

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CELEBREX 100 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Célécoxib 100 mg
Pour une gélule

Pour les excipients, cf. rubrique 6.1 Liste des excipients.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Gélules blanches et opaques présentant deux bandes dorées indiquant respectivement 7767 et 100.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde.

La décision de prescrire un inhibiteur sélectif de la COX-2 doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient (cf. rubriques 4.3 Contre-indications et 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

4.2 Posologie et mode d'administration

En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires du célécoxib avec la dose et la durée de traitement, ce médicament doit être prescrit à la dose minimale efficace pendant la période la plus courte possible. La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient devront être réévaluées périodiquement, en particulier chez les patients atteints d'arthrose (cf. rubriques 4.3 Contre-indications, 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi, 4.8 Effets indésirables et 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

Arthrose

La dose journalière usuelle recommandée est de 200 mg répartie en une ou deux prises. Chez certains patients dont les symptômes sont insuffisamment soulagés, l'augmentation de la dose à 200 mg 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 répartie en 2 prises.

Si nécessaire, la dose peut être augmentée ultérieurement à 200 mg deux fois par jour. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique après 2 semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

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

CELEBREX peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Sujet âgé (> 65 ans)

Comme pour tout patient, le traitement sera débuté à 200 mg par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée ultérieurement à 200 mg deux fois par jour. Une attention particulière doit être portée aux sujets âgés de poids corporel inférieur à 50 kg (cf. rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée avérée avec une albumine sérique comprise entre 25 et 35 g/l, le traitement doit être initié à la moitié de la dose recommandée. L'expérience chez ce type de patients se limite à celle des patients cirrhotiques (cf. rubriques 4.3 Contre-indications, 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Insuffisance rénale

L'expérience avec le célécoxib chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée étant limitée, ces patients devront être traités avec précaution (cf. rubriques 4.3 Contre-indications, 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Enfants

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

4.3 Contre-indications

-Antécédents d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients (cf. rubrique 6.1 Liste des excipients).

-Hypersensibilité connue aux sulfamides.

-Ulcère peptique évolutif ou saignement gastro-intestinal (GI).

-Antécédents d'asthme, de rhinite aiguë, de polypes nasaux, d'œdème de Quincke, d'urticaire ou autres réactions de type allergique déclenchées par la prise d'acide acétylsalicylique ou d'AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2 (cyclo-oxygénase-2).

-Grossesse et femmes en âge de procréer, en l'absence d'une contraception efficace (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Dans les deux espèces animales étudiées, le célécoxib a entraîné des malformations (cf. rubriques 4.6 Grossesse et Allaitement et 5.3 Données de sécurité précliniques). Dans l'espèce humaine, le risque au cours de la grossesse n'est pas connu mais ne peut être exclu.

-Allaitement (cf. rubriques 4.6 Grossesse et Allaitement et 5.3 Données de sécurité précliniques).

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

-Patients ayant une clairance de la créatinine estimée < 30 ml/min.

-Maladie inflammatoire de l'intestin.

-Insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV).

-Cardiopathie ischémique avérée et/ou antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Des complications gastro-intestinales hautes [perforations, ulcères ou hémorragies (PUH)], dont certaines d'issue fatale, ont été observées chez des patients traités par célécoxib. La prudence sera de rigueur chez les patients les plus à risque de développer une complication gastro-intestinale avec les AINS : -les sujets âgés, -les patients également traités par d'autres AINS -ou par de l'acide acétylsalicylique -ou les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale tels qu'ulcère et hémorragie.

Il existe une majoration du risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (ulcération gastro-intestinale ou autres complications gastro-intestinales) lorsque le célécoxib est utilisé en association avec l'acide acétylsalicylique (même à de faibles posologies). Une différence significative au niveau de la tolérance gastro-intestinale entre l'association inhibiteurs sélectifs de la COX-2 et acide acétylsalicylique comparée à l'association AINS et acide acétylsalicylique n'a pas été démontrée dans les essais cliniques à long terme (cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

En comparaison au placebo, une augmentation du nombre d'événements cardiovasculaires graves, principalement des infarctus du myocarde, a été observée dans une étude au long cours chez les patients présentant des polypes adénomateux sporadiques traités par le célécoxib à des doses de 200 mg deux fois par jour et 400 mg deux fois par jour (cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires du célécoxib avec la dose et la durée du traitement, ce médicament doit être prescrit à la dose minimale efficace pendant la période la plus courte possible. La nécessité du traitement symptomatique et l'efficacité thérapeutique pour le patient devront être réévaluées périodiquement, en particulier chez les patients atteints d'arthrose (cf. rubriques 4.2 Posologie et mode d'administration, 4.3 Contre-indications, 4.8 Effets indésirables et 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

Les patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (par exemple, hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) ou d'artériopathie périphérique devront être traités avec le célécoxib uniquement après une évaluation approfondie (cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

En raison de leur absence d'effets anti-plaquettaires, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ne peuvent se substituer à l'acide acétylsalicylique dans la prévention des maladies cardiovasculaires thromboemboliques. Par conséquent, les traitements anti-plaquettaires ne devront pas être arrêtés (cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

Comme avec d'autres médicaments connus pour inhiber la synthèse des prostaglandines, une rétention hydrique et des œdèmes ont été observés chez des patients traités par le célécoxib. Par conséquent le célécoxib devra être administré avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'insuffisance cardiaque, de dysfonction ventriculaire gauche ou d'hypertension artérielle et chez les patients avec des œdèmes pré-existants quelle qu'en soit l'origine car l'inhibition des prostaglandines peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et une rétention hydrique. Des précautions seront également nécessaires chez les patients traités par des diurétiques ou présentant un risque d'hypovolémie.

L'existence d'une altération de la fonction rénale ou hépatique, et particulièrement d'un dysfonctionnement cardiaque, est plus probable chez les sujets âgés. Par conséquent, une surveillance médicale appropriée doit être assurée.

Les essais cliniques réalisés avec le célécoxib ont montré des effets rénaux similaires à ceux observés avec les AINS comparateurs.

Des mesures appropriées seront prises et l'arrêt du traitement par célécoxib doit être envisagé s'il existe une quelconque détérioration symptomatique des organes sus mentionnés.

Le célécoxib inhibe le CYP2D6. Même s'il n'est pas un puissant inhibiteur de cette enzyme, une diminution de la posologie peut être nécessaire pour les médicaments dont la dose est adaptée pour chaque patient et qui sont métabolisés par le CYP2D6 (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2C9 doivent être traités avec précaution (cf. rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Des réactions cutanées graves, comme la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été rapportées en association avec l'utilisation d'AINS, dont le célécoxib, au cours de la surveillance post-marketing (cf. rubrique 4.8 Effets indésirables). Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie et œdème de Quincke) ont été rapportées chez les patients recevant du célécoxib (cf. rubrique 4.8 Effets indésirables). Les patients présentant des antécédents d'allergie aux sulfamides peuvent présenter un risque accru de réactions d'hypersensibilité (cf. rubrique 4.3 Contre-indications). Le traitement par célécoxib doit être arrêté dès les premiers signes d'hypersensibilité.

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

Chez des patients traités conjointement par warfarine, des hémorragies graves ont été observées. La prudence sera de rigueur en cas de co-administration du célécoxib avec la warfarine ou d'autres anticoagulants oraux (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Les gélules de Célébrex 100 mg contiennent du lactose (149,7 mg). En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

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

Interactions pharmacodynamiques

L'activité anti-coagulante devra être contrôlée chez les patients prenant de la warfarine ou des produits similaires, particulièrement dans les premiers jours qui suivront l'initiation ou la modification de la posologie de célécoxib car ces patients ont un risque augmenté de complications hémorragiques. Des hémorragies, dont certaines ont été d'évolution fatale, associées à un allongement du taux de prothrombine et de l'INR ont été observées chez des patients, notamment chez des sujets âgés, recevant de façon concomitante du célécoxib et de la warfarine.

Les AINS peuvent réduire les effets des médicaments diurétiques et anti-hypertenseurs. Comme pour les AINS, le risque d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, peut être augmenté chez certains patients ayant une fonction rénale altérée (par exemple : patients déshydratés ou patients âgés) lors de l'association des IEC ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II avec ces AINS, y compris le célécoxib. Par conséquent, cette association devra être administrée avec prudence, en particulier chez les sujets âgés. Les

patients devront être correctement hydratés et la fonction rénale devra être surveillée après l'instauration du traitement concomitant, puis de façon périodique.

Une augmentation de la néphrotoxicité de la ciclosporine et du tacrolimus ayant été évoquée en cas d'administration conjointe des AINS avec la ciclosporine ou le tacrolimus, la fonction rénale devra être surveillée en cas d'association du célécoxib avec l'un de ces médicaments.

Le célécoxib peut être utilisé en association avec une faible dose d'acide acétylsalicylique mais ne peut se substituer à l'acide acétylsalicylique dans le cadre de la prévention cardiovasculaire. Dans les études soumises, comme avec d'autres AINS, un risque augmenté d'ulcération gastro-intestinale ou d'autres complications gastro-intestinales a été mis en évidence lors de l'administration concomitante de faibles doses d'acide acétylsalicylique, en comparaison à l'utilisation de célécoxib seul. (cf. rubrique 5.1).

Interactions pharmacocinétiques

Effets du célécoxib sur les autres médicaments

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

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

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

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

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

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

Effet des autres médicaments sur le célécoxib

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

inducteurs du CYP2C9 tels que la rifampicine, la carbamazépine, ou les barbituriques peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques du célécoxib.

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

4.6 Grossesse et Allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques concernant des grossesses exposées au célécoxib. Les études réalisées chez l'animal (rats et lapins) ont mis en évidence une toxicité sur les fonctions de reproduction incluant des malformations (cf. rubriques 4.3 Contre-indications et 5.3 Données de sécurité précliniques).

Dans l'espèce humaine, le risque au cours de la grossesse est inconnu mais ne peut être exclu. Comme les autres médicaments inhibant la synthèse des prostaglandines, le célécoxib peut entraîner une inertie utérine et une fermeture prématurée du canal artériel lors du dernier trimestre de la grossesse. Le célécoxib est contre-indiqué au cours de la grossesse et chez les femmes pouvant devenir enceintes (cf. rubriques 4.3 Contre-indications et 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). En cas de découverte d'une grossesse au cours du traitement, le célécoxib devra être arrêté.

Allaitement

Il n'existe aucune étude sur le passage du célécoxib dans le lait maternel humain. Le célécoxib est excrété dans le lait des rates à des concentrations similaires à celles retrouvées dans le plasma. Les patientes sous célécoxib ne devront pas allaiter.

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

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

4.8 Effets indésirables

Environ 7400 patients ont été traités par le célécoxib lors d'essais contrôlés, parmi lesquels environ 2300 ont été traités pendant un an ou plus. Les événements suivants ont été observés chez des patients traités par le célécoxib lors de 12 études contrôlées versus placebo et/ou produit de référence.

Les effets indésirables listés ont une fréquence égale ou supérieure à celle du placebo, et le taux d'arrêt pour effets indésirables était de 7,1% pour les patients traités par le célécoxib et de 6,1% pour les patients traités par le placebo.

[Très fréquents (> 1/10) ; Fréquents (\geq 1/100, < 1/10) ; Peu fréquents (\geq 1/1000, < 1/100) ; Rares (\geq 1/10.000, < 1/1000) ; Très rares (< 1/10.000 incluant des cas isolés)]

Infections

Fréquentes : sinusite, infections des voies respiratoires supérieures

Peu fréquentes : infections de l'appareil urinaire

Troubles sanguins et du système lymphatique

Peu fréquent : anémie

Rares : leucopénie, thrombocytopénie

Troubles métaboliques et nutritionnels

Peu fréquent : hyperkaliémie

Troubles psychiatriques

Fréquent : insomnie
Peu fréquents : anxiété, dépression, fatigue

Troubles du système nerveux

Fréquent : vertiges
Peu fréquents : vision floue, hypertonie, paresthésie
Rares : ataxie, altération du goût

Troubles auriculaires et du labyrinthe

Peu fréquents : acouphènes

Troubles cardiaques

Peu fréquent : infarctus du myocarde*, insuffisance cardiaque, palpitations

Troubles vasculaires

Peu fréquent : hypertension, aggravation de l'hypertension,
Rare : accident ischémique cérébral*

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquents : pharyngite, rhinite
Peu fréquents : toux, dyspnée

Troubles gastro-intestinaux

Fréquents : douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie, flatulence
Peu fréquents : constipation, éructation, gastrite, stomatite, vomissements, aggravation de l'inflammation gastro-intestinale
Rares : ulcérations duodénale, gastrique, œsophagienne, intestinale et du colon, dysphagie, perforation intestinale, œsophagite, méléna

Troubles hépato-biliaires

Peu fréquent : anomalie des fonctions hépatiques

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Fréquent : éruption
Peu fréquent : urticaire
Rares : alopécie, photosensibilité

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Peu fréquents : crampes des membres inférieurs

Troubles généraux et problèmes rencontrés au niveau du site d'administration

Fréquent : œdème périphérique / rétention liquidienne

Investigations

Peu fréquente : élévation des ALAT et ASAT, de la créatinine, de l'urée

Suite à la commercialisation : céphalées, nausées et arthralgies ont été également rapportées, ainsi que les très rares cas suivants (< 1/10.000 incluant les cas isolés) :

Troubles sanguins et du système lymphatique : pancytopénie

Troubles du système immunitaire : réactions allergiques graves, choc anaphylactique

Troubles psychiatriques : confusion, hallucinations

Troubles du système nerveux : aggravation de l'épilepsie, méningite aseptique, agueusie, anosmie

Troubles auriculaires et du labyrinthe : baisse de l'audition

Troubles vasculaires : vascularite

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchospasme

Troubles des organes de reproduction et des seins : Troubles menstruels

Troubles gastro-intestinaux : hémorragie gastro-intestinale, pancréatite aiguë, colite, colite aggravée

Troubles hépato-biliaires : hépatite, ictère, insuffisance hépatique

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés: œdème de Quincke, cas isolés d'exfoliation cutanée incluant syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), érythème polymorphe

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : myosite

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle

(*) Les données relatives aux infarctus du myocarde sont issues des deux sources suivantes alors que l'information relative aux accidents ischémiques cérébraux n'est issue que de la deuxième:

(1) En décembre 2004, sur la base d'une méta-analyse portant sur des essais cliniques contrôlés par placebo avec le célécoxib administré dans le traitement de l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde jusqu'à 1 an, et ayant inclus 6 847 patients à la dose journalière de 200 ou 400 mg de célécoxib et 5 683 patients prenant le placebo, le surcroît d'infarctus du myocarde par rapport au placebo était : $(9 / 6\ 847) - (3 / 5\ 683) = 0,08\%$ (rare).

(2) Le surcroît d'infarctus du myocarde par rapport au placebo a été estimé sur la base des données préliminaires issues de deux essais cliniques au long cours chez des patients présentant des polypes colorectaux et traités par une dose journalière de célécoxib de 400 mg jusqu'à 3 ans. Les taux étaient de $1,6 - 0,4 = 1,2\%$ dans un essai et de $0,9 - 0,6 = 0,3\%$ dans l'autre ; soit les résultats poolés : $1,2 - 0,5 = 0,7\%$ (peu fréquent). Dans ces mêmes essais cliniques, le surcroît d'accident ischémique cérébral pour une dose journalière de 400 mg était : $0,43 - 0,38 = 0,05\%$ (rare).

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

ANTI-INFLAMMATOIRE NON STERODIEN

Code ATC : MO1AH01.

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

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

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

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

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

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

Plusieurs essais cliniques confirmant l'efficacité et la sécurité du célécoxib dans le traitement de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde ont été réalisés. Le célécoxib a été évalué pendant 12 semaines dans le traitement de l'inflammation et de la douleur de l'arthrose du genou et de la hanche chez environ 4200 patients lors d'essais contrôlés versus placebo et produits de référence. Il a également été évalué pendant 24 semaines dans le traitement de l'inflammation et de la douleur de la polyarthrite rhumatoïde chez environ 2100 patients lors d'essais contrôlés versus placebo et produits de référence. Le célécoxib, à la dose journalière de 200 mg à 400 mg, a soulagé la douleur dans les 24 heures suivant l'administration. Cinq essais contrôlés randomisés en double aveugle, comprenant une endoscopie de la partie haute du tractus gastro-intestinal, ont été menés aux doses de 50 à 400 mg, 2 fois par jour, de célécoxib chez environ 4500 patients sans ulcération initiale. Lors d'études endoscopiques sur douze semaines versus naproxène (1000 mg par jour) et ibuprofène (2400 mg par jour), le célécoxib (100 à 800 mg par jour) était associé à un risque d'ulcères gastroduodénaux significativement moindre. Les données obtenues en comparaison avec le diclofénac (150 mg par jour) manquaient de cohérence. Dans deux des études réalisées sur 12 semaines, le pourcentage de patients présentant une ulcération gastroduodénales détectée par endoscopie n'était pas significativement différent sous placebo, sous célécoxib 200 mg deux fois par jour et sous célécoxib 400 mg, deux fois par jour.

Dans une étude prospective de sécurité à long terme (durée 6 à 15 mois, étude CLASS), 5.800 patients arthrosiques et 2.200 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont reçu du célécoxib à raison de 400 mg deux fois par jour (soit respectivement quatre fois et deux fois la posologie recommandée pour l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde), de l'ibuprofène à raison de 800 mg trois fois par jour ou du diclofénac à raison de 75 mg deux fois par jour (chacun aux doses thérapeutiques). Vingt deux pour cent des patients inclus prenaient simultanément de faibles doses d'acide acétylsalicylique (≤ 325 mg par jour), essentiellement en prévention cardiovasculaire. En ce qui concerne le critère principal d'évaluation désigné comme étant les ulcères compliqués (définis comme une hémorragie, une perforation ou une occlusion gastro-intestinales), le célécoxib n'a pas été significativement différent de l'ibuprofène, ni du diclofénac individuellement. Il n'y avait pas non plus de différence statistiquement significative dans le groupe des AINS combinés en ce qui concerne les

ulcères compliqués (risque relatif 0,77 ; IC à 95 % 0,41 – 1,46; valeurs basées sur toute la durée de l'étude). Au niveau du critère mixte ulcères compliqués et symptomatiques, l'incidence était significativement moindre dans le groupe célecoxib comparé au groupe AINS (risque relatif 0,66 ; IC à 95 % 0,45 – 0,97), mais pas entre le célecoxib et le diclofénac. Les patients prenant simultanément du célecoxib et de faibles doses d'acide acétylsalicylique ont présenté des taux 4 fois supérieurs d'ulcères compliqués par rapport à ceux sous célecoxib seul. L'incidence des baisses cliniquement significatives de l'hémoglobine (> 2 g/dl), confirmées par des dosages répétés, était significativement moindre chez les patients recevant le célecoxib par rapport au groupe AINS (risque relatif 0,29 ; IC à 95 % 0,17 – 0,48). L'incidence significativement moindre de cet événement sous célecoxib était maintenue avec ou sans prise d'acide acétylsalicylique.

Essais cliniques en cours : Des informations préliminaires de tolérance issues de 3 essais au long cours évaluant le célecoxib dans la polypose adénomateuse sporadique et dans la maladie d'Alzheimer sont disponibles. Dans l'un de ces 3 essais, une augmentation dose-dépendante des événements cardiovasculaires (principalement infarctus du myocarde, IDM) a été observée aux doses de 200 mg 2 fois par jour et 400 mg 2 fois par jour, comparativement au placebo. L'augmentation du risque a persisté sur les 33 mois de la durée de l'étude. Le risque relatif de décès d'origine cardiovasculaire, d'IDM ou d'accident vasculaire cérébral (critère composite) était respectivement pour la dose la plus forte et la plus faible de célecoxib de 3,2 (IC à 95% 1,3-8,0) et de 2,5 (IC à 95% 1,0-6,3) comparativement au placebo. Les résultats préliminaires des 2 autres essais cliniques au long cours n'ont pas montré d'augmentation significative du risque cardiovasculaire avec le célecoxib 200 mg 2 fois par jour et 400 mg 1 fois par jour, comparativement au placebo. Cette information sera mise à jour dès que les résultats complets seront disponibles.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 97% aux concentrations plasmatiques thérapeutiques, et le produit n'est pas préférentiellement lié aux érythrocytes. La demi-vie d'élimination est de 8 à 12 heures. L'état d'équilibre est atteint en moins de 5 jours de traitement. L'activité pharmacologique est attribuée à la molécule mère. Les principaux métabolites présents dans la circulation n'ont pas d'activité décelable sur la COX-1 ou la COX-2.

Le célecoxib est métabolisé dans le foie par hydroxylation, oxydation et partiellement glucuronidation. Le métabolisme de phase I est essentiellement catalysé par le cytochrome CYP2C9. Il existe un polymorphisme génétique de cette enzyme. Moins de 1% de la population sont des métaboliseurs lents et possèdent une enzyme dont l'activité est diminuée. Les concentrations plasmatiques du célecoxib sont probablement fortement augmentées chez ces patients. Les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2C9 devront être traités avec précaution.

Il n'a pas été trouvé de différences cliniquement significatives des paramètres pharmacocinétiques du célecoxib entre les sujets âgés Afro-américains et Caucasiens.

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

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

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

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études conventionnelles de toxicité embryo-fœtale ont mis en évidence la survenue dose-dépendante de hernies diaphragmatiques chez le fœtus du rat et de malformations cardiovasculaires chez le fœtus du lapin, lors d'expositions systémiques à la substance libre environ 5 fois (chez le rat) et 3 fois (chez le lapin) supérieures à celles obtenues avec la dose maximale quotidienne recommandée chez l'homme (400 mg). Des hernies diaphragmatiques ont été également constatées lors d'une étude de toxicité péri et post natale chez le rat qui comportait une exposition au produit pendant la période d'organogenèse.

Dans cette dernière étude, à la plus faible exposition systémique pour laquelle cette anomalie est survenue chez un seul animal, la marge relative de sécurité était estimée à 3 fois la dose maximale journalière recommandée chez l'homme.

Chez les animaux, l'exposition au célécoxib pendant les phases précoces du développement embryonnaire a provoqué des pertes pré et post implantatoires. Ces effets sont attendus suite à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.

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

Se basant sur les résultats d'études conventionnelles de génotoxicité ou de cancérogenèse, aucun risque particulier chez l'homme n'a été observé, excepté ceux mentionnés dans d'autres rubriques du RCP. Au cours d'une étude de toxicité de deux ans, une augmentation des thromboses non surrénaliennes a été observée à des doses élevées chez le rat mâle.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, povidone K30, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium.

Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), encre contenant de l'indigo bleu (E 132).

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (PVC transparent ou opaque /Aluminium) de 2, 6, 10, 20, 30, 40, 50, 50 (1x50 doses unitaires), 60, 100 (10x10), 100 (1x100 doses unitaires), 300 (10x30) et 500 (10x50) gélules.

Plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium) de 2, 6, 10, 20, 30, 40, 50, 50, 50 (1x50 doses unitaires), 60, 100 (10x10), 100 (1x100 doses unitaires), 300 (10x30) et 500 (10x50) gélules.

Toutes les tailles de conditionnement peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et dose d'élimination

Pas d'exigences particulières

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

PFIZER HOLDING France
23-25 avenue du Docteur Lannelongue
75014 PARIS

8. PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

354 368-1 : 30 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
562 715-2 : 100 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

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

10. DATE D'APPROBATION/REVISION

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I