

ANNEXE III : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

COXIBREX 200 mg gélule B/20

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Célécoxib.....200,00 mg
Pour une gélule

Excipient à effet notoire : Lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

COXIBREX est indiqué chez l'adulte dans le soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et de la douleur aiguë post-opératoire.

- Spondylarthrites ankylosantes.

- Traitement de la douleur aiguë musculo-squelettique chez l'adulte.

La décision de prescrire un inhibiteur sélectif de la COX2 doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient.

4.2. Posologie et mode d'administration

En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires du célécoxib en fonction de la dose et de la durée de traitement, ce médicament doit être prescrit à la dose minimale journalière efficace pendant la période la plus courte possible. La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient devront être réévaluées périodiquement, en particulier chez les patients atteints d'arthrose (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie).

- Arthrose :
La dose journalière usuelle recommandée est de 200 mg répartie en une ou deux prises. Chez certains patients dont les symptômes sont insuffisamment soulagés, l'augmentation de la dose à 200 mg 2 fois par jour peut accroître l'efficacité. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique après 2 semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.
- Polyarthrite rhumatoïde :
La dose initiale journalière recommandée est de 200 mg répartie en 2 prises. Si nécessaire, la dose peut être augmentée ultérieurement à 200 mg 2 fois par jour. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique après 2 semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.
- Spondylarthrite ankylosante :
La dose journalière recommandée est de 200 mg répartie en une ou deux prises. Pour un petit nombre de patients dont les symptômes sont insuffisamment soulagés, l'augmentation de la dose à 400 mg répartie en une ou deux prises peut accroître l'efficacité. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique après 2 semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

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

Celebrex peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Coût du traitement journalier : 0,60 à 1,19 euro(s) (gél à 100 mg) ; 0,58 à 1,16 euro(s) (gél à 200 mg).

Sujet âgé (> 65 ans) :

Comme pour tout patient, le traitement sera débuté à 200 mg par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée ultérieurement à 200 mg 2 fois par jour. Une attention particulière doit être portée aux sujets âgés de poids corporel inférieur à 50 kg (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée avérée avec une albumine sérique comprise entre 25 et 35 g/l, le traitement doit être initié à la moitié de la dose recommandée. L'expérience chez ce type de patients se limite à celle des patients cirrhotiques (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

L'expérience avec le célécoxib chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée étant limitée, ces patients devront être traités avec précaution (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Enfant :

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

Métaboliseurs lents du CYP2C9 :

Le risque d'effets indésirables dose-dépendants étant plus élevé, il convient d'administrer avec précaution le célécoxib aux patients connus ou suspectés d'être des métaboliseurs lents du CYP2C9, sur la base du génotypage ou des antécédents/expériences antérieures avec d'autres substrats du CYP2C9. Une réduction de la dose, à la moitié de la dose la plus faible recommandée, est à envisager (cf Pharmacocinétique).

4.3. Contre-indications

- Antécédents d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients (cf Composition).
- Hypersensibilité connue aux sulfamides.
- Ulcère peptique évolutif ou saignement gastro-intestinal (GI).
- Antécédents d'asthme, de rhinite aiguë, de polypes nasaux, d'oedème de Quincke, d'urticaire ou autres réactions de type allergique déclenchées par la prise d'acide acétylsalicylique ou d'AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2 (cyclo-oxygénase-2).
- Grossesse et femmes en âge de procréer, en l'absence d'une contraception efficace (cf Interactions). Dans les deux espèces animales étudiées, le célécoxib a entraîné des malformations (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement, Sécurité préclinique). Dans l'espèce humaine, le risque au cours de la grossesse n'est pas connu mais ne peut être exclu.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement, Sécurité préclinique).
- Insuffisance hépatique sévère (albumine sérique < 25 g/l, ou score de Child-Pugh $\geq$ 10).
- Patients ayant une clairance de la créatinine estimée < 30 ml/min.
- Maladie inflammatoire de l'intestin.
- Insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV).
- Cardiopathie ischémique avérée, artériopathie périphérique et/ou antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des complications gastro-intestinales hautes (perforations, ulcères ou hémorragies [PUH]), dont certaines d'issue fatale, ont été observées chez des patients traités par célécoxib. La prudence sera de rigueur chez les patients les plus à risque de développer une complication gastro-intestinale avec les AINS : les sujets âgés, les patients également traités par d'autres AINS ou par de l'acide acétylsalicylique, ou les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale tels qu'ulcère et hémorragie. Il existe une majoration du risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (ulcération gastro-intestinale ou autres complications gastro-intestinales) lorsque le célécoxib est utilisé en association avec l'acide acétylsalicylique (même à de faibles posologies). Une différence significative au niveau de la tolérance gastro-intestinale entre l'association inhibiteurs

sélectifs de la COX-2 et acide acétylsalicylique comparée à l'association AINS et acide acétylsalicylique n'a pas été démontrée dans les essais cliniques à long terme (cf Pharmacodynamie).

L'utilisation concomitante de célécoxib et d'un AINS autre que l'aspirine doit être évitée. En comparaison au placebo, une augmentation du nombre d'événements cardiovasculaires graves, principalement des infarctus du myocarde, a été observée dans une étude au long cours chez les patients présentant des polypes adénomateux sporadiques traités par le célécoxib à des doses de 200 mg deux fois par jour et 400 mg deux fois par jour (cf Pharmacodynamie).

En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires du célécoxib en fonction de la dose et de la durée du traitement, ce médicament doit être prescrit à la dose minimale journalière efficace pendant la période la plus courte possible. La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient devront être réévaluées périodiquement, en particulier chez les patients atteints d'arthrose (cf Posologie et Mode d'administration, Contre-indications, Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (par exemple, hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) devront être traités avec le célécoxib uniquement après une évaluation approfondie (cf Pharmacodynamie). 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 antiagrégants plaquettaires ne doivent pas être arrêtés (cf Pharmacodynamie). Comme avec d'autres médicaments connus pour inhiber la synthèse des prostaglandines, une rétention hydrique et des oedèmes ont été observés chez des patients traités par le célécoxib. Par conséquent le célécoxib devra être administré avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'insuffisance cardiaque, de dysfonction ventriculaire gauche ou d'hypertension artérielle et chez les patients avec des oedèmes préexistants quelle qu'en soit l'origine, car l'inhibition des prostaglandines peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et une rétention hydrique. Des précautions seront également nécessaires chez les patients traités par des diurétiques ou présentant un risque d'hypovolémie.

Comme tous les AINS, le célécoxib peut entraîner une hypertension ou aggraver une hypertension préexistante, augmentant ainsi l'incidence d'événements cardiovasculaires. Une surveillance étroite de la pression artérielle au début du traitement par célécoxib puis au cours du traitement doit donc être effectuée. L'existence d'une altération de la fonction rénale ou hépatique, et particulièrement d'un dysfonctionnement cardiaque, est plus probable chez les sujets âgés. Par conséquent, une surveillance médicale appropriée doit être assurée. Les AINS, célécoxib inclus, peuvent être responsables d'une toxicité rénale. Les essais cliniques réalisés avec le célécoxib ont montré des effets rénaux similaires à ceux observés avec les AINS comparateurs. Les patients les plus à risque de développer une toxicité rénale sont les patients atteints d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque, de troubles hépatiques, ceux prenant des diurétiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ainsi que les sujets âgés (cf Interactions). Il convient de surveiller étroitement ces patients lorsqu'ils suivent un traitement par le célécoxib.

Quelques cas de réactions hépatiques graves ont été rapportés avec le célécoxib, parmi lesquelles des hépatites fulminantes (certaines d'issue fatale), nécroses hépatiques et 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 réactions hépatiques graves sont apparues dans le mois suivant le début du traitement (cf Effets indésirables). Au cours du traitement, des mesures appropriées seront prises et l'arrêt du traitement par célécoxib doit être envisagé s'il existe une quelconque détérioration fonctionnelle des organes sus-mentionnés.

Le célécoxib inhibe le CYP2D6. Même s'il n'est pas un puissant inhibiteur de cette enzyme, une diminution de la posologie peut être nécessaire pour les médicaments dont la dose est adaptée pour chaque patient et qui sont métabolisés par le CYP2D6 (cf Interactions). Les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2C9 doivent être traités avec précaution (cf Pharmacocinétique).

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'issue fatale, incluant la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été très rarement rapportées en association avec l'utilisation de célécoxib (cf Effets indésirables). 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. De graves réactions d'hypersensibilité (incluant anaphylaxie, oedème de Quincke et éruption cutanée d'origine médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques [DRESS, ou syndrome d'hypersensibilité]) ont été rapportées chez les patients recevant du célécoxib (cf Effets indésirables). 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 (cf Contre-indications). Le célécoxib doit être arrêté dès les premiers signes de rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Le célécoxib peut masquer une fièvre et d'autres signes d'inflammation. Chez des patients traités conjointement par warfarine, des hémorragies graves ont été observées. La prudence sera de rigueur en cas de coadministration du célécoxib avec la warfarine ou d'autres anticoagulants oraux (cf Interactions). Les gélules de Celebrex 100 mg et 200 mg contiennent du lactose (respectivement 149,7 mg et 49,8 mg). Leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Interactions pharmacodynamiques :

L'activité anticoagulante devra être contrôlée chez les patients prenant de la warfarine ou des produits similaires, particulièrement dans les premiers jours qui suivront l'initiation ou la modification de la posologie de célécoxib car ces patients ont un risque augmenté de complications hémorragiques. Pour cette raison, la prise d'anticoagulants oraux doit s'accompagner d'une étroite surveillance du taux de prothrombine INR des patients, principalement lors des premiers jours suivant l'initiation du traitement par célécoxib ou lors d'un changement de la posologie de célécoxib (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Des hémorragies, dont certaines d'issue fatale, associées à un allongement du taux de prothrombine et de l'INR ont été observées chez des patients, notamment chez des sujets âgés, recevant de façon concomitante du célécoxib et de la warfarine.

Les AINS peuvent réduire les effets des médicaments diurétiques et antihypertenseurs. Comme pour les AINS, le risque d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, peut être augmenté chez certains patients ayant une fonction rénale altérée (par exemple : patients déshydratés, patients prenant des diurétiques ou patients âgés) lors de l'association des IEC ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II avec les AINS, y compris le célécoxib (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Par conséquent, cette association devra être administrée avec prudence, en particulier chez les sujets âgés. Les patients devront être correctement hydratés et la fonction rénale devra être surveillée après l'instauration du traitement concomitant, puis de façon périodique.

Au cours d'une étude clinique effectuée pendant 28 jours sur des patients atteints d'hypertension de stade I et II, contrôlée par le lisinopril, l'administration de 200 mg de célécoxib deux fois par jour n'a pas entraîné d'augmentation cliniquement significative de la pression artérielle systolique ou diastolique moyenne, comparativement 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 traités par placebo (ont été définis comme non répondeurs, les sujets dont la pression artérielle diastolique mesurée au tensiomètre était > 90 mmHg ou dont l'augmentation de la pression artérielle diastolique était de plus de 10 % comparativement à l'inclusion) ; cette différence était statistiquement significative. Une augmentation de la néphrotoxicité de la ciclosporine et du tacrolimus ayant été évoquée en cas d'administration conjointe des AINS avec la ciclosporine ou le tacrolimus, la fonction rénale devra être surveillée en cas d'association du célécoxib avec l'un de ces médicaments.

Le célécoxib peut être utilisé en association avec une faible dose d'acide acétylsalicylique, mais ne peut se substituer à l'acide acétylsalicylique dans le cadre de la prévention cardiovasculaire. Dans les études soumises, comme avec d'autres AINS, un risque augmenté 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, en comparaison à l'utilisation de célécoxib seul (cf Pharmacodynamie).

Interactions pharmacocinétiques :

Effets du célécoxib sur les autres médicaments :

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

Des études in vitro ont montré que le célécoxib était susceptible d'inhiber le métabolisme catalysé par le cytochrome 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.

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 noréthistérone/35 µg éthinylestradiol).

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

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

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

Effet des autres médicaments sur le célécoxib :

Chez les sujets métaboliseurs lents du CYP2C9, présentant une exposition systémique accrue au célécoxib, un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP2C9 pourrait encore accroître l'exposition au célécoxib. Il convient d'éviter de

telles associations chez les métaboliseurs lents connus du CYP2C9 (cf Posologie et Mode d'administration, Pharmacocinétique).

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :

Il n'existe pas de données cliniques concernant des grossesses exposées au célécoxib. Les études réalisées chez l'animal (rats et lapins) ont mis en évidence une toxicité sur les fonctions de reproduction incluant des malformations (cf Contre-indications, Sécurité préclinique).

Dans l'espèce humaine, le risque au cours de la grossesse est inconnu mais ne peut être exclu. Comme les autres médicaments inhibant la synthèse des prostaglandines, le célécoxib peut entraîner une inertie utérine et une fermeture prématurée du canal artériel lors du dernier trimestre de la grossesse. Le célécoxib est contre-indiqué au cours de la grossesse et chez les femmes pouvant devenir enceintes (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi). En cas de découverte d'une grossesse au cours du traitement, le célécoxib devra être arrêté.

Allaitement :

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

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

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

4.8. Effets indésirables

- Les événements indésirables listés par classe d'organe et classés par fréquence dans le tableau 1 correspondent aux données présentées dans les sources suivantes :
- Événements 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 traitement de référence, 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 de 100 mg à 800 mg. Au cours d'études supplémentaires utilisant des comparateurs tels que les AINS non sélectifs, approximativement 7400 patients atteints d'arthrose ont été traités par le célécoxib à des doses quotidiennes atteignant 800 mg, dont environ 2300 patients ont été traités pendant 1 an ou plus. Les événements 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.
- Événements indésirables rapportés à des taux 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 et PreSAP ; cf Pharmacodynamie : Tolérance cardiovasculaire, Études à long terme portant sur des patients présentant des polypes adénomateux sporadiques).

- Événements indésirables spontanément notifiés après la commercialisation du produit sur une période au cours de laquelle, d'après les estimations, plus de 70 millions de patients ont été traités par le célécoxib (diverses doses, durées et indications). Tous les événements indésirables n'étant pas notifiés au titulaire d'AMM, ni inclus dans la base de données de sécurité, il n'est pas possible de déterminer de manière fiable la fréquence de ces événements.

Très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1000$ à $< 1/100$; rare : $\geq 1/10\,000$ à $< 1/1000$; fréquence indéterminée : événements survenus après commercialisation⁽³⁾.

Fréquence	Événements indésirables
Infections et infestations :	
Fréquent	Sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, infection de l'appareil urinaire
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Peu fréquent	Anémie
Rare	Leucopénie, thrombocytopénie
Fréquence indéterminée	Pancytopénie
Affections du système immunitaire :	
Fréquent	Hypersensibilité aggravée
Fréquence indéterminée	Réactions allergiques graves, choc anaphylactique, anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Peu fréquent	Hyperkaliémie
Affections psychiatriques :	
Fréquent	Insomnie
Peu fréquent	Anxiété, dépression, fatigue

Rare	Confusion
Fréquence indéterminée	Hallucinations
Affections du système nerveux :	
Fréquent	Vertiges, hypertonie
Peu fréquent	Paresthésies, somnolence, accident vasculaire cérébral(1)
Rare	Ataxie, altération du goût
Fréquence indéterminée	Céphalées, aggravation de l'épilepsie, méningite aseptique, agueusie, anosmie, hémorragie intracrânienne fatale
Affections oculaires :	
Peu fréquent	Vision floue
Fréquence indéterminée	Conjonctivite, hémorragie oculaire, occlusion de l'artère ou de la veine rétinienne
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	
Peu fréquent	Acouphènes, hypoacousie(1)
Affections cardiaques :	
Fréquent	Infarctus du myocarde(1)
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque, palpitations, tachycardie
Fréquence indéterminée	Arythmie
Affections vasculaires :	
Très fréquent	Hypertension(1)

Peu fréquent	Aggravation de l'hypertension
Fréquence indéterminée	Bouffées vasomotrices, vascularite, embolie pulmonaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Fréquent	Pharyngite, rhinite, toux, dyspnée(1)
Fréquence indéterminée	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales :	
Fréquent	Douleurs abdominales, diarrhées, dyspepsie, flatulences, vomissements(1), dysphagie(1)
Peu fréquent	Constipation, éructation, gastrite, stomatite, aggravation de l'inflammation gastro-intestinale
Rare	Ulcérations duodénale, gastrique, oesophagienne, intestinale et du côlon, perforation intestinale, oesophagite, méléna, pancréatite
Fréquence indéterminée	Nausées, hémorragie gastro-intestinale, colite/colite aggravée
Affections hépatobiliaires :	
Peu fréquent	Anomalie des fonctions hépatiques, augmentation des ALAT et ASAT
Rare	Élévation des enzymes hépatiques
Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique (parfois d'issue fatale ou nécessitant une greffe du foie), hépatite fulminante (parfois fatale), nécrose hépatique, hépatite, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Fréquent	Éruption, prurit

Peu fréquent	Urticaire
Rare	Alopécie, photosensibilité
Fréquence indéterminée	Ecchymoses, éruption bulleuse, dermatite exfoliative, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, éruption cutanée d'origine médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité), angio-oedème, pustulose exanthématique aiguë généralisée
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
Peu fréquent	Crampes des membres inférieurs
Fréquence indéterminée	Arthralgie, myosite
Affections du rein et des voies urinaires :	
Peu fréquent	Augmentation de la créatinine, augmentation de l'urée
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle, hyponatrémie
Affections des organes de reproduction et du sein :	
Fréquence indéterminée	Troubles menstruels non spécifiés
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquent	Symptômes pseudogrippaux, oedème périphérique/rétention liquidienne
Fréquence indéterminée	Douleur thoracique

(1) Événements indésirables survenus au cours d'études menées dans la prévention des polypes, portant sur des sujets traités par 400 mg de célécoxib par jour au cours de deux essais cliniques d'une durée maximale de 3 ans (essais APC et PreSAP). Les événements indésirables listés 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 événements indésirables suivants, précédemment inconnus, sont

survenus dans les études menées dans la prévention des polypes, portant sur des sujets traités par 400 mg de célécoxib par jour au cours de deux essais cliniques d'une durée maximale de 3 ans (essais APC et PreSAP) :

Fréquents : angine de poitrine, syndrome du côlon irritable, néphrolithiase, augmentation de la créatinine sanguine, hyperplasie bénigne de la prostate, prise de poids.

Peu fréquents : infection par helicobacter, herpès zostérien, érysipèle, bronchopneumonie, labyrinthite, infection gingivale, lipome, corps flottants du vitré, hémorragie conjonctivale, thrombose veineuse profonde, dysphonie, hémorragie hémorroïdale, selles fréquentes, ulcérations buccales, dermatite allergique, ganglions, nycturie, hémorragies vaginales, sensibilité des seins, fracture des membres inférieurs, augmentation du sodium sanguin.

(3) Événements indésirables spontanément notifiés aux centres de pharmacovigilance sur une période au cours de laquelle, d'après les estimations, plus de 70 millions de patients ont été traités par le célécoxib (diverses doses, durées et indications). Par conséquent, les fréquences de ces événements ne peuvent être déterminées de manière fiable. Les événements indésirables mentionnés pour les patients après commercialisation sont uniquement ceux qui n'ont pas déjà été observés dans les essais portant sur l'arthrose ou la prévention des polypes.

L'évaluation des résultats finaux des essais APC et PreSAP (données poolées des deux essais ; pour les résultats des essais individuels, cf Pharmacodynamie) pour les patients traités par 400 mg de célécoxib par jour pendant 3 ans au maximum a montré une augmentation du nombre d'infarctus du myocarde de 7,6 événements pour 1000 patients (peu fréquent) par rapport au placebo ; il n'a pas été observé d'augmentation du nombre d'AVC (types non différenciés) par rapport au placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Centre National de Pharmacovigilance - Site internet: www.pharmacovigilance.rns.tn

4.9. Surdosage

Il n'existe aucune expérience clinique de surdosage. Des doses uniques jusqu'à 1200 mg et des doses répétées jusqu'à 1200 mg, deux fois par jour, ont été administrées pendant 9 jours à des sujets sains sans provoquer d'effets indésirables cliniquement significatifs. En cas d'éventuel surdosage, une prise en charge médicale adaptée est nécessaire, par exemple évacuation du contenu gastrique, surveillance clinique et, si nécessaire, un traitement symptomatique. Il est peu probable que la dialyse soit un moyen efficace d'élimination du médicament en raison de sa forte liaison aux protéines.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoire non stéroïdien, antirhumatismal, AINS, coxibs (code ATC : M01AH01).

Le célécoxib est un inhibiteur oral, sélectif de la cyclo-oxygénase-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.

La cyclo-oxygénase est responsable de la synthèse des prostaglandines. Deux isoformes, COX-1 et COX-2, ont été identifiées. La cyclo-oxygénase-2 (COX-2) est l'isoforme de l'enzyme induite par des stimuli pro-inflammatoires et est admise comme étant le principal responsable de la synthèse des médiateurs prostanoïdes de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre. La COX-2 est également impliquée dans l'ovulation, l'implantation et la

fermeture du canal artériel, la régulation de la fonction rénale, et certaines fonctions du SNC (induction de la fièvre, perception de la douleur et fonction cognitive). Elle pourrait également jouer un rôle dans la cicatrisation des ulcères. La COX-2 a été mise en évidence dans les tissus autour des ulcères gastriques chez l'homme, mais son implication dans la cicatrisation des ulcères n'a pas été établie.

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

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

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

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 4200 patients lors d'essais contrôlés versus placebo et produits de référence. Il a également été évalué pendant 24 semaines dans le traitement de l'inflammation et de la douleur de la polyarthrite rhumatoïde chez environ 2100 patients lors d'essais contrôlés versus placebo et produits de référence. 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 dans le traitement symptomatique de la spondylarthrite ankylosante chez 896 patients lors d'essais contrôlés versus placebo et produits de référence. Dans ces essais, 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 essais contrôlés randomisés en double aveugle, comprenant une endoscopie de la partie haute du tractus gastro-intestinal, ont été menés aux doses de 50 à 400 mg, 2 fois par jour, de célécoxib chez environ 4500 patients sans ulcération initiale. Lors d'études endoscopiques sur douze semaines versus naproxène (1000 mg par jour) et ibuprofène (2400 mg par jour), le célécoxib (100 à 800 mg par jour) était 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.

Dans une étude prospective de sécurité à long terme (durée 6 à 15 mois, étude CLASS), 5800 patients arthrosiques et 2200 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont reçu du célécoxib à raison de 400 mg deux fois par jour (soit respectivement quatre fois et deux fois la posologie recommandée pour l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde), de l'ibuprofène à raison de 800 mg trois fois par jour ou du diclofénac à raison de 75 mg deux fois par jour (chacun aux doses thérapeutiques). 22 % des patients inclus prenaient simultanément de faibles doses d'acide acétylsalicylique ($\leq$ 325 mg par jour), essentiellement en prévention cardiovasculaire. En ce qui concerne le critère principal d'évaluation désigné comme étant les ulcères compliqués (définis comme une hémorragie, une perforation ou une occlusion gastro-intestinale), le célécoxib n'a pas été significativement différent de l'ibuprofène, ni du

diclofénac individuellement. Il n'y avait pas non plus de différence statistiquement significative dans le groupe des AINS combinés en ce qui concerne les ulcères compliqués (risque relatif 0,77 ; IC à 95 % 0,41-1,46 ; valeurs basées sur toute la durée de l'étude). Au niveau du critère mixte ulcères compliqués et symptomatiques, l'incidence était significativement moindre dans le groupe célécoxib comparé au groupe AINS (risque relatif 0,66 ; IC à 95 % 0,45-0,97), mais pas entre le célécoxib et le diclofénac. Les patients prenant simultanément du célécoxib et de faibles doses d'acide acétylsalicylique ont présenté des taux 4 fois supérieurs d'ulcères compliqués par rapport à ceux sous célécoxib seul. L'incidence 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.

Dans une étude de sécurité prospective, randomisée, d'une durée de 24 semaines chez des patients âgés de plus de 60 ans ou ayant des antécédents d'ulcères gastroduodénaux (à l'exclusion des patients utilisant l'acide acétylsalicylique), 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 = 2238) comparativement aux patients traités par diclofénac forme à libération prolongée 75 mg deux fois par jour associé à oméprazole 20 mg une fois par jour (N = 2246 ; 0,2 % vs 1,1 % lorsqu'une origine gastro-intestinale était confirmée, $p = 0,004$; 0,4 % vs 2,4 % lorsque qu'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 ; études à long terme portant sur des patients présentant des polypes adénomateux sporadiques :

Deux études évaluant le célécoxib chez des sujets présentant des polypes adénomateux sporadiques ont été menées : l'essai APC (Adenoma prevention with célécoxib) et l'essai PreSAP (Prevention of spontaneous adenomatous polyps).

Dans l'essai APC, une augmentation dose-dépendante du critère composite associant décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde (IDM) et accident vasculaire cérébral (AVC) a été observée avec le célécoxib comparativement au placebo sur les 3 ans de traitement. L'essai PreSAP n'a pas montré d'augmentation statistiquement significative du risque pour le même critère composite.

Dans l'essai APC, le risque relatif regroupant décès d'origine cardiovasculaire, IDM 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, comparativement 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, comparé à 0,9 % (6/679 sujets) pour le placebo. Les augmentations observées comparativement au placebo pour les deux groupes de dose de célécoxib étaient principalement dues à une incidence accrue d'infarctus du myocarde.

Dans l'essai PreSAP, le risque relatif pour ce même critère composite était de 1,2 (IC à 95 % 0,6-2,4) avec le célécoxib 400 mg deux fois par jour comparativement 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 pour le célécoxib et le placebo. L'incidence du nombre d'infarctus du myocarde était de 1,0 % (9/933 sujets) avec une administration quotidienne de 400 mg de célécoxib et de 0,6 % (4/628 sujets) avec le placebo.

Les données d'une troisième étude effectuée à long terme, ADAPT (Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial), n'ont pas montré d'augmentation significative du risque cardiovasculaire avec le célécoxib 200 mg deux fois par jour comparativement au placebo. Le risque relatif pour un critère composite similaire

(décès d'origine cardiovasculaire, IDM, AVC) était de 1,14 (IC à 95 % 0,61 - 2,12) avec 200 mg de célécoxib deux fois par jour comparativement 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 % (13/1070 patients) avec le placebo.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le célécoxib est bien absorbé, et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 3 heures environ. La prise avec la nourriture (repas riche en graisses) retarde l'absorption d'environ 1 heure.

Le célécoxib est principalement éliminé par métabolisation. Moins de 1 % de la dose est éliminé sous forme inchangée dans les urines. La variabilité inter-sujets de l'exposition au célécoxib est d'environ un facteur 10. Aux doses thérapeutiques, le célécoxib a un profil pharmacocinétique indépendant du temps et de la dose. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 97 % aux concentrations plasmatiques thérapeutiques, et le produit n'est pas préférentiellement lié aux érythrocytes. La demi-vie d'élimination est de 8 à 12 heures. L'état d'équilibre est atteint en moins de 5 jours de traitement. L'activité pharmacologique est attribuée à la molécule mère. Les principaux métabolites présents dans la circulation n'ont pas d'activité décelable sur la COX-1 ou la COX-2.

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 glucuroconjugée.

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, il a été observé une augmentation respective de la C_{max} médiane et de l'ASC₀₋₂₄ du célécoxib des sujets de génotype CYP2C9*3/*3 de 4 et 7 fois les valeurs des autres sujets.

Au cours de trois études distinctes d'administration en dose unique, portant sur un total de 5 sujets de génotype CYP2C9*3/*3, l'ASC₀₋₂₄ d'une dose unique a été environ triplée comparativement 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.

Il convient d'administrer avec précaution le célécoxib aux patients connus ou suspectés d'être des métaboliseurs lents du CYP2C9 d'après des antécédents/expériences antérieures avec d'autres substrats du CYP2C9 (cf Posologie et Mode d'administration).

Il n'a pas été trouvé de différences cliniquement significatives des paramètres pharmacocinétiques du célécoxib entre les sujets âgés afro-américains et caucasiens.

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

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

Il y a peu de données sur l'utilisation du célécoxib dans l'insuffisance rénale. La pharmacocinétique du célécoxib n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale mais ne devrait pas être modifiée de façon notable chez ces patients. En

conséquence, la prudence est recommandée lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale. L'insuffisance rénale sévère constitue une contre-indication.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, povidone K30, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, gélule blanche-bleue de taille 0.

Enveloppe de la gélule : Dioxyde de titane, gélatine, indigotine.

6.2. Incompatibilités

<Sans objet>

6.3. Durée de conservation

24 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

PVC transparent / Aluminium

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

Laboratoires PHARMAGHREB

Z.I. ARIANA AÉROPORT

BP7 – 1080 CEDEX TUNIS - TUNISIE

TEL : 00 (216) 71.940.300

FAX : 00 (216) 71.940.309

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

9014022

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

AMM du 23/03/2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

/

11. DOSIMETRIE

<Sans objet.>

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

<Sans objet.>

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I (Tableau A)