la surveillance post-commercialisation sur une période au cours de laquelle, d'après les estimations, plus de 70 millions de patients ont été traités par célécoxib (diverses doses, durées et indications). Bien que ces effets aient été identifiés comme des effets indésirables provenant de rapports de pharmacovigilance, les estimations de fréquence ont été réalisées à partir des données d'essais cliniques. Les fréquences sont établies sur la base d'une méta-analyse cumulative regroupant plusieurs essais, représentant une exposition de 38 102 patients.

Tableau 1. Effets indésirables observés au cours d'essais cliniques portant sur le célécoxib et au cours de la surveillance post-commercialisation (termes préférentiels MedDRA)^{1,2}

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquences des effets indésirables					
	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infektions et infestations		Sinusite, infection des voies aériennes supérieures, pharyngite, infection des voies urinaires				
Affections			Anémie	Leucopéni	Pancytopeni	

hématologies et du système lymphatique				e, thrombop éni	e ⁴	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité			Choc anaphylactique ⁴ , réaction anaphylactique ⁴	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hyperkaliémie			
Affections psychiatriques		Insomnie	Anxiété, dépression, fatigue	Confusion, hallucinations ⁴		
Affections du système nerveux		Sensations vertigineuses, hypertension, céphalées ⁴	Infarctus cérébral ¹ , paresthésie, somnolence	Ataxie, dysgueusie	Hémorragie intracrânienne (y compris hémorragie intracrânienne fatale) ⁴ , méningite aseptique ⁴ , épilepsie (y compris épilepsie aggravée) ⁴ , agueusie ⁴ , anosmie ⁴	
Affections oculaires			Vision trouble, conjonctivite 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	Arythmie ⁴		
Affections vasculaires	Hypertension ¹ (y compris hypertension aggravée)			Embolie pulmonaire ⁴ , bouffées congestives ⁴	Vascularite ⁴	

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Rhinite, toux, dyspnée ¹	Bronchospasme ⁴	Pneumopathie inflammatoire ⁴		
Affections gastro-intestinales		Nausées ⁴ , douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie, flatulences, vomissements ¹ , dysphagie ¹	Constipation, gastrite, stomatite, inflammation gastro-intestinale (y compris aggravation de l'inflammation gastro-intestinale), éructation	Hémorragie gastro-intestinale ⁴ , ulcère duodénal, ulcère gastrique, ulcère œsophagien, ulcère intestinal, ulcère du gros intestin, perforation intestinale, œsophagite, méléna, pancréatite, colite ⁴		
Affections hépatobiliaires			Fonction hépatique anormale, enzymes hépatiques augmentées (y compris ALAT et ASAT augmentées)	Hépatite ⁴	Insuffisance hépatique ⁴ (parfois d'issue fatale ou nécessitant une greffe du foie), hépatite fulminante ⁴ (parfois d'issue fatale), nécrose hépatique ⁴ , cholestase ⁴ , hépatite cholestatique ⁴ , ictère ⁴	
Affections de la peau et du tissu		Rash, prurit (y compris prurit)	Urticaire, ecchymose ⁴	Angioœdème ⁴ , alopecie,	Dermatite exfoliative ⁴ , érythème	

sous-cutané		généralisé)		photosensibilibilité	polymorphe ⁴ , syndrome de Stevens-Johnson ⁴ , nécrolyse épidermique toxique ⁴ , réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ⁴ , pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ⁴ , dermatite bulleuse ⁴	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		Arthralgie ⁴	Crampes musculaires (crampes aux jambes)		Myosite ⁴	
Affections du rein et des voies urinaires			Créatinine sanguine augmentée, urée sanguine augmentée	Insuffisance rénale aiguë ⁴ , hyponatrémie ⁴	Néphrite tubulo-interstitielle, syndrome néphrotique ⁴ , glomérulonéphrite à lésion minime ⁴	
Affections des organes de reproduction et du sein				Troubles menstruels ⁴		Stérilité féminine (fertilité féminine diminuée) ³
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Symptômes pseudo-grippaux, œdème périphérique/rétention liquidienne	Œdème du visage, douleur thoracique ⁴			
Lésions, intoxication		Lésion (lésion				

s et complications d'interventions		accidentelle)				
------------------------------------	--	---------------	--	--	--	--

ALAT : alanine aminotransférase

ASAT : aspartate aminotransférase

¹ Effets indésirables survenus au cours des essais menés dans la prévention des polypes, portant sur des sujets traités par 400 mg de célécoxib par jour au cours de 2 essais cliniques d'une durée maximale de 3 ans (essais APC et PreSAP). Les effets indésirables répertoriés ci-dessus pour les essais de prévention des polypes sont uniquement ceux déjà identifiés lors des notifications de pharmacovigilance ou survenus plus fréquemment que dans les essais portant sur l'arthrose.

² Par ailleurs, les effets indésirables suivants, précédemment inconnus, sont survenus dans les essais menés dans la prévention des polypes, portant sur des sujets traités par 400 mg de célécoxib par jour au cours de 2 essais cliniques d'une durée maximale de 3 ans (essais APC et PreSAP) :

Fréquent : angine de poitrine, syndrome du côlon irritable, néphrolithiase, augmentation de la créatinine sanguine, hypertrophie bénigne de la prostate, prise de poids. **Peu fréquent** : infection par *helicobacter*, herpès zoster, érysipèle, bronchopneumonie, labyrinthite, infection gingivale, lipome, corps flottants du vitré, hémorragie conjonctivale, thrombose veineuse profonde, dysphonie, hémorragie hémorroïdale, selles fréquentes, ulcération buccale, dermatite allergique, ganglions, nycturie, hémorragie vaginale, hypersensibilité mammaire, fracture des membres inférieurs, sodium sanguin augmenté.

³ Les femmes planifiant une grossesse sont exclues de tous les essais ; la consultation des bases de données d'essais cliniques pour établir la fréquence de cet événement n'était donc pas pertinente.

⁴ Les fréquences sont établies sur la base d'une méta-analyse cumulative regroupant plusieurs essais, représentant une exposition de 38 102 patients.

L'évaluation des résultats finaux (évalués) des essais APC et PreSAP (données combinées des deux essais ; pour les résultats des essais individuels, voir rubrique 5.1), pour les patients traités par 400 mg de célécoxib par jour pendant 3 ans maximum a révélé une augmentation du nombre d'infarctus du myocarde de 7,6 événements pour 1 000 patients (peu fréquent) par rapport au placebo ; aucune augmentation du nombre d'AVC (types non différenciés) n'a été observée 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 l'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 donnée clinique concernant le surdosage. Des doses uniques jusqu'à 1 200 mg et des doses répétées 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. En cas d'éventuel surdosage, une prise en charge médicale adaptée peut être instaurée, par exemple évacuation du contenu gastrique, surveillance clinique et, si nécessaire, instauration d'un traitement symptomatique. Il est peu probable que la dialyse soit une méthode efficace d'élimination du médicament en raison de sa forte liaison aux protéines.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires et anti-rhumatismaux, non stéroïdiens, Coxibs.
Code ATC : M01AH01.

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

La cyclooxygénase est responsable de la synthèse des prostaglandines. Deux isoformes, COX-1 et COX-2, ont été identifiées. La cyclooxygénase 2 (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 système nerveux central (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 administration de 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 (équivalant à trois fois la plus forte dose recommandée), le célécoxib n'a eu aucun effet sur l'agrégation plaquettaire, ni sur le temps de saignement par rapport au placebo.

Efficacité et sécurité clinique

Plusieurs essais cliniques confirmant l'efficacité et la sécurité du célécoxib dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante ont été réalisés. Le célécoxib a été évalué pendant 12 semaines dans le traitement de l'inflammation et de la douleur de l'arthrose du genou et de la hanche chez environ 4 200 patients lors d'essais contrôlés contre placebo et comparateur actif. Il a également été évalué pendant 24 semaines dans le traitement de l'inflammation et de la douleur de la polyarthrite rhumatoïde chez environ 2 100 patients lors d'essais contrôlés contre placebo et comparateur actif. Le célécoxib, à la dose journalière de 200 mg à 400 mg, a soulagé la douleur dans les 24 heures suivant l'administration. Le célécoxib a été évalué pendant 12 semaines maximum dans le traitement symptomatique de la spondylarthrite ankylosante chez 896 patients lors d'essais contrôlés contre placebo et comparateur actif. Dans ces études, le célécoxib, aux doses de 100 mg deux fois par jour, 200 mg une fois par jour, 200 mg deux fois par jour et 400 mg une fois par jour, a démontré une amélioration significative de la douleur, de l'indice global de l'activité de la maladie et de la fonction dans la spondylarthrite ankylosante.

Cinq études contrôlées randomisées en double aveugle, comprenant une endoscopie de la partie haute du tractus gastro-intestinal, ont été menées aux doses de 50 à 400 mg, deux fois par jour, de célécoxib chez environ 4 500 patients sans ulcération initiale. Lors d'études endoscopiques de douze semaines *versus* naproxène (1 000 mg par jour) et ibuprofène (2 400 mg par jour), le célécoxib (100 à 800 mg par jour) a été associé à un risque d'ulcères gastroduodénaux significativement moindre. Les données obtenues en comparaison avec le diclofénac (150 mg par jour) manquaient de cohérence. Dans 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 : 6 à 15 mois, étude CLASS), 5 800 patients atteints d'arthrose et 2 200 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont reçu du célécoxib à raison de 400 mg deux fois par jour (soit 4 fois et 2 fois la dose recommandée pour l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde, respectivement), 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 recrutés recevaient simultanément de faibles doses d'acide acétylsalicylique (≤ 325 mg/jour), essentiellement en prévention cardiovasculaire. En ce qui concerne le critère d'évaluation principal, à savoir les ulcères compliqués (définis comme une hémorragie, une perforation ou une occlusion gastro-intestinales), le célécoxib n'a pas été significativement différent de l'ibuprofène, ni du diclofénac seul. Aucune différence statistiquement significative n'a été par ailleurs observée dans le groupe des AINS combinés en ce qui concerne les ulcères compliqués (risque relatif 0,77 ; IC à 95 % 0,41–1,46, valeurs basées sur toute la durée de l'étude). Au niveau du critère combiné ulcères compliqués et symptomatiques, l'incidence était significativement moindre dans le groupe célécoxib par rapport au groupe AINS (risque relatif 0,66 ; IC à 95 % 0,45–0,97), mais pas entre le célécoxib et le diclofénac. Les patients recevant 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 en monothérapie. L'incidence des baisses cliniquement significatives de l'hémoglobine (> 2 g/dL), confirmées par des dosages répétés, était significativement moindre chez les patients recevant le célécoxib par rapport au groupe AINS (risque relatif 0,29 ; IC à 95 % 0,17–0,48). L'incidence significativement moindre de cet événement sous célécoxib était maintenue avec ou sans prise d'acide acétylsalicylique.

Au cours d'une étude de sécurité prospective, randomisée, d'une durée de 24 semaines menée chez des patients âgés de ≥ 60 ans ou présentant des antécédents d'ulcères gastroduodénaux (à l'exclusion des patients recevant de l'acide acétylsalicylique [AAS]), le pourcentage de patients ayant présenté une diminution du taux d'hémoglobine (≥ 2 g/dL) et/ou du taux d'hématocrite (≥ 10 %) d'origine gastro-intestinale suspectée ou confirmée, était inférieur chez les patients traités par célécoxib 200 mg deux fois par jour (N = 2 238) par rapport aux patients traités par diclofénac à libération prolongée 75 mg deux fois par jour associé à l'oméprazole 20 mg une fois par jour (N = 2 246) (0,2 % vs 1,1 % lorsqu'une origine gastro-intestinale était confirmée, $p = 0,004$; 0,4 % vs 2,4 % lorsqu'une origine gastro-intestinale était suspectée, $p = 0,0001$). Les taux de complications gastro-intestinales avec une manifestation clinique telles que perforation, obstruction ou hémorragie étaient très bas et non différents entre les groupes de traitement (4–5 par groupe).

Tolérance cardiovasculaire — Etudes à long terme portant sur des patients présentant des polypes adénomateux sporadiques

Deux études ont été menées visant à évaluer le célécoxib chez des sujets présentant des polypes adénomateux sporadiques : l'essai APC (*Adenoma Prevention with Celecoxib*) et l'essai PreSAP (*Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps*). Au cours de l'essai APC, une augmentation dose-dépendante du critère composite associant décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral (AVC) (évalués) a été observée avec le célécoxib par rapport au placebo sur les 3 ans de traitement. L'essai PreSAP n'a pas révélé d'augmentation statistiquement significative du risque pour le même critère composite.

Au cours de l'essai APC, le risque relatif regroupant décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC (critère composite) était de 3,4 (IC à 95 % 1,4–8,5) avec 400 mg de célécoxib deux fois par jour et de 2,8 (IC à 95 % 1,1–7,2) avec 200 mg de célécoxib deux fois par jour, par rapport au placebo. Les valeurs cumulées pour ce critère composite sur une période de 3 ans étaient de 3,0 % (20/671 sujets) et 2,5 % (17/685 sujets), respectivement, par rapport à 0,9 % (6/679 sujets) pour le placebo. Les augmentations observées comparativement au placebo pour les deux groupes de dose célécoxib étaient principalement dues à une incidence accrue d'infarctus du myocarde.

Au cours de l'essai PreSAP, le risque relatif pour ce même critère composite (évalué) était de 1,2 (IC à 95 % 0,6–2,4) avec le célécoxib 400 mg une fois par jour par rapport au placebo. Les valeurs cumulées pour 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 (évaluée) était de 1,0 % (9/933 sujets) avec une administration de 400 mg de célécoxib une fois par jour et de 0,6 % (4/628 sujets) avec le placebo.

Les données d'une troisième étude à long terme, ADAPT (*The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial*) n'ont démontré aucune augmentation significative du risque cardiovasculaire (CV) avec le célécoxib 200 mg deux fois par jour par rapport au placebo. Le risque relatif pour un critère composite similaire (décès d'origine CV, infarctus du myocarde, AVC) était de 1,14 (IC à 95 % 0,61–2,15) avec 200 mg de célécoxib deux fois par jour par rapport au placebo. L'incidence d'infarctus du myocarde était de 1,1 % (8/717 patients) avec 200 mg de célécoxib deux fois par jour et 1,2 % (13/1 070 patients) avec le placebo.

Evaluation prospective randomisée intégrant la sécurité du célécoxib versus l'ibuprofène ou le naproxène (étude PRECISION — *Prospective Randomised Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen*)

L'étude PRECISION est une étude en double aveugle portant sur la sécurité cardiovasculaire chez les patients atteints d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde (PR) présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire et comparant le célécoxib (200–400 mg par jour) au naproxène (750–1 000 mg par jour) et à l'ibuprofène (1 800–2 400 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 de façon à disposer d'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 recevaient de l'acide acétylsalicylique (aspirine). Les critères d'évaluation secondaires et tertiaires comprenaient les résultats cardiovasculaires, gastro-intestinaux et rénaux. La dose moyenne administrée était de 209 ± 37 mg/jour pour le célécoxib, de $2 045 \pm 246$ pour l'ibuprofène et de 852 ± 103 pour le naproxène.

En ce qui concerne le critère d'évaluation principal, le célécoxib, par rapport 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. Par ailleurs, une étude de 4 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 évalué

Analyse de la population en intention de traiter (ITT — <i>Intent-to-Treat</i>, jusqu'au 30^e mois)			
	Célécoxib 100–200 mg deux fois	Ibuprofène 600–800 mg trois fois par jour	Naproxène 375–500 mg deux

	par jour		fois par jour
N	8 072	8 040	7 969
Sujets présentant des événements	188 (2,3 %)	218 (2,7 %)	201 (2,5 %)
Comparaison par paires	Célécoxib versus naproxène	Célécoxib versus ibuprofène	Ibuprofène versus naproxène
RR (IC 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 43^e mois)			
	Célécoxib 100–200 mg deux fois par jour	Ibuprofène 600–800 mg trois fois par jour	Naproxène 375–500 mg deux fois par jour
N	8 030	7 990	7 933
Sujets présentant des événements	134 (1,7 %)	155 (1,9 %)	144 (1,8 %)
Comparaison par paires	Célécoxib versus naproxène	Célécoxib versus ibuprofène	Ibuprofène versus naproxène
RR (IC 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 PRECISION révèle 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 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 au cours d'un repas (riche en graisses) retarde l'absorption du célécoxib d'environ 1 heure, avec un T_{max} d'environ 4 heures et une augmentation de la biodisponibilité d'environ 20 %.

Chez des volontaires sains adultes, l'exposition systémique globale (ASC) au célécoxib s'est révélée équivalente en cas d'administration sous forme de gélule intacte et en cas d'ajout du contenu d'une gélule à de la compote de pommes. Aucune variation significative de la C_{max} , du T_{max} ou du $T_{1/2}$ n'a été observée en cas d'administration par ajout du contenu de la gélule à de la compote.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 97 % aux concentrations plasmatiques thérapeutiques, et la substance active ne se lie pas préférentiellement aux érythrocytes.

Biotransformation

Le métabolisme du célécoxib utilise principalement le cytochrome P450 2C9. Trois métabolites, inactifs en tant qu'inhibiteurs de COX-1 ou de COX-2, ont été identifiés dans le plasma humain : un alcool primaire, l'acide carboxylique correspondant et la forme glucuroconjuguée.

L'activité du cytochrome P450 2C9 est réduite chez les sujets présentant des polymorphismes génétiques entraînant une diminution de l'activité enzymatique, tels que ceux qui sont homozygotes pour le polymorphisme CYP2C9*3.

Une étude a évalué la pharmacocinétique du célécoxib administré à la dose de 200 mg une fois par jour à des volontaires sains présentant un génotype CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 ou CYP2C9*3/*3. Au cours de celle-ci, après 7 jours de traitement, une augmentation respective de la C_{max} médiane et l' ASC_{0-24} du célécoxib des sujets de génotype CYP2C9*3/*3 de 4 fois et 7 fois les valeurs des autres sujets a été observée. Au cours de trois études distinctes d'administration de dose unique, portant sur un total de 5 sujets de génotype CYP2C9*3/*3, l' ASC_{0-24} d'une dose unique a été environ multipliée par 3 par rapport à celle des métaboliseurs normaux. On estime que la fréquence du génotype homozygote *3/*3 est de 0,3–1,0 % parmi les différents groupes ethniques.

L'administration de célécoxib doit être effectuée avec prudence chez les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2C9 ou suspectés de l'être, en raison d'antécédents/expériences antérieures 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 personnes âgées afro-américaines et caucasiennes.

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

Par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale, les patients ayant une insuffisance hépatique légère présentaient une augmentation moyenne de 53 % de la C_{max} et de 26 % de l'ASC pour le célécoxib. Les valeurs correspondantes chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée étaient de 41 % et 146 %, respectivement. 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 instauré 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 dans ce groupe de patients.

Il existe peu de données sur l'utilisation du célécoxib dans l'insuffisance rénale. La pharmacocinétique du célécoxib n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale mais ne devrait pas être modifiée de façon notable chez ces patients. Par conséquent, la prudence est de mise lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale. L'insuffisance rénale sévère constitue une contre-indication.

Élimination

Le célécoxib est principalement éliminé par métabolisation. Moins de 1 % de la dose est éliminé sous forme inchangée dans les urines. La variabilité interindividuelle de l'exposition au célécoxib est d'un facteur 10 environ. Aux doses thérapeutiques, le célécoxib présente un profil pharmacocinétique indépendant du temps et de la dose.

La demi-vie d'élimination est de 8 à 12 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en moins de 5 jours de traitement.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données de sécurité non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité ou de carcinogénicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'être humain en plus de ceux mentionnés en rubriques 4.4, 4.6 et 5.1 du RCP.

A des doses orales ≥ 150 mg/kg/jour (environ 2 fois l'exposition humaine telle que mesurée par l'ASC₀₋₂₄ à 200 mg deux fois par jour), le célécoxib a entraîné une augmentation de l'incidence des communications interventriculaires, ce qui constitue un événement rare, et des anomalies fœtales telles que des fusions de vertèbres, des fusions de sternèbres et des malformations des sternèbres chez les lapins traités pendant toute la durée de l'organogenèse. Une augmentation dose-dépendante des hernies diaphragmatiques a été observée lorsque les rats recevaient du célécoxib à des doses orales ≥ 30 mg/kg/jour (environ 6 fois l'exposition humaine telle que mesurée par l'ASC₀₋₂₄ à 200 mg deux fois par jour) 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 embryofœtale.

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Laurilsulfate de sodium
Lactose monohydraté
Crospovidone de type A
Povidone K 29-32
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Laurilsulfate de sodium

Encre d'impression (100 mg)

Gomme laque
Laque aluminique de carmin d'indigo (E132)

Encre d'impression (200 mg)

Gomme laque
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/Aluminium claires ou plaquettes PVC blancs opaque/Aluminium contenant 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 ou 100 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

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

100 mg: BE663694
200 mg: BE663695

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

Date de première autorisation: 08/01/2025

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte: 04/2025.
Date d'approbation du texte: 04/2025.