

CELEBREX® 200 mg
Celecoxib

Gélule, Boite de 10, 20 et 30

Date : 05/2021, V0.08

Marché de référence : Etats Unis

TUNISIE

Produit fabriqué localement
MLL

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CELEBREX® 200 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 200 mg de célécoxib.

Excipient à effet notoire:

Lactose (chaque gélule contient 49,80 mg de lactose monohydraté; voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélules blanches et opaques présentant deux bandes dorées indiquant respectivement 7767 et 200.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

CELEBREX® 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 cyclo-oxygénase-2 (COX-2) doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires du célécoxib 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 (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.8 et 5.1).

Arthrose

La dose journalière usuelle recommandée est de 200 mg. Chez certains patients dont les symptômes sont insuffisamment soulagés, l'augmentation de la dose à 200 mg deux fois par jour peut accroître l'efficacité. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique après 2 semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

Polyarthrite rhumatoïde

La dose initiale journalière recommandée est de 200 mg.

Si nécessaire, la dose peut être augmentée ultérieurement à 200 mg deux 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. 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.

Mode d'administration

Voie orale

Pour les patients qui ont des difficultés à avaler les gélules, le contenu d'une gélule CELEBREX® peut être ajouté à une compote de pomme. L'intégralité du contenu de la gélule doit être soigneusement vidée sur une cuillère à café rase de compote de pomme froide ou à température ambiante et le tout doit être ingéré immédiatement avec de l'eau. Le contenu de la gélule saupoudré sur la compote de pomme reste stable pendant 6 heures au maximum au réfrigérateur (2-8 °C / 35-45 °F).

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Réduisez la dose de 50 % chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée (catégorie B dans la classification de Child-Pugh). L'administration de CELEBREX® aux patients souffrant d'insuffisance hépatique grave n'est pas recommandée [voir Mises en garde et précautions d'emploi, Utilisation chez des patients spécifiques et Pharmacologie clinique].

Métaboliseurs lents des substrats du CYP2C9

Les patients adultes qui sont des métaboliseurs lents du CYP2C9 avérés ou supposés d'après leur génotype ou leurs antécédents/leur expérience avec d'autres substrats du CYP2C9 (par ex. warfarine, phénytoïne), le traitement doit être instauré à la moitié de la dose minimale recommandée.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité connue (par ex., réactions anaphylactiques et réactions cutanées graves) au célécoxib ou à l'un des composants du médicament [voir *Mises en garde et précautions d'emploi*].
- Antécédents d'asthme, d'urticaire ou d'autres réactions allergiques consécutives à la prise d'aspirine ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactiques graves et parfois fatales aux AINS, ont été signalées chez ce type de patients [voir *Mises en garde et précautions d'emploi*].
- Dans le contexte du PAC [voir *Mises en garde et précautions d'emploi*]
- Patients ayant eu des réactions allergiques aux sulfamides [voir *Mises en garde et précautions d'emploi*].

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Événements thrombotiques cardiovasculaires

Les essais cliniques portant sur plusieurs AINS, sélectifs et non sélectifs de la cyclooxygénase-2 (COX-2), réalisés sur une période allant jusqu'à trois ans ont révélé un risque accru d'événements thrombotiques cardiovasculaires (CV) graves, notamment d'infarctus du myocarde (IM) et d'accident vasculaire cérébral, potentiellement mortels. Sur la base des données disponibles, on ne peut garantir que le risque d'événements thrombotiques CV soit similaire pour tous les AINS. L'augmentation relative des événements

thrombotiques CV graves, par rapport à la valeur initiale, induite par l'utilisation d'AINS semble similaire avec ou sans maladie CV avérée ou facteurs de risque de maladie CV. Toutefois, les patients avec une maladie CV avérée ou des facteurs de risque affichent une incidence absolue plus élevée des événements thrombotiques CV graves excessifs, en raison de leur taux initial accru. Certaines études observationnelles ont découvert que cette majoration du risque d'événements thrombotiques CV graves apparaissait dès les premières semaines de traitement. L'augmentation du risque thrombotique CV a été observée de façon plus consistante à des doses plus élevées.

Lors de l'essai APC (prévention de l'adénome avec le célécoxib), un risque multiplié par un facteur de 3 environ pour le critère d'évaluation combiné regroupant décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral a été observé dans les bras de traitement recevant 400 mg de CELEBREX® deux fois par jour et 200 mg de CELEBREX® deux fois par jour par rapport aux patients sous placebo. Les augmentations dans les deux groupes sous célécoxib par rapport aux patients sous placebo étaient dues principalement à une incidence accrue d'infarctus du myocarde [voir Études cliniques].

Un essai randomisé contrôlé intitulé « Évaluation prospective randomisée de l'innocuité intégrée du célécoxib versus ibuprofène ou naproxène » (PRECISION – Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen) a été mené pour évaluer le risque thrombotique cardiovasculaire relatif d'un inhibiteur de la COX-2, le célécoxib, comparé aux AINS non sélectifs, le naproxène et l'ibuprofène. Le célécoxib 100 mg deux fois par jour était non inférieur au naproxène 375 à 500 mg deux fois par jour et à l'ibuprofène 600 à 800 mg trois fois par jour pour le critère d'évaluation combiné de l'Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTCC), comprenant les décès cardiovasculaires (y compris les décès hémorragiques), les infarctus du myocarde non fatals et les accidents vasculaires cérébraux non fatals [Voir Études cliniques].

Afin de limiter le risque éventuel d'événement CV indésirable chez les patients sous AINS, utilisez la dose efficace la plus faible pendant la période la plus courte possible. Les médecins comme les patients doivent rester vigilants quant à l'apparition de tels événements, tout au long du traitement, même en l'absence de symptômes CV préalables. Les patients doivent être informés des symptômes des événements CV graves et des mesures à prendre le cas échéant.

Il n'existe aucune preuve concrète que l'administration simultanée d'aspirine réduit le risque accru d'événements thrombotiques cardiovasculaires graves associés à la prise d'AINS. L'administration simultanée d'aspirine et d'un AINS tel que le célécoxib augmente les risques d'événements gastro-intestinaux (GI) graves [voir *Mises en garde et précautions d'emploi*].

Après un pontage aorto-coronarien (PAC)

Deux vastes essais cliniques comparatifs à grande échelle concernant un AINS COX-2 sélectif pour le traitement de la douleur dans les 10 à 14 premiers jours qui suivent un PAC ont mis en évidence une incidence accrue d'infarctus du myocarde et d'AVC. Les AINS sont contre-indiqués dans le contexte du PAC [voir *Contre-indications*].

Patients ayant été victimes d'un IM

Des études observationnelles réalisées dans le Registre national danois ont montré que les patients traités par AINS pendant la période suivant un IM présentaient un risque accru de nouvel infarctus, de mort CV et de mortalité de toutes causes dès la première semaine de traitement. Dans la même cohorte, l'incidence des décès dans l'année suivant l'IM était de 20 pour 100 personnes-années chez les patients traités par AINS et de 12 pour 100 personnes-années chez les patients non exposés aux AINS. Si le taux absolu de décès a décliné au-delà de la première année suivant l'IM, le risque relatif accru de décès chez les utilisateurs d'AINS a persisté au moins quatre années de suivi.

Évitez l'utilisation de CELEBREX® chez les patients ayant été récemment victimes d'un IM sauf si les bénéfices attendus l'emportent sur le risque d'événements thrombotiques CV récurrents. Si CELEBREX® est utilisé chez les patients ayant été récemment victimes d'un IM, surveillez l'apparition de signes d'ischémie cardiaque.

Hémorragie, ulcération et perforation gastro-intestinale

Les AINS, y compris le célécoxib, peuvent provoquer des effets indésirables gastro-intestinaux graves notamment des inflammations, hémorragies, ulcérations et perforations de l'œsophage, de l'estomac, de l'intestin grêle ou du gros intestin, certaines d'entre elles pouvant être fatales. Ces événements indésirables graves peuvent survenir à tout moment, avec ou sans symptômes annonciateurs, chez des patients sous CELEBREX®. Un patient sur cinq seulement ayant développé un événement indésirable grave au niveau gastro-intestinal sous AINS est symptomatique. Des cas d'ulcérations, d'hémorragies abondantes ou de perforations de l'appareil GI supérieur provoqués par les AINS ont été observés chez environ 1 % des patients traités de 3 à 6 mois, et chez environ 2 à 4 % des patients traités un an. Pour autant, même les traitements AINS de courte durée ne sont pas sans risques.

Facteurs de risque de saignement, ulcération et perforation gastro-intestinale

Les patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal et/ou d'hémorragie GI qui prenaient des AINS avaient 10 fois plus de risques de développer une hémorragie gastro-intestinale que les patients ne présentant aucun de ces facteurs de risque. D'autres facteurs augmentent le risque d'hémorragie GI chez les patients sous AINS, notamment l'utilisation prolongée d'AINS, l'utilisation concomitante de corticoïdes oraux, d'antiagrégants plaquettaires (tels que l'aspirine), d'anticoagulants ou d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), le tabagisme, la consommation d'alcool, le vieillissement et un état de santé globalement médiocre. La plupart des cas post-AMM d'événements GI fatals concernaient des patients âgés ou handicapés. Par ailleurs, les patients atteints d'une maladie hépatique avancée et/ou d'une coagulopathie présentent un risque accru d'hémorragie GI.

Les taux d'ulcères compliqués et symptomatiques étaient de 0,78 % à neuf mois pour tous les patients de l'essai CLASS et de 2,19 % pour le sous-groupe sous faible dose d'acide acétylsalicylique (AAS). Les patients âgés d'au moins 65 ans avaient une incidence de 1,40 % à neuf mois, de 3,06 % lorsqu'ils prenaient également de l'AAS [voir Études cliniques].

Stratégies pour minimiser les risques GI chez les patients traités par AINS :

- Utilisez la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible.
- Évitez l'utilisation de plusieurs AINS en même temps.
- Évitez l'utilisation d'AINS chez les patients présentant un risque élevé sauf si bénéfices attendus l'emportent sur le risque accru de saignement. Chez ces patients et ceux qui présentent une hémorragie GI active, envisagez des traitements autres que les AINS.

- Surveillez l'apparition d'éventuels signes et symptômes d'ulcération et/ou d'hémorragie GI au cours du traitement par AINS.
- Si un événement indésirable GI grave est suspecté, examinez et traitez le patient rapidement et arrêtez le traitement par CELEBREX® jusqu'à la disparition de l'événement indésirable GI grave.
- En cas d'utilisation concomitante d'aspirine en faible dose dans le cadre d'une prophylaxie cardiaque, surveillez les patients de près afin de détecter une éventuelle hémorragie GI [voir *Interactions médicamenteuses*].

Hépatotoxicité

Des élévations de l'ALAT ou de l'ASAT (au moins trois fois la limite supérieure de la normale [LSN]) ont été rapportées chez environ 1 % des patients traités par AINS dans les essais cliniques. En outre, de rares cas, parfois mortels, d'atteinte hépatique sévère, notamment d'hépatite fulminante, de nécrose du foie et d'insuffisance hépatique, ont été rapportés.

Des élévations de l'ALAT ou de l'ASAT (moins de trois fois la LSN) peuvent toucher jusqu'à 15 % des patients traités par AINS, y compris par célécoxib.

Lors d'essais cliniques comparatifs portant sur CELEBREX®, l'incidence d'augmentations proches du niveau limite (supérieures ou égales à 1,2 fois et inférieures à 3 fois la limite supérieure de la normale) des enzymes hépatiques était de 6 % pour CELEBREX® et de 5 % pour le placebo, et environ 0,2 % des patients sous CELEBREX® et 0,3 % des patients sous placebo ont présenté des augmentations notables de l'ALAT et de l'ASAT.

Informez les patients des signes et symptômes avant-coureurs de l'hépatotoxicité (par ex. nausées, fatigue, léthargie, prurit, ictère, sensibilité du quadrant supérieur de droite et syndrome grippal). En cas d'apparition de signes et symptômes cliniques d'une maladie du foie ou en cas de manifestations systémiques (par ex. éosinophilie, éruption), interrompez le traitement par CELEBREX® immédiatement et effectuez une évaluation clinique du patient.

Hypertension

Les AINS, y compris CELEBREX®, peuvent entraîner l'apparition d'une hypertension ou l'aggravation d'une hypertension préexistante, les deux pouvant augmenter l'incidence d'événements CV. Il est possible que les patients prenant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), des diurétiques thiazidiques ou des diurétiques de l'anse ne répondent pas correctement à ces traitements en cas de prise d'AINS [voir *Interactions médicamenteuses*].

Voir les données supplémentaires sur la tension artérielle pour CELEBREX® dans Études cliniques (14.6, 14.7).

Surveillez la tension artérielle au début du traitement par AINS puis tout au long du traitement.

Insuffisance cardiaque et œdème

La méta-analyse collaborative des essais sur les coxib et les AINS traditionnels incluant des essais randomisés contrôlés a montré une augmentation de près de deux fois des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients traités avec des COX-2 sélectifs et des AINS non sélectifs, comparativement aux patients sous placebo. Dans une étude du Registre national danois menée chez des patients en insuffisance cardiaque, les AINS ont augmenté le risque d'hospitalisation pour un IM et de décès en lien avec l'insuffisance cardiaque.

Par ailleurs, des cas de rétention liquidienne et d'œdème ont été observés chez certains patients traités par AINS. L'utilisation de célécoxib peut amoindrir les effets CV de

plusieurs agents thérapeutiques utilisés pour traiter ces maladies (par ex. diurétiques, inhibiteurs IEC ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine [ARA]) [voir *Interactions médicamenteuses*].

Dans l'étude CLASS [voir *Études cliniques*], les taux cumulés de Kaplan-Meier à 9 mois d'œdème périphérique chez les patients sous CELEBREX® 400 mg deux fois par jour (4 fois et 2 fois les doses recommandées pour l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde, respectivement), ibuprofène 800 mg trois fois par jour et diclofénac 75 mg deux fois par jour étaient respectivement de 4,5 %, 6,9 % et 4,7 %.

Évitez l'utilisation de CELEBREX® chez les patients ayant une insuffisance cardiaque sévère sauf si les bénéfices attendus l'emportent sur le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque. Si CELEBREX® est utilisé chez les patients ayant une insuffisance cardiaque sévère, surveillez l'apparition de signes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque

Toxicité rénale et hyperkaliémie

Toxicité rénale

Une prise prolongée d'AINS a occasionné une nécrose papillaire rénale et d'autres lésions rénales.

La toxicité rénale a également été constatée chez des patients dont les prostaglandines rénales compensaient le maintien de la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut provoquer une réduction proportionnelle à la dose de la formation des prostaglandines et, dans un deuxième temps, du débit sanguin rénal, ce qui peut précipiter une nette décompensation rénale. Les patients les plus à risque pour une telle réaction sont ceux qui souffrent de troubles de la fonction rénale, de déshydratation, d'hypovolémie, d'insuffisance cardiaque, de troubles de la fonction hépatique, et ceux qui sont sous diurétiques, inhibiteurs IEC ou ARA, et les personnes âgées. En général, l'arrêt du traitement par AINS permet de recouvrer l'état de santé antérieur au traitement.

Les études cliniques comparatives ne fournissent aucune information sur l'administration du CELEBREX® aux patients souffrant d'une maladie rénale avancée. Les effets rénaux de CELEBREX® peuvent accélérer la progression d'une dysfonction rénale chez les patients souffrant d'une maladie rénale préexistante.

Corrigez le statut volumique des patients déshydratés ou hypovolémiques avant d'instaurer le traitement par CELEBREX®. Surveillez la fonction rénale chez les patients qui présentent une insuffisance rénale ou hépatique, une insuffisance cardiaque, une déshydratation ou une hypovolémie [voir *Interactions médicamenteuses*]. Évitez l'utilisation de CELEBREX® chez les patients ayant une maladie rénale avancée sauf si les bénéfices attendus l'emportent sur le risque d'aggravation de la fonction rénale. Si CELEBREX® est utilisé chez les patients atteints d'une maladie rénale avancée, surveillez l'apparition de signes d'aggravation de la fonction rénale.

Hyperkaliémie

Des élévations des concentrations sériques de potassium, notamment une hyperkaliémie, ont été rapportées avec l'utilisation d'AINS, y compris chez certains patients ayant une fonction rénale normale. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, ces effets ont été imputés à un hypoaldostéroneisme hyporéninémique.

Réactions anaphylactiques

Le célécoxib a été associé à des réactions anaphylactiques chez des patients avec ou sans hypersensibilité connue au célécoxib ainsi que chez des patients souffrant d'asthme sensible à l'aspirine. CELEBREX® est un sulfamide et à la fois les AINS et les sulfamides

peuvent entraîner des réactions allergiques, notamment des symptômes anaphylactiques et des épisodes asthmatiques potentiellement mortels ou moins sévères chez certaines personnes fragiles [voir *Contre-indications et Mises en garde et précautions d'emploi*].

Appelez les secours en cas de réaction anaphylactique.

Exacerbation de l'asthme en lien avec une sensibilité à l'aspirine

Une sous-population de patients asthmatiques pourrait avoir de l'asthme sensible à l'aspirine, qui peut inclure les rhinosinusites chroniques compliquées par des polypes nasaux, un bronchospasme sévère et potentiellement mortel et/ou une intolérance à l'aspirine et/ou aux AINS. Une inter-réactivité ayant été rapportée entre l'aspirine et d'autres AINS chez ces patients sensibles à l'aspirine, CELEBREX® est contre-indiqué chez ces patients ayant cette forme de sensibilité à l'aspirine [voir *Contre-indications*]. Lorsque CELEBREX® est utilisé chez les patients souffrant d'asthme préexistant (sans sensibilité à l'aspirine avérée), surveillez l'évolution des signes et symptômes de l'asthme.

Réactions cutanées graves

Des réactions cutanées graves sont apparues après le traitement par CELEBREX®, notamment érythème multiforme, dermite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), syndrome de Lyell, hypersensibilité médicamenteuse accompagnée d'une éosinophilie et de symptômes systémiques (DRESS) et pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG). Ces événements graves peuvent survenir sans signe avant-coureur et être mortels.

Informez les patients des signes et des symptômes de réactions cutanées graves, et interrompez le traitement par CELEBREX® dès l'apparition initiale d'éruptions cutanées ou de tout autre signe d'hypersensibilité. CELEBREX® est contre-indiqué chez les patients ayant déjà développé des réactions cutanées graves pendant la prise d'AINS [voir *Contre-indications*].

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)

Un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) a été signalé chez des patients prenant des AINS tels que CELEBREX®. Certains de ces événements se sont révélés fatals ou potentiellement mortels, Le DRESS se manifeste généralement, mais pas exclusivement, par de la fièvre, une éruption cutanée, une lymphadénopathie et/ou un gonflement du visage. D'autres manifestations cliniques sont possibles, notamment ; une hépatite, une néphrite, des anomalies hématologiques, une myocardite ou une myosite. Les symptômes du DRESS peuvent parfois ressembler à une infection virale aiguë. Une éosinophilie est souvent présente. Étant donné que la manifestation de cette affection varie, d'autres systèmes d'organes non mentionnés ici peuvent être impliqués. Il est important de noter que les premières manifestations d'hypersensibilité, telles que la fièvre ou la lymphadénopathie, peuvent être présentes bien que l'éruption cutanée ne soit pas clairement visible. En présence de tels signes ou symptômes, interrompez le traitement par CELEBREX® et évaluez le patient immédiatement.

Toxicité fœtale

Fermeture précoce du canal artériel fœtal

Évitez l'utilisation des AINS, notamment CELEBREX®, chez les femmes à environ 30 semaines de gestation et plus tard. Les AINS, y compris CELEBREX®, augmentent le risque de fermeture précoce du canal artériel fœtal environ à cet âge gestationnel.

Oligoamnios/Insuffisance rénale néonatale

L'utilisation d'AINS, notamment de CELEBREX®, à environ 20 semaines de gestation ou

plus tard au cours de la grossesse peut provoquer un dysfonctionnement rénal fœtal entraînant un oligoamnios et, dans certains cas, une insuffisance rénale néonatale. Ces conséquences néfastes sont observées, en moyenne, après quelques jours à quelques semaines de traitement, bien qu'un oligoamnios ait été signalé, dans de rares cas, dans les 48 heures après l'instauration de l'AINS. L'oligoamnios est souvent, mais pas toujours, réversible avec l'arrêt du traitement. Des complications d'un oligoamnios prolongé peuvent, par exemple, inclure des contractures des membres et un retard de la maturation pulmonaire. Dans certains cas post-AMM d'altération de la fonction rénale du nouveau-né, des procédures invasives telles qu'une exsanguinotransfusion ou une dialyse ont été nécessaires.

Si un traitement par AINS est nécessaire entre 20 et 30 semaines de gestation environ, limitez l'utilisation du CELEBREX® à la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible. Envisagez un contrôle échographique du liquide amniotique si le traitement par CELEBREX® se prolonge au-delà de 48 heures. Interrompez le traitement par CELEBREX® en cas d'oligoamnios et effectuez un suivi conformément à la pratique clinique [voir *Utilisation dans des populations spécifiques*].

Toxicité hématologique

Des cas d'anémie sont apparus chez des patients traités par AINS. Cela pourrait être dû à un saignement occulte ou abondant, une rétention liquidienne ou un effet mal décrit sur l'érythropoïèse. Si un patient traité avec CELEBREX® présente des signes ou des symptômes d'anémie, surveillez son hémoglobine ou son hématoците.

Lors d'essais cliniques comparatifs, l'incidence d'une anémie était de 0,6 % sous CELEBREX® contre 0,4 % sous placebo. Les patients traités à long terme par CELEBREX® devraient faire contrôler leur taux d'hémoglobine ou d'hématocrites s'ils présentent le moindre signe ou symptôme d'anémie ou de perte de sang.

Les AINS, y compris CELEBREX®, peuvent augmenter le risque de saignement. Les co-morbidités telles que les troubles de la coagulation ou l'utilisation concomitante de warfarine, d'autres anticoagulants, d'antiagrégants plaquettaires (par ex., aspirine), d'ISRS et d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN), peuvent majorer ce risque. Surveillez ces patients pour détecter les éventuels signes de saignement [voir *Interactions médicamenteuses*].

Masquage d'une inflammation et de la fièvre

L'activité pharmacologique de CELEBREX® dans la réduction de l'inflammation, et éventuellement de la fièvre, peut compromettre l'utilité de ces signes pour le diagnostic des infections.

Surveillance biologique

Compte tenu du risque de saignement GI, d'hépatotoxicité et d'atteinte rénale sans symptôme ni signe avant-coureur, envisagez de surveiller les patients sous traitement par AINS au long cours en pratiquant une numération des globules rouges et un profil biochimique à intervalles réguliers [voir *Mises en garde et précautions d'emploi*].

Lors d'essais cliniques comparatifs, un taux élevé d'azote uréique sanguin (BUN) a été constaté plus fréquemment chez les patients sous CELEBREX® que chez les patients sous placebo. Ces anomalies des analyses de laboratoire ont également été observées chez les patients qui prenaient des AINS de comparaison dans le cadre de ces études. L'importance clinique d'une telle anomalie n'a pas été établie.

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Compte tenu du risque de coagulation intravasculaire disséminée associé à l'utilisation de

CELEBREX® chez des patients pédiatriques atteints d'une arthrite rhumatoïde juvénile, surveillez l'apparition de signes et symptômes de coagulation ou d'hémorragie anormale, et invitez les patients et leurs aidants à signaler les symptômes dès que possible.

Utilisation dans des populations spécifiques

Utilisation en pédiatrie

CELEBREX® est homologué pour le soulagement des signes et des symptômes de l'arthrite rhumatoïde juvénile chez les patients âgés d'au moins 2 ans. Son innocuité et son efficacité n'ont pas été étudiées au-delà de six mois chez les enfants. La toxicité cardiovasculaire à long terme chez les enfants exposés à CELEBREX® n'a pas été évaluée et on ne sait pas si les risques à long terme peuvent être similaires à ceux observés chez les adultes exposés à CELEBREX® ou à d'autres AINS, COX-2 sélectifs et non sélectifs [voir *Avertissement dans l'encadré, Avertissements et précautions et Études cliniques*].

L'utilisation du célécoxib, chez les patients âgés de 2 à 17 ans présentant une arthrite rhumatoïde juvénile oligoarticulaire polyarticulaire ou chez les patients souffrant d'une arthrite rhumatoïde juvénile généralisée, a été examinée au cours d'une étude d'innocuité et d'efficacité pharmacocinétique active, contrôlée, effectuée en double aveugle sur une période de 12 semaines, suivie d'une prolongation ouverte de 12 semaines. L'utilisation du célécoxib n'a pas été examinée chez les patients âgés de moins de 2 ans, les patients pesant moins de 10 kg (22 lbs), et les patients présentant des symptômes généralisés actifs. Les patients souffrant d'une arthrite rhumatoïde juvénile généralisée (sans symptômes généralisés actifs) présentent un risque d'anomalie lors des tests de coagulation en laboratoire. Chez certains patients atteints d'une arthrite rhumatoïde juvénile généralisée, le célécoxib et le naproxène ont été associés à une légère prolongation du temps de céphaline activé (TCA), mais pas du temps de prothrombine (TP). Compte tenu du risque de coagulation intravasculaire disséminée, lorsque les AINS, y compris le célécoxib, sont utilisés chez des patients souffrant d'une arthrite rhumatoïde juvénile d'apparition systémique, surveillez l'apparition de signes et symptômes d'anomalies de la coagulation ou des saignements. Les patients souffrant d'une arthrite rhumatoïde juvénile d'apparition systémique doivent être suivis à l'aide de tests évaluant l'apparition d'une coagulation anormale [voir *Posologie et administration, Mises en garde et précautions d'emploi, Réactions indésirables (6.3), Toxicologie chez l'animal, Études cliniques*].

Les autres traitements de l'arthrite rhumatoïde juvénile doivent être envisagés pour les patients pédiatriques métabolisant lentement les CYP2C9 [voir *Métaboliseurs lents des substrats des CYP2C9*].

Utilisation en gériatrie

Les patients âgés, comparativement aux patients plus jeunes, sont plus à risque d'effets indésirables cardiovasculaires, gastro-intestinaux et/ou rénaux graves associés aux AINS. Si le bénéfice anticipé pour le patient âgé l'emporte sur ces risques potentiels, instaurez le traitement avec la dose la plus faible et surveillez l'apparition d'effets indésirables [voir *Mises en garde et précautions d'emploi*].

Sur le nombre total de patients qui ont reçu CELEBREX® lors des essais cliniques avant homologation, plus de 3 300 avaient 65 à 74 ans, tandis qu'environ 1 300 autres patients avaient 75 ans ou plus. Aucune différence significative d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes. Lors d'études cliniques comparant les fonctions rénales (évaluées à l'aide de la filtration glomérulaire, de l'azote uréique du sang et de la créatinine) et les fonctions plaquettaires (évaluées à l'aide du temps de saignement et de l'agrégation plaquettaire), les résultats obtenus chez les patients âgés n'étaient pas différents de ceux obtenus chez les patients jeunes. Cependant, comme c'est déjà le cas

avec d'autres AINS et notamment les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, les incidents digestifs graves et les insuffisances rénales aiguës ont été plus nombreux chez les personnes âgées que chez les jeunes patients (après la mise sur le marché) [voir *Mises en garde et précautions*].

Insuffisance hépatique

La dose quotidienne de gélules de CELEBREX® recommandée doit être réduite d'environ 50 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh, catégorie B). L'administration de CELEBREX® aux patients souffrant d'insuffisance hépatique grave n'est pas recommandée [voir *Posologie et administration et Pharmacologie clinique*].

Insuffisance rénale

CELEBREX® n'est pas recommandé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave [voir *Avertissements et précautions et Pharmacologie clinique*].

4. 5 Interactions médicamenteuses

Reportez-vous au Tableau 1 pour connaître les interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec le célécoxib.

Tableau 1 : Interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec le célécoxib

Médicaments interférant avec l'hémostase	
<i>Impact clinique :</i>	<ul style="list-style-type: none"> Le célécoxib et les anticoagulants tels que la warfarine ont un effet synergique sur le saignement. L'utilisation concomitante de célécoxib et d'anticoagulants comporte un risque accru de saignement grave comparé à l'utilisation de ces médicaments en monothérapie. La libération de sérotonine par les plaquettes joue un rôle important dans l'hémostase. Des études épidémiologiques de cas-témoin et de cohorte ont montré que l'utilisation simultanée de médicaments interférant avec la recapture de la sérotonine et d'un AINS pouvait majorer le risque de saignement encore plus qu'un AINS seul.
<i>Intervention :</i>	Surveillez l'apparition de signes de saignement chez les patients prenant simultanément CELEBREX® et des anticoagulants (par ex., warfarine), des antiagrégants plaquettaires (par ex., aspirine), des ISRS et des IRSN [voir <i>Mises en garde et précautions d'emploi</i>].
Aspirine	
<i>Impact clinique :</i>	<p>Des études cliniques contrôlées ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et de doses analgésiques d'aspirine ne conférait pas un effet thérapeutique supérieur à celui d'un AINS seul. Dans une étude clinique, l'utilisation concomitante d'un AINS et d'aspirine était associée à une incidence significativement accrue des effets indésirables GI comparativement à l'utilisation de l'AINS en monothérapie [voir <i>Mises en garde et précautions d'emploi</i>].</p> <p>Dans deux études menées chez des volontaires en bonne santé et des patients souffrant d'arthrose et d'une maladie cardiaque établie, respectivement, le célécoxib (200 mg-400 mg par jour) a fait preuve d'une interférence mineure avec l'effet antiplaquettaire protecteur de l'aspirine (100 mg-325 mg).</p>
<i>Intervention :</i>	L'utilisation concomitante de CELEBREX® et de doses analgésiques d'aspirine est généralement déconseillée en raison du risque accru de saignement [voir <i>Mises en garde et précautions d'emploi</i>].

	CELEBREX® ne remplace pas l'aspirine en faible dose à visée protectrice du système cardiovasculaire.
Inhibiteurs de l'IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ou bêtabloquants	
<i>Impact clinique :</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs IEC, des ARA ou des bêtabloquants (y compris le propranolol). • Chez les patients âgés présentant une déplétion volumique (y compris ceux sous diurétiques) ou un trouble de la fonction rénale, la prise simultanée d'un AINS et d'inhibiteurs IEC ou d'ARA peut induire une détérioration de la fonction rénale pouvant aller jusqu'à une insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont généralement réversibles.
<i>Intervention :</i>	<ul style="list-style-type: none"> • En cas d'administration concomitante de CELEBREX® et d'inhibiteurs IEC, d'ARA ou de bêtabloquants, surveillez la tension artérielle pour vérifier que la tension artérielle désirée est obtenue. • En cas d'administration concomitante de CELEBREX® et d'inhibiteurs IEC ou d'ARA chez des patients âgés, hypovolémiques ou insuffisants rénaux, surveillez l'apparition de signes de détérioration de la fonction rénale [voir <i>Mises en garde et précautions d'emploi</i>]. • Lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance, les patients doivent rester bien hydratés. Examinez la fonction rénale au début du traitement concomitant puis à intervalles réguliers.
Diurétiques	
<i>Impact clinique :</i>	Des études cliniques, ainsi que des observations après commercialisation, ont démontré que les AINS pouvaient réduire l'effet natriurétique des diurétiques de l'anse (par ex., furosémide) et des diurétiques thiazidiques chez certains patients. Cet effet a été attribué à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales par l'AINS.
<i>Intervention :</i>	En cas d'utilisation concomitante de CELEBREX® et de diurétiques, surveillez l'apparition de signes de détérioration de la fonction rénale en plus d'évaluer l'efficacité des diurétiques, notamment les effets antihypertenseurs [voir <i>Mises en garde et précautions d'emploi (5.6)</i>].
Digoxine	
<i>Impact clinique :</i>	L'utilisation concomitante de célécoxib et de digoxine s'est révélée augmenter la concentration sérique et prolonger la demi-vie de la digoxine.
<i>Intervention :</i>	En cas d'utilisation concomitante de CELEBREX® et de digoxine, surveillez les taux sériques de digoxine.
Lithium	
<i>Impact clinique :</i>	Les AINS ont produit des élévations des taux plasmatiques de lithium et des réductions de la clairance rénale du lithium. La concentration minimale moyenne de lithium a augmenté de 15 % et la clairance rénale a diminué d'environ 20 %. Cet effet a été attribué à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales par l'AINS.
<i>Intervention :</i>	En cas d'utilisation concomitante de CELEBREX® et de lithium, surveillez l'apparition de signes de toxicité du lithium.
Méthotrexate	
<i>Impact clinique :</i>	L'utilisation concomitante d'AINS et de méthotrexate peut augmenter le risque de toxicité du méthotrexate (par ex., neutropénie, thrombocytopenie, dysfonction rénale). CELEBREX® n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du méthotrexate.
<i>Intervention :</i>	En cas d'utilisation concomitante de CELEBREX® et de méthotrexate, surveillez l'apparition de signes de toxicité du méthotrexate.
Ciclosporine	
<i>Impact</i>	L'utilisation concomitante de CELEBREX® et de ciclosporine peut augmenter la

<i>clinique</i> :	néphrotoxicité de la ciclosporine.
<i>Intervention</i> :	En cas d'utilisation concomitante de CELEBREX® et de ciclosporine, surveillez l'apparition de signes de dégradation de la fonction rénale.

AINS et salicylates	
<i>Impact clinique :</i>	L'utilisation concomitante de célécoxib et d'autres AINS ou salicylates (par ex., diflunisal, salsalate) augmente le risque de toxicité GI, avec peu ou pas d'augmentation de l'efficacité [voir Mises en garde et précautions d'emploi].
<i>Intervention :</i>	L'utilisation concomitante de célécoxib et d'autres AINS ou salicylates est déconseillée.
Pémétréxed	
<i>Impact clinique :</i>	L'utilisation concomitante de CELEBREX® et de pémétréxed peut augmenter le risque de myélosuppression associée au pémétréxed et de toxicité rénale et GI (voir le résumé des caractéristiques du produit pémétréxed).
<i>Intervention :</i>	<p>En cas d'utilisation concomitante de CELEBREX® et de pémétréxed chez des patients ayant une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine comprise entre 45 et 79 ml/min, surveillez l'apparition de signes de myélosuppression, de toxicité rénale et GI.</p> <p>Les AINS avec une demi-vie d'élimination courte (par ex., diclofénac, indométhacine) doivent être évités deux jours avant, pendant et deux jours après l'administration du pémétréxed.</p> <p>En l'absence de données concernant une éventuelle interaction entre le pémétréxed et les AINS ayant une demi-vie d'élimination prolongée (par ex., méloxicam, nabumétone), les patients prenant ces AINS doivent suspendre leur administration au moins cinq jours avant, le jour même et deux jours après l'administration du pémétréxed.</p>
Inhibiteurs ou inducteurs du CYP2C9	
<i>Impact clinique :</i>	le célécoxib est métabolisé principalement par le cytochrome P450 (CYP2C9) du foie. La co-administration de célécoxib et de médicaments connus pour inhiber le CYP2C9 (par ex. fluconazole) peut accroître l'exposition et la toxicité du célécoxib tandis que la co-administration de célécoxib et d'inducteurs du CYP2C9 (par ex. rifampine) peut altérer l'efficacité du célécoxib.
<i>Intervention</i>	Étudiez les antécédents médicaux de chaque patient si vous envisagez de leur prescrire du célécoxib. Un ajustement de la posologie peut être nécessaire si le célécoxib est administré avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP2C9 [voir Pharmacologie clinique].
Substrats du CYP2D6	
<i>Impact clinique :</i>	Des études <i>in vitro</i> indiquent que le célécoxib, même s'il n'est pas un substrat, est un inhibiteur du CYP2D6. Par conséquent, il existe un risque d'interaction médicamenteuse <i>in vivo</i> avec les médicaments qui sont métabolisés par le CYP2D6 (par ex. atomoxétine), et le célécoxib peut accroître l'exposition et la toxicité de ces médicaments.
<i>Intervention</i>	Étudiez les antécédents médicaux de chaque patient si vous envisagez de leur prescrire du célécoxib. Un ajustement de la posologie peut être nécessaire si le célécoxib est administré avec des substrats du CYP2D6 [voir Pharmacologie clinique].
Corticoïdes	
<i>Impact clinique :</i>	L'utilisation concomitante de corticoïdes et de CELEBREX® peut augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie GI.
<i>Intervention</i>	Surveillez les patients prenant simultanément CELEBREX® et des corticoïdes en vue de détecter d'éventuels signes de saignement [voir Mises en garde et précautions d'emploi].

Métaboliseurs lents des substrats du CYP2C9

Les patients qui sont des métaboliseurs lents du CYP2C9 avérés ou supposés (c.-à-d., CYP2C9*3/*3) d'après leur génotype ou leurs antécédents/leur expérience avec d'autres substrats du CYP2C9 (par ex. warfarine, phénytoïne), le traitement par CELEBREX® doit être instauré à la moitié de la dose minimale recommandée. Les patients atteints d'une ARJ et identifiés comme étant des métaboliseurs lents du CYP2C9 doivent être gérés différemment. [voir Posologie et administration et Pharmacologie clinique].

4. 6 Grossesse, allaitement et fertilité

Grossesse

Synthèse des risques

L'utilisation d'AINS, notamment de CELEBREX®, peut provoquer une fermeture précoce du canal artériel fœtal et un dysfonctionnement rénal fœtal entraînant un oligoamnios et, dans certains cas, une insuffisance rénale néonatale. En raison de ces risques, limitez la dose et la durée de l'utilisation de CELEBREX® entre 20 et 30 semaines de gestation environ et évitez l'utilisation de CELEBREX® à environ 30 semaines de gestation et plus tard au cours de la grossesse (voir *Considérations cliniques, Données*).

Fermeture précoce du canal artériel fœtal

L'utilisation d'AINS, notamment de CELEBREX®, à environ 30 semaines de gestation ou plus tard au cours de la grossesse augmente le risque de fermeture précoce du canal artériel fœtal.

Oligoamnios/Insuffisance rénale néonatale

L'utilisation d'AINS à environ 20 semaines de gestation ou plus tard au cours de la grossesse a été associée à des cas de dysfonctionnement rénal fœtal entraînant un oligoamnios et, dans certains cas, une insuffisance rénale néonatale.

Les données issues d'études observationnelles sur les autres risques potentiels pour l'embryon et le fœtus associés à l'administration d'AINS à des femmes au cours du deuxième trimestre de grossesse sont peu concluantes. Dans les études de reproduction réalisées chez des animaux, des morts embryo-fœtales et une augmentation des hernies diaphragmatiques ont été observées chez des rats ayant reçu du célécoxib quotidiennement pendant la période de l'organogenèse, à des doses orales équivalent à environ 6 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 200 mg deux fois par jour. Par ailleurs, des anomalies structurelles (par ex., défauts septaux, fusion ou déformation des sternèbres) ont été observées chez des lapins recevant une dose orale journalière de célécoxib pendant la période de l'organogenèse équivalent à environ 2 fois la DMRH (voir Données). D'après les données provenant des expérimentations animales, les prostaglandines sembleraient jouer un rôle important dans la perméabilité vasculaire de l'endomètre, l'implantation des blastocystes et la décidualisation. Dans les expérimentations animales, l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines tels que le célécoxib a entraîné une augmentation des pertes pré et post-implantation. Il a été également démontré que les prostaglandines jouaient un rôle important dans le développement des reins chez le fœtus. Dans des études publiées réalisées chez les animaux, il a été rapporté que les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines altéraient le développement des reins lorsqu'ils étaient administrés à des doses pertinentes du point de vue clinique.

Le risque de fond estimé de malformations congénitales majeures et de fausses couches pour la population indiquée est inconnu. Toutes les grossesses présentent un risque initial de malformations congénitales, de fausses couches ou d'autres répercussions néfastes.

Dans la population américaine générale, toutes les grossesses cliniquement reconnues, ont un risque de fond estimé de 2 % à 4 % de malformations congénitales majeures et de 15 % à 20 % de fausses couches.

Considérations cliniques

Effets indésirables chez le fœtus/le nouveau-né

Fermeture précoce du canal artériel fœtal :

Évitez l'utilisation d'AINS chez les femmes à environ 30 semaines de gestation et plus tard au cours de la grossesse car les AINS, y compris CELEBREX®, peuvent provoquer une fermeture précoce du canal artériel fœtal (voir *Données*).

Oligoamnios/Insuffisance rénale fœtale ;

Si un AINS est nécessaire à environ 20 semaines de gestation ou plus tard pendant la grossesse, limitez l'utilisation à la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible. Si le traitement par CELEBREX® s'étend au-delà de 48 heures, envisagez un contrôle échographique du liquide amniotique pour détecter un oligoamnios. En cas d'oligoamnios, interrompez le traitement par CELEBREX® et effectuez un suivi conformément à la pratique clinique (voir *Données*).

Travail ou accouchement

Il n'existe pas d'étude portant sur les effets de CELEBREX® pendant le travail ou l'accouchement. Dans les expérimentations animales, les AINS, y compris CELEBREX®, inhibent la synthèse des prostaglandines, retardent la mise bas et augmentent l'incidence des mortinaissances.

Données

Données chez l'homme

Les données disponibles n'établissent pas la présence ou l'absence d'une toxicité de développement associée à l'utilisation de CELEBREX®.

Fermeture précoce du canal artériel fœtal :

La littérature disponible mentionne que l'utilisation d'AINS à environ 30 semaines de gestation et plus tard au cours de la grossesse peut provoquer une fermeture précoce du canal artériel fœtal.

Oligoamnios/Insuffisance rénale néonatale :

Des études et rapports publiés post-AMM décrivent l'utilisation maternelle d'AINS à environ 20 semaines de gestation ou plus tard au cours de la grossesse associée à un dysfonctionnement rénal fœtal entraînant un oligoamnios et, dans certains cas, une insuffisance rénale néonatale. Ces répercussions néfastes sont observées, en moyenne, après quelques jours à quelques semaines de traitement, bien qu'un oligoamnios ait été signalé, dans de rares cas, dans les 48 heures après l'instauration de l'AINS. Dans de nombreux cas, mais pas tous, la diminution du liquide amniotique était transitoire et réversible avec l'arrêt du médicament. Un nombre limité de cas d'utilisation maternelle d'AINS et de dysfonctionnement rénal fœtal sans oligoamnios, dont certains ont été irréversibles, a été signalé. Certains cas de dysfonctionnement rénal néonatal ont nécessité un traitement par des procédures invasives, telles qu'une exsanguinotransfusion ou une dialyse.

Les limites méthodologiques de ces études et rapports post-AMM comprennent l'absence d'un groupe témoin, des informations limitées concernant la dose, la durée et le temps d'exposition au médicament, ainsi que l'utilisation concomitante d'autres médicaments. Ces limites empêchent d'établir une estimation fiable du risque de répercussions néfastes sur le fœtus ou le nouveau-né avec l'utilisation maternelle d'AINS. Étant donné que les données

de sécurité publiées sur les répercussions néonatales impliquaient majoritairement des enfants nés avant terme, la généralisation de certains risques signalés pour l'enfant né à terme exposé aux AINS par l'intermédiaire de l'utilisation maternelle est incertaine.

Données chez l'animal

Le célécoxib, à des doses par voie orale de ≥ 150 mg/kg/jour (environ 2 fois l'exposition humaine à 200 mg deux fois par jour, selon l'ASC₀₋₂₄), a entraîné une augmentation de l'incidence des déficits du septum ventriculaire, un événement rare, et des altérations fœtales, telles qu'une arthrodèse des côtes, une arthrodèse de la sternèbre et une malformation de la sternèbre lorsque les lapins ont été traités par organogénèse. Une augmentation proportionnelle à la dose des hernies diaphragmatiques a été observée lorsque des rats étaient sous célécoxib par voie orale à ≥ 30 mg/kg/jour (environ 6 fois l'exposition humaine d'après l'ASC₀₋₂₄ à 200 mg deux fois par jour pour la polyarthrite rhumatoïde) pendant l'organogénèse. Chez les rats, l'exposition au célécoxib au cours du développement embryonnaire précoce a entraîné des pertes pré-implantatoires et post-implantatoires à des doses orales de ≥ 50 mg/kg/jour (environ 6 fois l'exposition humaine d'après l'ASC₀₋₂₄ à 200 mg deux fois par jour pour la polyarthrite rhumatoïde).

Il n'y a aucune preuve que le célécoxib induise un retard dans le travail ou l'accouchement à des doses par voie orale jusqu'à 100 mg/kg chez le rat (environ 7 fois l'exposition humaine mesurée par l'ASC₀₋₂₄ à 200 mg deux fois par jour). Les effets de CELEBREX® sur le travail et l'accouchement chez la femme enceinte ne sont pas connus.

Allaitement

Synthèse des risques

Des données restreintes issues de 3 rapports publiés concernant 12 mères allaitantes ont démontré de faibles concentrations de CELEBREX® dans le lait maternel. La dose journalière moyenne calculée pour le bébé était de 10 à 40 mcg/kg/jour, moins de 1 % de la dose thérapeutique basée sur le poids pour un enfant de deux ans. Un rapport sur deux bébés nourris au sein à 17 et 22 mois n'a révélé aucun événement indésirable.

L'administration de CELEBREX® doit s'effectuer avec précaution pendant l'allaitement. Les bénéfices de l'allaitement sur le développement et la santé doivent être pris en compte, tout comme la nécessité clinique d'administrer CELEBREX® à la mère, ainsi que tout effet indésirable potentiel sur le nourrisson allaité de CELEBREX® ou de la pathologie maternelle sous-jacente.

Femmes et hommes en âge de procréer

Stérilité

Femmes

En raison de leur mécanisme d'action, l'utilisation des AINS médiés par les prostaglandines, y compris CELEBREX®, peut retarder ou empêcher la rupture des follicules ovariens, effet qui a été associé à une infertilité réversible chez certaines femmes. Les études chez les animaux qui ont été publiées ont montré que l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines pouvait perturber la rupture folliculaire induite par les prostaglandines nécessaire à l'ovulation. De petites études menées chez des femmes traitées avec des AINS ont également montré un retard réversible de l'ovulation. Envisagez l'arrêt du traitement par AINS, y compris CELEBREX®, chez les femmes qui ont des difficultés à concevoir ou qui font des examens pour rechercher une éventuelle stérilité.

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

Sans objet

4. 8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont abordés plus en détails dans d'autres rubriques de la notice :

- Événements thrombotiques cardiovasculaires [voir Mises en garde et précautions d'emploi]
- Hémorragie, ulcération et perforation GI [voir Mises en garde et précautions d'emploi]
- Hépatotoxicité [voir Mises en garde et précautions d'emploi]
- Hypertension [voir Mises en garde et précautions d'emploi]
- Insuffisance cardiaque et œdème [voir Mises en garde et précautions d'emploi]
- Toxicité rénale et hyperkaliémie [voir Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi]
- Réactions anaphylactiques [voir Mises en garde et précautions d'emploi]
- Réactions cutanées graves [voir Mises en garde et précautions d'emploi]
- Toxicité hématologique [voir Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi]

Expérience dans les essais cliniques

Dans la mesure où les essais cliniques sont menés dans des conditions largement variables, les taux d'effets indésirables dans les essais cliniques d'un médicament ne peuvent pas être comparés directement aux taux d'un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique. Les informations sur les effets indésirables issues des essais cliniques permettent néanmoins d'identifier les événements indésirables qui semblent liés à la prise du médicament et de se rapprocher des taux.

Parmi les patients sous CELEBREX® dans les essais cliniques comparatifs avant commercialisation, environ 4 250 souffraient d'arthrose, environ 2 100 souffraient de polyarthrite rhumatoïde et environ 1 050 souffraient de douleurs postopératoires. Plus de 8 500 patients ont reçu une dose journalière totale de CELEBREX® d'au moins 200 mg (100 mg deux fois par jour ou 200 mg une fois par jour), dont plus de 400 étaient traités avec 800 mg (400 mg deux fois par jour). Environ 3 900 patients ont reçu du CELEBREX® à ces doses pendant au moins 6 mois ; environ 2 300 de ces patients ont reçu ce médicament pendant au moins 1 an et 124 d'entre eux l'ont reçu pendant au moins 2 ans.

Essais comparatifs sur l'arthrose avant commercialisation

Le Tableau 2 présente tous les événements indésirables, indépendamment du lien de causalité, observés chez ≥ 2 % des patients sous CELEBREX® dans le cadre de 12 études comparatives réalisées sur des patients souffrant d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde incluant un groupe de contrôle positif et/ou placebo. Puisque ces 12 essais n'ont pas eu la même durée et que les patients peuvent ne pas avoir été exposés pendant la même durée, ces pourcentages ne représentent pas les fréquences cumulées.

Tableau 2 : événements indésirables survenant chez ≥ 2 % des patients sous CELEBREX d'après les essais comparatifs sur l'arthrose avant commercialisation

	CBX	Placebo	NAP	DCF	IBU
	N = 4	N = 1 8	N = 1	N = 38	N = 34
	146	64	366	7	5

	4,1 %				
	5,6 %				
Appareil digestif					
Douleur abdominale	8,8 %				
Diarrhée	2,2 %	2,8 %	7,7 %	9,0 %	9,0 %
Dyspepsie		3,8 %	5,3 %	9,3 %	5,8 %
Flatulences	3,5 %	6,2 %	12,2 %	10,9 %	12,8 %
Nausées		1,0 %	3,6 %	4,1 %	3,5 %
		4,2 %	6,0 %	3,4 %	6,7 %
Corps entier					
Mal de dos	2,8 %				
Œdème périphérique	2,1 %				
Blessure accidentelle	2,9 %	3,6 %	2,2 %	2,6 %	0,9 %
		1,1 %	2,1 %	1,0 %	3,5 %
		2,3 %	3,0 %	2,6 %	3,2 %
Système nerveux central, périphérique					
Étourdissements	2,0 %		2,6 %		
Céphalée	15,8 %	1,7 %	14,5 %	1,3 %	2,3 %
		20,2 %		15,5 %	15,4 %
Troubles psychiatriques					
Insomnie	2,3 %				
		2,3 %	2,9 %	1,3 %	1,4 %
Respiratoire					
Pharyngite	2,3 %				
Rhinite	2,0 %				
Sinusite					
Infection des voies aériennes supérieures	5,0 %	1,1 %	1,7 %	1,6 %	2,6 %
		1,3 %	2,4 %	2,3 %	0,6 %
	8,1 %	4,3 %	4,0 %	5,4 %	5,8 %
		6,7 %	9,9 %	9,8 %	9,9 %
Peau					
Éruption cutanée	2,2 %				
		2,1 %	2,1 %	1,3 %	1,2 %

CBX = CELEBREX® 100 mg à 200 mg deux fois par jour ou 200 mg une fois par jour ; NAP = naproxène 500 mg deux fois par jour ; DCF = diclofénac 75 mg deux fois par jour ; IBU = ibuprofène 800 mg trois fois par jour.

Lors d'essais cliniques comparatifs contre placebo ou principe actif, le taux d'interruption pour cause d'événements indésirables était de 7,1 % chez les patients sous CELEBREX® et de 6,1 % chez les patients sous placebo. Les raisons les plus courantes d'interruption pour cause d'événements indésirables dans les groupes sous CELEBREX® étaient la dyspepsie et la douleur abdominale (citées respectivement comme raison de l'interruption chez 0,8 % et 0,7 % des patients sous CELEBREX®). Parmi les patients sous placebo, 0,6 % ont interrompu le traitement pour cause de dyspepsie et 0,6 % pour cause de douleur abdominale.

Les effets indésirables suivants sont survenus chez 0,1% à 1,9 % des patients traités par CELEBREX® (100 mg à 200 mg deux fois par jour ou 200 mg une fois par jour) :

Appareil gastro-intestinal constipation, diverticulite, dysphagie, éructation, œsophagite, gastrite, gastroentérite, reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes, hernie hiatale, méléna, sécheresse buccale, stomatite, épreintes, vomissement

Système cardiovasculaire : hypertension aggravée, angine de poitrine, maladie coronarienne, infarctus du myocarde

Général : hypersensibilité, réaction allergique, douleur thoracique, kyste (SAI), œdème généralisé, œdème de la face, fatigue, fièvre, bouffées de chaleur, symptômes grippaux, douleurs, douleurs périphériques

Système nerveux central périphérique : crampes dans les jambes, hypertonie, hypoesthésie, migraine, paresthésie, vertige

Audition et appareil vestibulaire : surdité, acouphène

Fréquence et rythme cardiaques : palpitations, tachycardie

Foie et vésicule biliaire : augmentation des enzymes hépatiques (y compris élévation de la SGOT et de la SGPT)

Métabolisme et nutrition : augmentation de l'azote uréique (BUN), augmentation de la

créatine phosphokinase (CPK), hypercholestérolémie, hyperglycémie, hypokaliémie, augmentation de l'ANP, augmentation de la créatinine, augmentation de la phosphatase alcaline, prise de poids

Appareil musculosquelettique :arthralgie, arthrose, myalgie, synovite, tendinite

Plaquettes (hémorragie ou coagulation) : ecchymose, épistaxis, thrombocytémie,

Système psychiatrique :anorexie, anxiété, augmentation de l'appétit, dépression, nervosité, somnolence

Système sanguin : anémie

Appareil respiratoire :bronchite, bronchospasme, bronchospasme aggravé, toux, dyspnée, laryngite, pneumonie

Peau et tissu conjonctif alopécie, dermatite, réaction de photosensibilité, prurit, éruptions cutanées érythémateuses, éruptions cutanées maculopapulaires, troubles cutanés, sècheresse de la peau, hypersudation, urticaire

Affections au niveau du site d'application :cellulite, dermatite de contact

Urinaire :albuminurie, cystite, dysurie, hématurie, fréquence mictionnelle, calculs rénaux

Les événements indésirables graves suivants (lien de causalité non évalué) sont apparus chez < 0,1 % des patients :

Système cardiovasculaire : syncope, insuffisance cardiaque congestive, fibrillation ventriculaire, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral (AVC), gangrène périphérique, thrombophlébite

Appareil gastro-intestinal : occlusion intestinale, perforation intestinale, hémorragie gastro-intestinale, colite hémorragique, perforation de l'œsophage, pancréatite, iléus

Général :septicémie, mort subite

Foie et vésicule biliaire :cholélithiase

Systèmes sanguin et lymphatique :thrombocytopénie

Système nerveux :ataxie, suicide [voir *Interactions médicamenteuses*]

Système rénal :insuffisance rénale aiguë

Étude d'innocuité de l'utilisation à long terme du Célécoxib pour l'arthrose [voir *Études cliniques*]

Événements hématologiques : l'incidence de diminutions cliniquement importantes de l'hémoglobine (> 2 g/dl) était inférieure chez les patients sous CELEBREX® 400 mg deux fois par jour (0,5 %) par rapport aux patients sous diclofénac 75 mg deux fois par jour (1,3 %) ou ibuprofène 800 mg trois fois par jour 1,9 %. La faible incidence d'événements avec CELEBREX® a été maintenue avec ou sans administration d'aspirine [voir *Pharmacologie clinique*].

Arrêts/événements indésirables graves : Les taux cumulés de Kaplan-Meier à 9 mois relatifs aux arrêts dus à des événements indésirables sous CELEBREX®, diclofénac et ibuprofène étaient de 24 %, 29 % et 26 %, respectivement. Les taux d'événements indésirables graves (à savoir ayant entraîné une hospitalisation ou ressentis comme menaçant le pronostic ou tout autre événement significatif du point de vue médical), indépendamment du lien de causalité, n'étaient pas différents entre les groupes de traitement (8 %, 7 % et 8 %, respectivement).

Étude sur l'arthrite rhumatoïde juvénile

Dans une étude comparative avec principe actif, en double aveugle sur 12 semaines, 242 patients atteints d'arthrite rhumatoïde juvénile âgés de 2 à 17 ans ont été traités par célécoxib ou naproxène ; 77 patients atteints d'arthrite rhumatoïde juvénile ont été traités par célécoxib 3 mg/kg deux fois par jour, 82 patients ont été traités par célécoxib 6 mg/kg deux fois par jour et 83 patients ont été traités par naproxène 7,5 mg/kg deux fois par jour. Les événements indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$) chez les patients traités par célécoxib ont été des céphalées, de la fièvre (pyrexie), des douleurs abdominales supérieures, de la toux, une nasopharyngite, des douleurs abdominales, des nausées, une arthralgie, des diarrhées et des vomissements. Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$) rapportés par les patients traités par naproxène ont été des céphalées, des nausées, des vomissements, de la fièvre, des douleurs abdominales supérieures, des diarrhées, de la toux, des douleurs abdominales et des étourdissements (Tableau 3). Comparé au naproxène, le célécoxib à des doses de 3 et 6 mg/kg deux fois par jour ne présentait aucun effet délétère notable sur la croissance et le développement pendant le déroulement de l'étude en double aveugle sur 12 semaines. Il n'y avait pas de différence notable du nombre d'exacerbations cliniques d'uvéite ou de caractéristiques systémiques de l'arthrite rhumatoïde juvénile parmi les groupes de traitement.

Au cours des 12 semaines supplémentaires de l'étude ouverte en double aveugle mentionnée ci-dessus, 202 patients atteints d'arthrite rhumatoïde juvénile ont été traités par célécoxib 6 mg/kg deux fois par jour. L'incidence d'événements indésirables était semblable à celle observée au cours de l'étude en double aveugle ; aucun événement indésirable inattendu d'importance clinique n'est apparu.

Tableau 3 : Événements indésirables survenus chez $\geq 5\%$ des patients atteints d'arthrite rhumatoïde juvénile dans un groupe de traitement, par classes de

systemes d'organes (% de patients presentant des evenements)

Classe de systemes d'organes Terme preferé	Doses : deux fois par jour		
	Célecoxib	Célecoxib	Naproxène
	3 mg/kg N = 77	6 mg/kg N = 82	7,5 mg/kg N = 83
Tout evenement	64	70	72
Affections oculaires	5	5	5
Appareil digestif	26	24	36
Douleurs abdominales (SAI)	4	7	7
Douleurs abdominales superieures	8	6	10
Vomissements (SAI)	3	6	11
Diarrhees (SAI)	5	4	8
Nausées	7	4	11
Généralités	13	11	18
Pyrexie	8	9	11
Infections	25	20	27
Rhinopharyngite	5	6	5
Blessure et empoisonnement	4	6	5
Examens*	3	11	7
Appareil locomoteur	8	10	17
Arthralgie	3	7	4
Système nerveux	17	11	21
Céphalée (SAI)	13	10	16
Étourdissement (hors vertige)	1	1	7
Respiratoire	8	15	15
Toux	7	7	8
Cutané et sous-cutané	10	7	18

* Tests en laboratoire anormaux, notamment : temps de prothrombine activé allongé, présence de bactériurie (SAI), créatine phosphokinase sanguine, hémoculture positive, augmentation de la glycémie, augmentation de la pression artérielle, augmentation de l'acide urique dans le sang, baisse de l'hématocrite, présence d'hématurie, baisse de l'hémoglobine, test de la fonction hépatique (SAI) anormal, présence de protéinurie, augmentation des transaminases (SAI), analyses d'urine anormales (SAI)

Autres études préalables à l'AMM

Événements indésirables d'après des études sur la spondylarthrite ankylosante : un

total de 378 patients ont été traités par CELEBREX® dans des études comparatives contre placebo et principe actif sur la spondylarthrite ankylosante. Les doses étudiées allaient jusqu'à 400 mg une fois par jour. Les types d'événements indésirables signalés dans les études sur la spondylarthrite ankylosante étaient semblables à ceux des études sur l'arthrose/la polyarthrite rhumatoïde.

Événements indésirables d'après des études sur l'analgésie et la dysménorrhée : environ 1 700 patients ont été traités par CELEBREX® dans des études sur l'analgésie et la dysménorrhée. Tous les patients dans les études sur la douleur postopératoire en chirurgie buccale/maxillo-faciale ont reçu une dose unique du médicament à l'étude. Les doses étudiées allaient jusqu'à 600 mg/jour de CELEBREX® dans les études sur la douleur de la dysménorrhée primaire et la douleur postopératoire en chirurgie orthopédique. Les types d'événements indésirables signalés dans les études sur l'analgésie et la dysménorrhée étaient semblables à ceux des études sur l'arthrose. Le seul événement indésirable supplémentaire signalé était l'alvéolite consécutive à une extraction dentaire (alvéolite sèche) dans les études sur la douleur postopératoire en chirurgie buccale/maxillo-faciale.

Essais APC (prévention de l'adénome avec le célécoxib) et PreSAP (prévention des polypes adénomateux spontanés)

Événements indésirables d'après des études comparatives à long terme avec placebo sur la prévention des polypes : L'exposition au CELEBREX® lors des essais APC et PreSAP a été de 400 mg à 800 mg par jour pendant une période allant jusqu'à 3 ans [voir *Études cliniques*].

Certains effets indésirables se sont produits chez un plus grand pourcentage de patients que pendant les essais sur l'arthrose avant commercialisation (durées de traitement allant jusqu'à 12 semaines ; voir *Événements indésirables dus au CELEBREX® dans Essais comparatifs sur l'arthrose avant commercialisation* ci-dessus). Les effets indésirables pour lesquels ces différences chez les patients traités par CELEBREX® étaient les plus importantes par rapport aux essais sur l'arthrose avant commercialisation étaient les suivants :

	CELEBREX®		Placebo
	(400 à 800 mg par jour)		
	N = 2 285	N = 1 303	
Diarrhée	10,5 %	7,0 %	
Reflux gastro-œsophagien	4,7 %	3,1 %	
Nausée	6,8 %	5,3 %	
Vomissement	3,2 %	2,1 %	
Dyspnée	2,8 %	1,6 %	
Hypertension	12,5 %	9,8 %	
Néphrolithiase	2,1 %	0,8 %	

Les effets indésirables supplémentaires suivants sont survenus chez $\geq 0,1$ % et < 1 % des patients sous CELEBREX®, à une incidence supérieure au placebo dans les études à long terme sur la prévention des polypes, et n'ont pas été signalés pendant les essais comparatifs sur l'arthrose avant commercialisation ou sont survenus à une fréquence supérieure dans les études comparatives à long terme avec placebo sur la prévention des polypes :

Affections du système nerveux : infarctus cérébral

Affections oculaires : corps flottants dans le vitré, hémorragie conjonctivale

Oreille et labyrinthe : labyrinthite

Affections cardiaques : angor instable, insuffisance de la valve aortique, athérosclérose coronarienne, bradycardie sinusale, hypertrophie ventriculaire

Affections vasculaires : Thrombose veineuse profonde

Troubles du système reproducteur et des seins : kyste ovarien

Investigations : augmentation de la kaliémie, augmentation de la natrémie, baisse de la testostérone dans le sang

Blessure, empoisonnement et complications liées à la procédure : épicondylite, rupture de tendon

Expérience post-AMM

Les effets indésirables suivants ont été identifiés après commercialisation de CELEBREX. Ces effets étant signalés volontairement par un nombre de patients non connu, il n'est pas toujours possible d'estimer avec fiabilité leur fréquence ou d'établir une relation de causalité avec l'exposition au médicament :

Système cardiovasculaire : vasculite, thrombose veineuse profonde

Général : réaction anaphylactoïde, angioedème

Foie et vésicule biliaire : nécrose hépatique, hépatite, ictère, insuffisance hépatique

Systèmes sanguin et lymphatique : agranulocytose, aplasie médullaire, pancytopénie, leucopénie

Métabolisme : hypoglycémie, hyponatrémie

Système nerveux : méningite aseptique, agueusie, anosmie, hémorragie intracrânienne fatale

Système rénal : néphrite interstitielle

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 Centre National de Pharmacovigilance ou sécurité du médicament Pfizer Tunisie.

4.9 Surdosage

Les symptômes consécutifs à un surdosage d'AINS aigu se limitent généralement à une léthargie, une somnolence, des nausées, des vomissements et des douleurs épigastriques, qui sont généralement réversibles avec un traitement palliatif. Des saignements digestifs ont été observés. Bien que rares, des cas d'hypertension, d'insuffisance rénale aiguë, de détresse respiratoire et de coma sont apparus [*voir Mises en garde et précautions d'emploi*].

Aucun surdosage de CELEBREX® n'a été signalé au cours des essais cliniques. Les doses de 2 400 mg/jour maximum administrées pendant 10 jours à 12 patients n'ont entraîné aucune toxicité grave. Aucune information n'est disponible en ce qui concerne l'élimination du célécoxib par hémodialyse, mais en raison de son niveau élevé de fixation aux protéines plasmatiques (> 97 %), la dialyse ne sera pas utile en cas de surdosage.

Après un surdosage d'AINS, administrez un traitement symptomatique et palliatif au

patient. Il n'existe pas d'antidote spécifique. Envisagez d'induire des vomissements et/ou d'administrer du charbon actif (60 à 100 grammes chez l'adulte, 1 à 2 grammes par kg de poids chez l'enfant) et/ou de pratiquer une catharsis osmotique chez les patients symptomatiques vus dans les quatre heures suivant l'ingestion ou chez les patients victimes d'un surdosage important (5 à 10 fois la dose recommandée). En raison du niveau élevé de fixation protéique, la diurèse forcée, l'alcalinisation des urines, l'hémodialyse ou l'hémo-perfusion peuvent ne pas être utiles.

5. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Mécanisme d'action

Le CELECOXIB® a des propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques.

Le mécanisme d'action de CELEBREX® serait dû à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, essentiellement via l'inhibition de la COX-2.

Le célécoxib est un puissant inhibiteur de la synthèse des prostaglandines in vitro. Les concentrations de célécoxib obtenues pendant le traitement ont produit des effets in vivo. Les prostaglandines sensibilisent les nerfs afférents et renforcent l'action de la bradykinine dans l'induction de la douleur chez des modèles animaux. Les prostaglandines sont des médiateurs de l'inflammation. Le célécoxib étant un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, son mécanisme d'action peut être dû à une diminution des prostaglandines dans les tissus périphériques.

Pharmacodynamique

Plaquettes

Lors d'essais cliniques portant sur des volontaires sains, CELEBREX®, administré à doses uniques allant jusqu'à 800 mg et à doses multiples de 600 mg deux fois par jour pendant 7 jours au maximum (plus que la dose thérapeutique recommandée), n'a eu aucun effet sur la réduction de l'agrégation plaquettaire ou l'augmentation du temps de saignement. En raison de son absence d'effets sur les plaquettes, CELEBREX® n'est pas un substitut à l'aspirine pour prévenir les troubles cardiovasculaires. On ne sait pas si CELEBREX® a le moindre effet sur les plaquettes susceptible d'accroître le risque d'événements indésirables thrombotiques cardiovasculaires graves associés à la prise de CELEBREX®.

Rétention liquidienne

L'inhibition de la synthèse de la PGE2 peut entraîner une rétention d'eau et de sodium en raison de la réabsorption accrue dans la branche ascendante épaisse médullaire de l'anse de Henle et peut-être d'autres segments du néphron distal. Dans les canaux collecteurs, la PGE2 semble inhiber la réabsorption de l'eau en contrecarrant l'action de l'hormone antidiurétique

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le célécoxib affiche une augmentation proportionnelle à la dose de l'exposition après administration par voie orale d'une dose allant jusqu'à 200 mg deux fois par jour et une augmentation moins que proportionnelle à des doses plus élevées. Il affiche une distribution extensive et une forte liaison aux protéines. Il est principalement métabolisé par le CYP2C9, avec une demi-vie d'environ 11 heures.

Absorption

Les pics plasmatiques du célécoxib se produisent environ 3 heures après la prise (voie orale). À jeun, le pic plasmatique (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) sont proportionnels à la dose, jusqu'à 200 mg, deux fois par jour ; à dose supérieure, l'augmentation du C_{max} et celle de l'ASC sont moins que proportionnelles [voir *Effets de l'alimentation*]. Aucune étude de biodisponibilité absolue n'a été effectuée. Avec des doses multiples, les conditions à l'état d'équilibre sont obtenues le 5^{ème} jour ou avant. Les paramètres pharmacocinétiques du célécoxib pour un groupe de sujets sains sont indiqués au Tableau 4.

Tableau 4
Récapitulatif du devenir de la dose unique (200 mg)
Cinétique du célécoxib chez les sujets en bonne santé¹

Valeurs des paramètres PK (% CV) moyennes				
C_{max} , ng/ml	T_{max} , h	$t_{1/2}$ réel, h	V_{ss}/F , l	CL/F, l/h
705 (38)	2,8 (37)	11,2 (31)	429 (34)	27,7 (28)

¹ Sujets à jeun (n = 36, 19-52 ans)

Effets de l'alimentation

Lorsque les gélules de CELEBREX® ont été prises pendant un repas riche en matières grasses, les pics plasmatiques ont été retardés de 1 à 2 heures, avec une augmentation de l'absorption totale (ASC) de 10 % à 20 %. À jeun et à une dose supérieure à 200 mg, on observe une augmentation moins que proportionnelle du C_{max} et de l'ASC, ce que l'on pense être dû à la faible solubilité de la substance en milieu aqueux.

L'administration combinée de CELEBREX® et d'un anti-acide à base d'aluminium et de magnésium a entraîné une réduction de la concentration de célécoxib dans le plasma (réduction de 37 % du C_{max} et de 10 % de l'ASC). Deux doses journalières de 200 mg maximum de CELEBREX® peuvent être administrées sans tenir compte des heures de repas. Les doses supérieures (400 mg, deux fois par jour) doivent être administrées pendant un repas, pour améliorer leur absorption.

Chez des volontaires adultes en bonne santé, l'exposition systémique globale (ASC) du célécoxib était équivalente lors de l'administration du célécoxib sous forme de gélule intacte ou lorsque le contenu de la gélule était saupoudré sur de la compote de pomme. Aucune altération significative de C_{max} , T_{max} ou $t_{1/2}$ n'était observée après l'administration du contenu de la gélule avec de la compote de pommes [voir *Posologie et administration*].

Distribution

Chez les sujets en bonne santé, le célécoxib se lie fortement aux protéines (~97 %) aux doses utilisées en milieu clinique. Les études *in vitro* indiquent que le célécoxib se fixe principalement à l'albumine, et à moindre échelle, à l' α_1 -glycoprotéine acide. Le volume apparent de distribution en état stationnaire (V_{ss}/F) est d'environ 400 l, ce qui suppose une

distribution étendue dans les tissus. Le célécoxib ne se fixe préférentiellement pas sur les globules rouges.

Élimination

Métabolisme

Le métabolisme du célécoxib utilise principalement CYP2C9. Trois métabolites (un alcool primaire, l'acide carboxylique correspondant et son glycuconjugué) ont été identifiés dans le plasma humain. Ces métabolites sont des inhibiteurs inactifs de la COX-1 ou de la COX-2.

Excrétion

Le célécoxib est principalement éliminé par le métabolisme hépatique et l'on ne retrouve que peu de substance inchangée (< 3 %) dans les urines et les matières fécales. Après une dose orale unique de substance radiomarquée, environ 57 % de la dose est excrétée dans les matières fécales et 27 % dans l'urine. Le métabolite principal retrouvé dans l'urine et les matières fécales était le métabolite de l'acide carboxylique (73 % de la dose) avec de petites quantités de glucuronide (également dans les urines). Il semblerait que la faible solubilité de la substance prolonge le processus d'absorption, rendant la détermination de la demi-vie terminale ($t_{1/2}$) plus variable. La demi-vie effective est d'environ 11 heures à jeun. La clairance plasmatique apparente (CL/F) est d'environ 500 ml/min.

Populations spécifiques

Gériatrie

À l'état d'équilibre, les sujets âgés (plus de 65 ans) ont présenté une valeur C_{max} supérieure de 40 % et une valeur ASC supérieure de 50 % à celles des sujets jeunes. Chez les femmes âgées, le C_{max} et l'ASC du célécoxib sont plus élevées que pour les hommes âgés, mais ces niveaux élevés sont principalement dus à une masse corporelle plus faible chez les femmes âgées. Il n'est généralement pas nécessaire d'ajuster la dose pour les personnes âgées. Cependant, pour les patients pesant moins de 50 kg, il est recommandé de démarrer le traitement par la dose minimale recommandée [voir *Utilisation dans des populations spécifiques*].

Pédiatrie

La pharmacocinétique à l'état d'équilibre du célécoxib administré sous forme de suspension buvable expérimentale a été évaluée chez 152 patients atteints âgés de 2 à 17 ans et pesant ≥ 10 kg atteints d'ARJ oligoarticulaire ou polyarticulaire et chez des patients souffrant d'une ARJ généralisée. L'analyse pharmacocinétique de la population a indiqué que la clairance orale (non ajustée à la masse corporelle) du célécoxib augmente de manière moins que proportionnelle à la masse (patients pesant de 10 kg à 25 kg devant présenter une clairance inférieure de 40 % et de 24 % respectivement, comparés à un patient adulte de 70 kg atteint de polyarthrite rhumatoïde).

L'administration deux fois par jour de gélules de 50 mg aux patients atteints d'ARJ pesant de ≥ 12 à ≤ 25 kg et de gélules de 100 mg aux patients atteints d'ARJ pesant plus de 25 kg devrait permettre d'atteindre une concentration plasmatique similaire à celle observée lors d'un essai clinique ayant démontré la non-infériorité du célécoxib par rapport à 7,5 mg/kg de naproxène deux fois par jour (voir *Posologie et administration*). Le célécoxib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'ARJ et âgés de moins de 2 ans, les patients pesant moins de 10 kg (22 lbs), ou pour une période supérieure à 24 semaines.

Ethnie

La méta-analyse des études pharmacocinétiques suggère une ASC supérieure d'environ 40 % du célécoxib chez les sujets afro-américains par rapport aux sujets caucasiens. La

cause et l'importance clinique de ce résultat sont inconnues.

Insuffisance hépatique

Une étude pharmacocinétique, effectuée sur des sujets présentant une insuffisance hépatique légère (Score de Child-Pugh, catégorie C) et modérée (Score de Child-Pugh, catégorie B), a montré que l'ASC du célécoxib à l'état stationnaire augmente respectivement de 40 % et 180 %, par rapport à l'ASC constatée chez les sujets de contrôle sains. La dose journalière de gélules de CELEBREX® recommandée doit donc être réduite d'environ 50 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Score de Child-Pugh, catégorie B). Les patients présentant une insuffisance hépatique grave (Score de Child-Pugh, catégorie C) n'ont pas fait l'objet d'une étude. L'administration de CELEBREX® aux patients souffrant d'insuffisance hépatique grave n'est pas recommandée [voir *Posologie et administration et Utilisation chez des patients spécifiques*].

Insuffisance rénale

Lors de la comparaison de deux études, l'ASC du célécoxib était inférieure d'environ 40 % chez les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique (filtration glomérulaire située entre 35 et 60 ml/min), par rapport aux sujets dont le fonctionnement rénal est normal. Aucune relation significative n'a été constatée entre la filtration glomérulaire et la clairance du célécoxib. Les patients présentant une insuffisance rénale grave n'ont pas fait l'objet d'une étude. Comme les autres AINS, CELEBREX® n'est pas recommandé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave [voir *Avertissements et précautions*].

Études d'interaction médicamenteuse

Les études *in vitro* indiquent que le célécoxib n'est pas un inhibiteur du cytochrome P450 2C9, 2C19 ou 3A4.

Les études in vitro ont permis de démontrer ce qui suit :

Aspirine

Lorsque les AINS étaient administrés avec de l'aspirine, la liaison aux protéines des AINS était diminuée, même si la clairance d'AINS libre demeurait inchangée. La signification clinique de cette observation n'est pas connue. Reportez-vous au Tableau 3 pour connaître les interactions médicamenteuses cliniquement significatives des AINS avec l'aspirine [voir *Interactions médicamenteuses*].

Lithium

Au cours d'une étude réalisée avec des sujets sains, le niveau de lithium dans le plasma à l'état stationnaire a augmenté de près de 17 % chez les sujets recevant 450 mg de lithium deux fois par jour, ainsi que 200 mg de CELEBREX® deux fois par jour, par rapport aux sujets recevant uniquement du lithium [voir *Interactions médicamenteuses*].

Fluconazole

La prise simultanée de fluconazole à 200 mg une fois par jour a entraîné un doublement de la concentration plasmatique de célécoxib. Cette augmentation est due à l'inhibition du métabolisme du célécoxib via les P450 2C9 par le fluconazole [voir *Interactions médicamenteuses*].

Autres substances

Les effets du célécoxib sur la pharmacocinétique et/ou la pharmacodynamique du glyburide, du kétoconazole [voir *Interactions médicamenteuses*], de la phénytoïne et du tolbutamide ont été

examinés *in vivo* et aucune interaction importante sur le plan clinique n'a été constatée.

Pharmacogénomique

L'activité du CYP2C9 est réduite chez les individus qui présentent des polymorphismes génétiques entraînant une activité enzymatique réduite, tels que les polymorphismes homozygotes CYP2C9*2 et CYP2C9*3. Les données limitées de 4 rapports publiés, incluant un total de 8 sujets présentant le génotype homozygote CYP2C9*3/*3, étaient caractérisées par un niveau de célécoxib systémique 3 à 7 fois supérieur à celui des sujets présentant les génotypes CYP2C9*1/*1 ou *1/*3. La pharmacocinétique du célécoxib n'a pas été évaluée chez les sujets présentant d'autres polymorphismes du CYP2C9, tels que *2, *5, *6, *9 et *11. On estime que la fréquence du génotype homozygote *3/*3 est de 0,3 % à 1,0 % dans les différents groupes ethniques. [voir Posologie et administration, Utilisation dans des populations spécifiques].

5.3 Toxicologie non clinique

Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fécondité

Carcinogénèse

Le célécoxib n'était pas cancérigène pour les rats de Sprague-Dawley ayant reçu des doses orales de 200 mg/kg maximum (mâles) et de 10 mg/kg (femelles) (environ 2-à 4-fois l'exposition humaine évaluée par l'ASC₀₋₂₄ à 200 mg, deux fois par jour), ni pour les souris ayant reçu des doses orales de 25 mg/kg maximum (mâles) et de 50 mg/kg (femelles) (équivalente à l'exposition humaine évaluée par l'ASC₀₋₂₄ à 200 mg, deux fois par jour) pendant deux ans.

Mutagenèse

Le célécoxib n'était pas mutagène selon le test d'Ames et selon un test de mutation effectué sur des cellules ovariennes de hamster de Chine (CHO). Il n'était pas non plus clastogène selon un test d'aberration chromosomique effectué sur des cellules CHO et selon un test *in vivo* du micronoyau effectué sur de la moelle osseuse de rat.

Altération de la fertilité

Le célécoxib n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles ou la fonction de reproduction des rats à des doses orales allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (environ 11 fois l'exposition humaine à 200 mg deux fois par jour, selon l'ASC₀₋₂₄). À ≥ 50 mg/kg/jour (environ 6 fois l'exposition humaine selon l'ASC₀₋₂₄ à 200 mg deux fois par jour), une augmentation des pertes pré-implantatoires a été observée.

Toxicologie chez l'animal

Une augmentation de l'incidence des résultats de la spermatocèle avec ou sans variations secondaires (comme l'hypospermie épидидymaire), ainsi qu'une dilatation minimale à légère des tubes séminifères, ont été constatées chez le jeune rat. Bien qu'ils soient apparemment liés au traitement, ces résultats relatifs à la reproduction n'ont pas augmenté l'incidence ou la gravité selon la dose et peuvent indiquer l'exacerbation d'un état spontané. Des résultats similaires n'ont pas été observés dans les études effectuées sur des chiens, jeunes ou adultes, ou sur des rats adultes traités avec du célécoxib. L'importance clinique de cette observation est inconnue.

5.4. Études cliniques

Arthrose

CELEBREX® a démontré un soulagement significatif des douleurs articulaires par rapport au placebo. CELEBREX® a été évalué pour le traitement des signes et des symptômes de l'arthrose du genou et de la hanche lors d'essais comparatifs contre placebo et principe actif pendant une période allant jusqu'à 12 semaines. Chez les patients atteints d'arthrose, le traitement composé de deux doses journalières de 100 mg de CELEBREX® ou d'une dose journalière de 200 mg a entraîné une amélioration de l'indice de sévérité de l'arthrose WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities), qui mesure la douleur, la rigidité et autres fonctions chez ces patients. Lors de trois études de 12 semaines évaluant la douleur qui accompagne les poussées d'arthrose, les doses de CELEBREX® de 100 mg deux fois par jour et de 200 mg deux fois par jour ont réduit la douleur de manière significative dans les 24 à 48 heures après le début du dosage. À des doses de 100 mg deux fois par jour ou 200 mg deux fois par jour, l'efficacité de CELEBREX® s'est révélée similaire à celle du naproxène 500 mg deux fois par jour. Les deux doses journalières de 200 mg n'ont apporté aucun avantage supplémentaire, par rapport aux deux doses journalières de 100 mg. Une dose journalière totale de 200 mg est tout aussi efficace lorsqu'elle est administrée en deux prises de 100 mg, qu'en une seule prise de 200 mg.

Polyarthrite rhumatoïde

CELEBREX® a démontré un soulagement significatif des douleurs/tensions et gonflements articulaires par rapport au placebo. CELEBREX® a été évalué pour le traitement des signes et des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde lors d'essais comparatifs contre placebo et principe actif pendant une période allant jusqu'à 24 semaines. CELEBREX® s'est révélé supérieur au placebo dans le cadre de ces études, sur la base de l'indice de réponse au traitement ACR20 Responder Index, composé de mesures cliniques, de laboratoire et fonctionnelles de la polyarthrite rhumatoïde. L'administration de CELEBREX® à des doses de 100 mg deux fois par jour et de 200 mg deux fois par jour a eu la même efficacité et les deux doses étaient comparables au naproxène 500 mg deux fois par jour.

Bien que l'efficacité globale des deux doses journalières de 100 mg de CELEBREX® et des deux doses journalières de 200 mg soit similaire, certains patients verront plus d'avantages à recevoir les deux doses journalières de 200 mg. Les deux doses journalières de 400 mg n'ont apporté aucun avantage supplémentaire, par rapport aux deux doses journalières de 100 mg et 200 mg.

Arthrite rhumatoïde juvénile (NCT00652925)

Au cours d'une étude de non-infériorité multicentrique, randomisée de 12 semaines (étude active contrôlée, en double aveugle et à groupes parallèles), des patients âgés de 2 à 17 ans et présentant une arthrite rhumatoïde juvénile polyarticulaire, oligoarticulaire ou une arthrite rhumatoïde juvénile généralisée (avec symptômes généralisés inactifs), ont reçu l'un des traitements suivants : célécoxib 3 mg/kg (jusqu'à 150 mg maximum) deux fois par jour ; célécoxib 6 mg/kg (jusqu'à 300 mg maximum) deux fois par jour ; ou naproxène 7,5 mg/kg (jusqu'à 500 mg maximum) deux fois par jour. Les taux de réponse se basaient sur un critère de définition de l'amélioration d'arthrite rhumatoïde juvénile supérieur ou égal à 30 % (JRA DOI 30), un ensemble de mesures cliniques, fonctionnelles et en laboratoire de l'arthrite rhumatoïde juvénile. Les taux de réponse au JRA DOI 30 à la semaine 12 étaient respectivement de 69 %, 80 % et 67 % pour les groupes ayant reçu deux doses journalières de 3 mg/kg de célécoxib, deux doses journalières de 6 mg/kg de célécoxib et deux doses journalières de 7,5 mg/kg de naproxène.

L'innocuité et l'efficacité de CELEBREX® dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde

juvénile n'ont pas été évaluées au-delà de six mois. La toxicité cardiovasculaire à long terme chez les enfants exposés à CELEBREX® n'a pas été évaluée et on ne sait pas si les risques à long terme peuvent être similaires à ceux observés chez les adultes exposés à CELEBREX® ou à d'autres AINS, COX-2 sélectifs et non sélectifs [voir Avertissement dans l'encadré, Avertissements et précautions].

Spondylarthrite ankylosante

CELEBREX® a été évalué chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante dans le cadre de deux essais cliniques comparatifs contre placebo et principe actif pendant 6 et 12 semaines. CELEBREX® administré à des doses de 100 mg deux fois par jour, 200 mg une fois par jour et 400 mg une fois par jour s'est révélé statistiquement supérieur au placebo dans le cadre de ces études pour les trois co-mesures d'efficacité primaires évaluant l'intensité de la douleur globale (Échelle visuelle analogique), l'activité générale de la maladie (Échelle visuelle analogique) et l'atteinte fonctionnelle (Indice fonctionnel de la spondylarthrite ankylosante de Bath). Lors de l'étude de 12 semaines, il n'y a eu aucune différence d'amélioration entre les doses de 200 mg et de 400 mg de CELEBREX® en comparaison de la modification générale moyenne par rapport aux valeurs de départ. En revanche, un plus grand pourcentage de patients a répondu à la dose de 400 mg de CELEBREX® (53 %), par rapport à la dose de 200 mg de CELEBREX® (44 %) (critère de réponse de l'évaluation de la spondylarthrite ankylosante, ASAS 20). L'ASAS 20 définit un répondant sur la base d'une amélioration d'au moins 20 % par rapport aux valeurs de départ et d'une amélioration absolue d'au moins 10 mm, sur une échelle de 0 mm à 100 mm, dans au moins trois des quatre domaines suivants : douleur globale du patient, indice fonctionnel de la spondylarthrite ankylosante de Bath, et inflammation. L'analyse de la réponse a également montré que le taux de réponse ne changeait pas après 6 semaines.

Analgésie, y compris en cas de dysménorrhée primaire

Dans les modèles analgésiques aigus de douleur postopératoire en chirurgie buccale, de douleur postopératoire en chirurgie orthopédique et de dysménorrhée primaire, CELEBREX® a soulagé des douleurs qualifiées par les patients de modérées à sévères. Les doses uniques [voir Posologie et administration] de CELEBREX® soulageaient la douleur en moins de 60 minutes.

Essai portant sur les effets cardiovasculaires : évaluation prospective randomisée de l'innocuité intégrée du célécoxib versus ibuprofène ou naproxène (PRECISION ; NCT00346216)

Plan de l'étude

L'essai PRECISION était un essai contrôlé randomisé en double aveugle portant sur l'innocuité cardiovasculaire chez des patients atteints d'arthrose et de PR présentant une maladie cardiovasculaire ou un risque élevé de maladie cardiovasculaire et comparant le célécoxib au naproxène et à l'ibuprofène. Les patients ont été randomisés pour recevoir une dose initiale de 100 mg deux fois par jour de célécoxib, 600 mg trois fois par jour d'ibuprofène ou 375 mg deux fois par jour de naproxène, avec la possibilité d'augmenter la dose pour la prise en charge de la douleur. Selon les doses indiquées sur l'étiquette, les patients atteints d'arthrose, randomisés pour recevoir le célécoxib, n'ont pas pu recevoir une dose plus élevée.

Le critère d'évaluation principal, combiné de l'APTC (Antiplatelet Trialists' Collaboration), était un critère combiné indépendant regroupant décès cardiovasculaires (y compris les décès hémorragiques), infarctus du myocarde non fatals et accidents vasculaires cérébraux non fatals avec une puissance de 80 % pour évaluer la non-infériorité. De l'ésoméprazole en ouvert (20 à 40 mg) a été prescrit à tous les patients pour prévenir les affections

gastriques. La randomisation du traitement a été stratifiée en fonction de l'utilisation initiale d'aspirine à faible dose.

De plus, une sous-étude de 4 mois a permis d'évaluer les effets des trois médicaments sur la tension artérielle, selon les mesures de la surveillance ambulatoire.

Résultats

Parmi les sujets atteints d'arthrose, seuls 0,2 % (17/7 259) ont vu leur dose de célécoxib augmenter à 200 mg deux fois par jour, tandis que 54,7 % (3 946/7 208) ont vu leur dose d'ibuprofène augmenter à 800 mg trois fois par jour et 54,8 % (3 937/7 178) ont vu leur dose de naproxène augmenter à 500 mg deux fois par jour. Parmi les sujets atteints de PR, 55,7 % (453/813) ont vu leur dose de célécoxib augmenter à 200 mg deux fois par jour, 56,5 % (470/832) ont vu leur dose d'ibuprofène augmenter à 800 mg trois fois par jour et 54,6 % (432/791) ont vu leur dose de naproxène augmenter à 500 mg deux fois par jour. Cependant, la population présentant une PR ne représentait que 10 % de la population de l'essai.

Étant donné que, globalement, relativement peu de patients traités par célécoxib (5,8 % [470/8 072]) ont vu leur dose augmenter à 200 mg deux fois par jour, les résultats de l'essai PRECISION ne permettent pas d'établir l'innocuité CV relative du célécoxib dosé à 200 mg deux fois par jour par rapport à l'ibuprofène et au naproxène aux doses administrées.

Critère d'évaluation principal

Deux populations d'analyse prédéfinies étaient incluses dans l'essai :

- Population en intention de traiter (ITT) : comprenant tous les sujets randomisés suivis pendant 30 mois maximum
- Population en intention de traiter modifiée (ITTm) : comprenant tous les sujets randomisés ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude et ayant eu au moins une visite de suivi post-inclusion, jusqu'à l'arrêt de traitement, plus 30 jours, ou 43 mois, selon la première de ces éventualités

Le célécoxib, à la dose de 100 mg deux fois par jour, comparé au naproxène ou à l'ibuprofène aux doses administrées, répondait aux quatre critères de non-infériorité prédéfinis ($p < 0,001$ pour la non-infériorité dans les deux comparaisons) pour le critère d'évaluation de l'APTC, un critère combiné regroupant décès cardiovasculaires (y compris les décès hémorragiques), les infarctus du myocarde non fatals et les accidents vasculaires cérébraux non fatals [voir Tableau 5]. La non-infériorité a été prédéfinie comme un rapport de risques (RR) $\leq 1,12$ dans les analyses ITT et ITTm, et une limite supérieure de l'IC à 95 % $\leq 1,33$ pour l'analyse ITT et $\leq 1,40$ pour l'analyse ITTm.

Les résultats de l'analyse principale pour les populations ITT et ITTm sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5. Analyse principale du critère d'évaluation combiné octroyé par l'APTC

Analyse en intention de traiter (ITT, jusqu'au 30e mois)			
	Célécoxib	Ibuprofène	Naproxène
N	8 072	8 040	7 969
Sujets	188 (2,3 %)	218 (2,7 %)	201 (2,5 %)

présentant des événements			
Comparaison par paires	Célécoxib vs. naproxène	Célécoxib vs. ibuprofène	Ibuprofène vs. naproxène
RR (IC à 95 %)	0,93 (0,76 ; 1,13)	0,86 (0,70 ; 1,04)	1,08 (0,89 ; 1,31)
Analyse en intention de traiter modifiée (ITTm, sous traitement plus 30 jours, jusqu'au 43e mois)			
	Célécoxib	Ibuprofène	Naproxène
N	8 030	7 990	7 933
Sujets présentant des événements	134 (1,7 %)	155 (1,9 %)	144 (1,8 %)
Comparaison par paires	Célécoxib vs. naproxène	Célécoxib vs. ibuprofène	Ibuprofène vs. naproxène
RR (IC à 95 %)	0,90 (0,72 ; 1,14)	0,81 (0,64 ; 1,02)	1,12 (0,89 ; 1,40)

Tableau 6. Résumé des composants octroyés par l'APTC*

Analyse en intention de traiter (ITT, jusqu'au 30e mois)			
	Célécoxib	Ibuprofène	Naproxène
N	8 072	8 040	7 969
Décès CV	68 (0,8 %)	80 (1,0 %)	86 (1,1 %)
IM non fatals	76 (0,9 %)	92 (1,1 %)	66 (0,8 %)
AVC non fatals	51 (0,6 %)	53 (0,7 %)	57 (0,7 %)
Analyse en intention de traiter modifiée (ITTm, sous traitement plus 30 jours, jusqu'au 43e mois)			
	Célécoxib	Ibuprofène	Naproxène
N	8 030	7 990	7 933
Décès CV	35 (0,4 %)	51 (0,6 %)	49 (0,6 %)
IM non fatals	58 (0,7 %)	76 (1,0 %)	53 (0,7 %)
AVC non fatals	43 (0,5 %)	32 (0,4 %)	45 (0,6 %)

* Un patient peut avoir présenté plus d'un composant. Par conséquent, la somme des composants est plus grande que le nombre de patients ayant présenté le résultat combiné

Dans la population d'analyse ITT jusqu'au 30e mois, la mortalité toutes causes confondues était de 1,6 % dans le groupe célécoxib, de 1,8 % dans le groupe ibuprofène et de 2 % dans le groupe naproxène.

Sous-étude de surveillance ambulatoire de la tension artérielle (ABPM)

Dans la sous-étude PRECISION-ABPM, parmi le total de 444 patients analysables au Mois 4, le célécoxib administré à 100 mg deux fois par jour a diminué la pression artérielle systolique (PAS) moyenne sur 24 heures de 0,3 mmHg, tandis que l'ibuprofène et le naproxène aux doses administrées ont augmenté la PAS moyenne sur 24 heures de respectivement 3,7 et 1,6 mmHg. Ces changements ont entraîné une différence statistiquement et cliniquement significative de 3,9 mmHg ($p = 0,0009$) entre le

célécoxib et l'ibuprofène ainsi qu'une différence statistiquement non significative de 1,8 (p = 0,119) mmHg entre le célécoxib et le naproxène.

Études spécifiques

Études de prévention des polypes adénomateux (NCT00005094 et NCT00141193)

La tolérance cardiovasculaire a été évaluée dans le cadre de deux études comparatives randomisées, en double aveugle, contre placebo, réalisées pendant trois ans sur des patients présentant des polypes adénomateux spontanés traités par CELEBREX® : l'essai APC (prévention de l'adénome avec le célécoxib) et l'essai PreSAP (prévention des polypes adénomateux spontanés). Dans l'essai APC, une augmentation dose-dépendante du critère d'évaluation composite (examiné) associant décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral a été observée avec le célécoxib comparativement au placebo sur les 3 ans de traitement. L'essai PreSAP n'a pas montré un risque accru statistiquement significatif pour ce même critère d'évaluation combiné (examiné) :

- Dans l'essai APC, les risques relatifs par rapport au placebo pour un critère composite (examiné) regroupant décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC étaient de 3,4 (IC à 95 % 1,4 à 8,5) avec 400 mg de célécoxib deux fois par jour et de 2,8 (IC à 95 % 1,1 à 7,2) avec 200 mg de célécoxib deux fois par jour. Les rapports cumulatifs de ce critère d'évaluation combiné au-delà de 3 ans étaient respectivement de 3,0 % (20/671 sujets) et de 2,5 % (17/685 sujets), comparés aux sujets ayant reçu le placebo, soit 0,9 % (6/679 sujets). Ces augmentations des deux groupes recevant du célécoxib, par rapport aux patients recevant le placebo, étaient principalement dues à une incidence accrue des infarctus du myocarde.
- Lors de l'essai PreSAP, le rapport de risques pour ce même critère d'évaluation combiné (examiné) était de 1,2 (95 % IC 0,6 à 2,4) avec une dose journalière de 400 mg de célécoxib, comparé au placebo. Les rapports cumulatifs de ce critère d'évaluation combiné au-delà de 3 ans étaient respectivement de 2,3 % (21/933 sujets) et de 1,9 % (12/628 sujets).

Les essais cliniques portant sur d'autres AINS, COX-2 sélectifs et non sélectifs, réalisés sur une période allant jusqu'à trois ans ont révélé un risque accru d'événements thrombotiques cardiovasculaires graves, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral, potentiellement mortels. Tous les AINS sont ainsi considérés comme étant potentiellement associés à ce risque.

Étude d'innocuité de l'utilisation à long terme du célécoxib pour l'arthrose (CLASS)

Il s'agit d'une étude prospective de l'innocuité à long terme réalisée après commercialisation auprès d'environ 5 800 patients atteints d'arthrose et 2 200 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Les patients recevaient deux doses journalières de 400 mg de CELEBREX® (4 fois et 2 fois la dose recommandée respectivement pour l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde), trois doses journalières de 800 mg d'ibuprofène ou deux doses journalières de 75 mg de diclofénac (doses thérapeutiques normales). L'exposition moyenne au CELEBREX® (n = 3 987) et au diclofénac (n = 1 996) était de 9 mois tandis que l'exposition à l'ibuprofène (n = 1 985) était de 6 mois. Le critère d'évaluation principal de cette étude de résultats était l'incidence des ulcères complexes (saignements gastro-intestinaux, perforation ou obstruction). Les patients étaient autorisés à prendre également une faible dose (≤ 325 mg/jour) d'aspirine (AAS) pour prévenir les troubles cardiovasculaires (sous-groupes AAS : CELEBREX®, n = 882 ; diclofénac, n = 445 ; ibuprofène, n = 412). Les différences de l'incidence d'ulcères complexes entre CELEBREX® et le groupe combiné ibuprofène et diclofénac n'étaient pas significatives du point de vue statistique.

Les patients prenant CELEBREX® et de faibles doses d'acide acétylsalicylique en bithérapie (N = 882) ont présenté des taux 4 fois supérieurs d'ulcères complexes par rapport aux patients qui n'ont pas reçu d'acide acétylsalicylique (N = 3 105). Le taux d'ulcères complexes évalué selon la méthode de Kaplan-Meier à 9 mois était de 1,12 % pour les patients ayant pris de faibles doses d'acide acétylsalicylique contre 0,32 % pour les patients n'ayant pas pris d'acide acétylsalicylique [voir *Avertissements et précautions d'emploi*].

Les taux cumulés estimés à 9 mois des ulcères complexes et symptomatiques pour les patients traités par CELEBREX® 400 mg deux fois par jour sont décrits au Tableau 7. Le Tableau 7 indique les résultats pour les patients âgés de plus ou de moins de 65 ans. La différence entre les taux obtenus sous CELEBREX® en monothérapie et sous CELEBREX® en association avec l'acide acétylsalicylique peut être due au risque accru d'événements gastro-intestinaux chez les patients prenant de l'acide acétylsalicylique.

Tableau 7 : Taux d'ulcères complexes et symptomatiques chez les patients prenant CELEBREX® 400 mg deux fois par jour (taux évalués selon la méthode de Kaplan-Meier à 9 mois [%]) sur la base des facteurs de risque

Tous les patients

CELEBREX® seul (n = 3 105)	0,78
CELEBREX® avec AAS (n = 882)	2,19

Patients < 65 ans

CELEBREX® seul (n = 2 025)	0,47
CELEBREX® avec AAS (n = 403)	1,26

Patients ≥ 65 ans

CELEBREX® seul (n = 1 080)	1,40
CELEBREX® avec AAS (n = 479)	3,06

Chez un petit nombre de patients présentant des antécédents d'ulcères, les taux d'ulcères complexes et symptomatiques chez ceux prenant CELEBREX® en monothérapie ou prenant CELEBREX® en association avec de l'acide acétylsalicylique étaient respectivement de 2,56 % (n = 243) et de 6,85 % (n = 91) à 48 semaines. Ces résultats sont attendus pour les patients présentant des antécédents d'ulcères [voir *Mises en garde et précautions d'emploi (5.4) et Réactions indésirables (6.1)*].

La tolérance cardiovasculaire a également été évaluée dans le cadre de l'étude CLASS. Les taux cumulés déterminés selon la méthode de Kaplan-Meier pour les événements thromboemboliques cardiovasculaires graves rapportés par l'investigateur (dont infarctus du

myocarde, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, angor instable, accidents ischémiques transitoires et accidents vasculaires cérébraux ischémiques) n'ont présenté aucune différence entre les groupes de traitement par CELEBREX®, diclofénac ou ibuprofène. Les taux cumulatifs chez tous les patients à neuf mois (CELEBREX®, diclofénac, et ibuprofène) étaient respectivement de 1,2 %, 1,4 %, et 1,1 %. Les taux cumulatifs des patients ne prenant pas d'AAS à neuf mois pour chacun des trois groupes étaient inférieurs à 1 %. Les taux cumulatifs d'infarctus du myocarde chez les patients ne prenant pas d'AAS à neuf mois pour chacun des trois groupes étaient inférieurs à 0,2 %. Il n'y avait pas de groupe placebo dans l'essai CLASS, ce qui ne permet pas de déterminer si les trois substances testées ne présentaient pas un risque accru d'accidents CV ou si elles augmentaient toutes le risque de manière similaire. Dans l'étude CLASS, les taux cumulés déterminés selon la méthode de Kaplan-Meier à 9 mois d'œdème périphérique chez les patients sous CELEBREX® 400 mg deux fois par jour (respectivement 4 fois et 2 fois les doses recommandées dans le traitement de l'arthrose et de la PR), ibuprofène 800 mg trois fois par jour et diclofénac 75 mg deux fois par jour étaient respectivement de 4,5 %, 6,9 % et 4,7 %. Les taux d'hypertension de l'étude CLASS chez les patients traités par CELEBREX®, ibuprofène et diclofénac étaient respectivement de 2,4 %, 4,2 % et 2,5 %.

Études endoscopiques

La corrélation entre les résultats des études endoscopiques à court terme portant sur CELEBREX® et l'incidence relative d'événements graves dans la sphère gastro-intestinale supérieure, importants du point de vue clinique, en cas d'utilisation à long terme n'a pas été établie. Une hémorragie grave de la sphère gastro-intestinale supérieure, significative du point de vue clinique, a été observée chez les patients sous CELEBREX® dans le cadre d'essais comparatifs et en ouvert [voir *Avertissements et précautions et Études cliniques*]

Une étude randomisée en double aveugle a été réalisée avec 430 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, qui ont effectué un examen endoscopique à 6 mois. L'incidence des ulcères endoscopiques chez les patients prenant deux doses journalières de 200 mg de CELEBREX® était de 4 %, contre 15 % pour les patients prenant deux doses journalières de 75 mg de diclofénac SR. Toutefois, CELEBREX® n'a pas présenté de différences statistiques par rapport au diclofénac pour les résultats pertinents du point de vue clinique dans la sphère gastro-intestinale pendant l'étude CLASS [voir *Études cliniques*].

L'incidence des ulcères endoscopiques a été étudiée lors de deux études contrôlées par placebo d'une durée de 12 semaines effectuées auprès de 2 157 patients atteints d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde, dont les endoscopies initiales n'avaient pas révélé d'ulcères. L'incidence des ulcères gastro-duodénaux n'était pas liée à la dose de CELEBREX® (50 mg à 400 mg deux fois par jour). L'incidence pour les patients prenant deux doses journalières de 500 mg de naproxène était de 16,2 % et 17,6 % dans les deux études. Elle était de 2,0 % et de 2,3 % pour le placebo et se situait entre 2,7 % et 5,9 % pour toutes les doses de CELEBREX®. Aucune étude des résultats cliniques à grande échelle n'a été menée pour comparer les résultats pertinents du point de vue clinique obtenus dans la sphère gastro-intestinale avec CELEBREX® et le naproxène.

Lors des études endoscopiques, près de 11 % des patients prenaient de l'aspirine (\leq 325 mg/jour). Dans les groupes sous CELEBREX®, le taux d'ulcères endoscopiques s'est révélé supérieur chez les patients ayant pris de l'aspirine par rapport aux patients qui n'en avaient pas pris. Cependant, le taux accru d'ulcères chez ces utilisateurs d'aspirine était inférieur au taux d'ulcères endoscopiques observé dans les groupes de comparaison actifs, avec ou sans aspirine. non surrénaliennes a été observée à des doses élevées chez le rat mâle.

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu des gélules : lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, povidone, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées PVC/PVDC transparent- Alu. Boîte de 10 gélules dosées à 200 mg.

Plaquettes thermoformées PVC/PVDC transparent- Alu. Boîte de 20 gélules dosées à 200 mg.

Plaquettes thermoformées PVC/PVDC transparent- Alu. Boîte de 30 gélules dosées à 200 mg.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

PFIZER Tunisie

Immeuble Royal Garden, Avenue Erriel, Cité les Pins. Les Berges du Lac 2
Tunis – 1053 – Tunisie

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

- **Boîte de 10 gélules dosées à 200 mg : AMM n° 9243101**
- **Boîte de 20 gélules dosées à 200 mg : AMM n° 9243102**
- **Boîte de 30 gélules dosées à 200 mg : AMM n° 9243104**

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

Date de première autorisation :

CELEBREX® 200 mg B/10 : 5 Aout 2004

CELEBREX® 200 mg B/20 : 7 Mai 2010

CELEBREX® 200 mg B/30 : 12 Mars 2013

Date de dernier renouvellement :

CELEBREX® 200 mg B/10 : 5 Aout 2014
CELEBREX® 200 mg B/20 : 7 Mai 2015
CELEBREX® 200 mg B/30 : 12 Mars 2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2021

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**Tableau A****INFORMATIONS ET CONSEILS DESTINÉS AU PATIENT**

Invitez le patient à lire la notice de l'utilisateur approuvée qui accompagne chaque prescription délivrée. Fournissez les informations suivantes aux les patients, à leurs familles ou leurs aidants avant de commencer le traitement par CELEBREX® et régulièrement au cours du traitement.

Événements thrombotiques cardiovasculaires

Conseillez aux patients de surveiller l'apparition de symptômes d'événements thrombotiques cardiovasculaires, notamment des douleurs thoraciques, un essoufflement, une faiblesse ou des troubles de l'élocution, et de signaler ces symptômes à leur médecin immédiatement [voir *Mises en garde et précautions d'emploi*].

Hémorragie, ulcération et perforation gastro-intestinale

Invitez les patients à signaler les symptômes d'ulcération et d'hémorragie, notamment des douleurs épigastriques, une dyspepsie, un méléna et une hématurie à leur médecin. En cas d'utilisation concomitante d'aspirine en faible dose dans le cadre d'une prophylaxie cardiaque, informez les patients du risque accru et invitez-les à surveiller l'apparition de signes et symptômes de saignement GI [voir *Mises en garde et précautions d'emploi*].

Hépatotoxicité

Informez les patients des signes et symptômes avant-coureurs de l'hépatotoxicité (par ex., nausées, fatigue, léthargie, prurit, diarrhée, ictère, sensibilité du quadrant supérieur de droite et syndrome grippal). Le cas échéant, invitez le patient à arrêter de prendre CELEBREX® et à consulter un médecin dans les plus brefs délais [voir *Mises en garde et précautions d'emploi*, Utilisation dans des populations spécifiques].

Insuffisance cardiaque et œdème

Invitez les patients à surveiller l'apparition de symptômes d'insuffisance cardiaque congestive, notamment un essoufflement, une prise de poids inexplicquée ou un œdème, et conseillez-leur de contacter leur médecin si ces symptômes apparaissaient [voir *Mises en garde et précautions d'emploi*].

Réactions anaphylactiques

Informez les patients des signes et symptômes d'une réaction anaphylactique (par ex., respiratoires, gonflement du visage ou de la gorge). Dites aux patients d'appeler immédiatement les secours si ces symptômes apparaissent [voir Contre-indications (4) et Mises en garde et précautions d'emploi].

Réactions cutanées graves, y compris le syndrome de DRESS

Conseillez aux patients d'arrêter de prendre CELEBREX® immédiatement s'ils remarquent une éruption cutanée ou de la fièvre et de contacter leur médecin dès que possible [voir Mises en garde et précautions d'emploi].

Fécondité féminine

Informez les femmes en âge de procréer qui souhaitent tomber enceinte que les AINS, y compris CELEBREX®, peuvent être associés à un retard réversible de l'ovulation [voir Utilisation dans des populations spécifiques].

Toxicité fœtale

Déconseillez aux femmes enceintes d'utiliser CELEBREX et d'autres AINS à partir de 30 semaines de gestation à cause du risque de fermeture précoce du canal artériel fœtal. Si le traitement par CELEBREX® est nécessaire pour une femme enceinte entre 20 et 30 semaines de gestation environ, informez-la qu'elle devra peut-être être suivie pour déceler un oligoamnios, si le traitement dure plus de 48 heures [voir Mises en garde et précautions d'emploi et Utilisation dans des populations spécifiques].

Évitez l'utilisation concomitante d'AINS

Informez les patients que l'utilisation concomitante de CELEBREX® et d'autres AINS ou salicylates (par ex., diflunisal, salsalate) est déconseillée en raison du risque accru de toxicité gastro-intestinale et du peu ou pas d'augmentation de l'efficacité [voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.2) et Interactions médicamenteuses]. Signalez aux patients que des AINS peuvent se trouver dans certains médicaments en « vente libre » pour le traitement des rhumes, de la fièvre ou des insomnies.

Utilisation d'AINS et d'aspirine en faible dose

Déconseillez aux patients d'utiliser de l'aspirine en faible dose simultanément avec CELEBREX® avant d'en avoir parlé avec leur médecin [voir Interactions médicamenteuses].