



Dossier Qualité Version :
M1_REN-BEN-EXX_EMA_0123

EXXIB comprimés
200 mg Célécoxib
Boîte de 10 comprimés

Module 1 - Page 96 sur 211

1.3.1 Résumé des caractéristiques du produit

I. Résumé des caractéristiques du produit en français

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EXXIB 200 mg comprimés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 200 mg de célécoxib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Exxib 200 mg comprimés blancs ronds marqués XX et munis d'une barre de cassure.

La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Exxib 200 mg est indiqué chez l'adulte pour le soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante.

La décision de prescrire un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient (voir rubrique 4.3 et 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires du célécoxib avec la dose et la durée de traitement, ce médicament doit être quotidiennement 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 (voir rubrique 4.3, 4.4, 4.8 et 5.1).

Arthrose

La dose journalière usuelle recommandée est de 200 mg répartis en une ou deux prises. La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales. 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. La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

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 répartie en une ou deux prises. La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales. Chez un petit nombre de patients dont les symptômes sont insuffisamment soulagés, l'augmentation de la dose journalière à 400 mg répartie en une ou deux prises peut accroître l'efficacité. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique après deux semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

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

Populations spéciales

Personnes âgées

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 (voir rubrique 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

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

Métaboliseurs lents du CYP2C9

Chez les patients connus pour/suspectés d'être des métaboliseurs lents du CYP2C9 au vu de leur génotype ou de leurs antécédents/leur expérience avec d'autres substrats du CYP2C9, le célécoxib doit être administré avec prudence étant donné qu'ils présentent un risque accru d'effets indésirables dose-dépendants. Il faut envisager de réduire de moitié la dose minimale recommandée (voir rubrique 5.2).

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 (voir rubrique 4.3, 4.4 et 5.2).

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 (voir rubrique 4.3, 4.4 et 5.2).

Méthode d'administration

Exxib s'administre par voie orale.

Exxib peut être pris pendant ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité connue aux sulfamides.
- Ulcère 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 (aspirine) ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs de la COX-2.
- Grossesse et femmes en âge de procréer, en l'absence d'une contraception efficace (voir rubrique 4.6). Dans les deux espèces animales étudiées, le célécoxib a entraîné des malformations (voir 4.6 et 5.3). Dans l'espèce humaine, le risque au cours de la grossesse n'est pas connu mais il ne peut être exclu.
- Allaitement (voir rubrique 4.6 et 5.3).
- Insuffisance hépatique sévère (albumine sérique < 25 g/l ou score de Child-Pugh $\geq$ 10).
- Patients ayant une clairance de la créatinine estimée < 30 ml/min.
- Maladie inflammatoire de l'intestin.
- Insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV).
- Cardiopathie ischémique avérée, artériopathie périphérique et/ou accident vasculaire cérébral.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets gastro-intestinaux (GI)

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 médicaments antiplaquettaires (tels que l'acide acétylsalicylique) ou par des glucocorticoïdes, les patients consommant de l'alcool, ou les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale 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 (voir rubrique 5.1).

Utilisation concomitante d'AINS

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

Effets cardiovasculaires

En comparaison au placebo, une augmentation du nombre d'événements cardiovasculaires (CV) 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 (voir rubrique 5.1).

En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires du célécoxib avec la dose et la durée du traitement, ce médicament doit être prescrit quotidiennement à la dose minimale efficace pendant la période la plus courte possible. Les AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, ont été associés à un risque élevé d'événements indésirables cardiovasculaires et thrombotiques lorsqu'ils sont pris à long terme. L'ampleur exacte du risque à une dose unique n'a pas été établie, ni la durée exacte du traitement associée à un risque élevé. 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 rubrique 4.2, 4.3, 4.8 et 5.1).

Les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (par exemple : hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) devront être traités avec le célécoxib uniquement après une évaluation approfondie (voir rubrique 5.1).

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-agrégants plaquettaires ne doivent pas être arrêtés (voir rubrique 5.1).

Rétention hydrique et œdèmes

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 préexistants quelle qu'en soit l'origine car l'inhibition des prostaglandines peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et une rétention hydrique. Des précautions seront également nécessaires chez les patients traités par des diurétiques ou présentant un risque d'hypovolémie.

Hypertension

Comme tous les AINS, le célécoxib peut entraîner l'apparition d'une nouvelle hypertension ou l'aggravation d'une hypertension préexistante, ce qui dans les deux cas peut contribuer à une incidence accrue d'événements cardiovasculaires. Par conséquent, la pression artérielle doit être étroitement surveillée lors de l'instauration d'un traitement par célécoxib et tout au long du traitement.

Effets hépatiques et rénaux

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

Les AINS, y compris le célécoxib, peuvent causer une toxicité rénale. Les essais cliniques réalisés avec le célécoxib ont montré des effets rénaux similaires à ceux observés avec les AINS comparateurs.



Les patients le plus à risque de toxicité rénale sont ceux qui souffrent d'une altération de la fonction rénale, d'insuffisance cardiaque, de dysfonction hépatique, ceux qui prennent des diurétiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ainsi que les sujets âgés (voir rubrique 4.5). Ces patients doivent être étroitement surveillés pendant un traitement par célécoxib.

Quelques cas de réactions hépatiques graves, incluant l'hépatite fulminante (dont certaines d'issue fatale), la nécrose hépatique et l'insuffisance hépatique (dont certaines d'issue fatale ou requérant une transplantation hépatique), ont été rapportées avec le célécoxib. Parmi les cas rapportant le temps d'apparition, la plupart des événements hépatiques indésirables sévères se développaient au cours du mois suivant l'instauration du traitement par célécoxib (voir rubrique 4.8).

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

Inhibition du CYP2D6

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 (voir rubrique 4.5).

Métaboliseurs lents du CYP2C9

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

Réactions cutanées et hypersensibilité systémique

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'issue fatale, incluant la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été très rarement rapportées en association avec l'utilisation de célécoxib (voir rubrique 4.8). Le risque de survenue de ces effets semble être le plus élevé en début de traitement, l'apparition de ces effets se situant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. De graves réactions d'hypersensibilité (y compris anaphylaxie, œdème de Quincke et exanthème médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ou syndrome d'hypersensibilité) ont été rapportées chez les patients recevant du célécoxib (voir rubrique 4.8). Les patients présentant des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à tout autre médicament peuvent présenter un risque accru de réactions cutanées graves ou d'hypersensibilité (voir 4.3). Le célécoxib doit être arrêté dès les premiers signes de rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Général

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

Utilisation avec des anticoagulants oraux

Chez des patients traités conjointement par warfarine, des hémorragies graves, dont certaines d'issue fatale ont été rapportées. Une augmentation du taux de prothrombine (INR) a été rapportée avec un traitement conjoint. Par conséquent, ce taux doit être étroitement surveillé chez les patients prenant de la warfarine/des anticoagulants de type coumarine,



particulièrement en début de traitement par célécoxib ou en cas de modification de la posologie de célécoxib (voir rubrique 4.5). L'utilisation concomitante d'anticoagulants et d'AINS peut augmenter le risque de saignement. La prudence sera de rigueur en cas de co-administration du célécoxib avec la warfarine ou d'autres anticoagulants oraux (par exemple apixaban, dabogatran et rivaroxaban).

Excipients

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

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

Interactions pharmacodynamiques

Anticoagulants

L'activité anticoagulante devra être contrôlée chez les patients prenant de la warfarine ou des produits similaires, particulièrement dans les premiers jours qui suivront l'initiation ou la modification de la posologie de célécoxib car ces patients ont un risque augmenté de complications hémorragiques. Pour cette raison, la prise d'anticoagulants oraux doit s'accompagner d'une étroite surveillance du taux de prothrombine INR des patients, principalement lors des premiers jours suivant l'initiation du traitement pour célécoxib ou lors d'un changement de la posologie de célécoxib (voir rubrique 4.4). Des hémorragies, dont certaines d'issue fatale, associées à un allongement du taux de prothrombine et de l'INR ont été observées chez des patients, notamment chez des sujets âgés, recevant de façon concomitante du célécoxib et de la warfarine.

Antihypertenseurs

Les AINS peuvent réduire les effets des antihypertenseurs, dont les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les diurétiques et les bêta-bloquants. Comme pour les AINS, le risque d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, peut être augmenté chez certains patients ayant une fonction rénale altérée (par exemple : patients déshydratés, patients sous diurétiques ou patients âgés) lors de l'association des IEC ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et/ou des diurétiques avec les AINS, y compris le célécoxib (voir rubrique 4.4). 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.

Dans une étude clinique de 28 jours réalisée chez des patients atteints d'hypertension de grade I et II contrôlée par lisinopril, l'administration de célécoxib 200 mg deux fois par jour n'a pas produit d'augmentations cliniquement significatives, comparativement au placebo, de la pression artérielle systolique ou diastolique quotidienne moyenne déterminée par la mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures. Chez les patients traités par célécoxib 200 mg deux fois par jour, 48 % ont été considérés comme non répondeurs au lisinopril lors de la visite clinique finale (définis comme une pression diastolique humérale > 90 mmHg ou une augmentation de la pression diastolique humérale > 10 % par rapport au début de l'étude), contre 27 % des patients traités par placebo ; cette différence était statistiquement significative.



Ciclosporine et tacrolimus

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.

Acide acétylsalicylique

Le célécoxib peut être utilisé en association avec une faible dose d'acide acétylsalicylique mais ne peut se substituer à l'acide acétylsalicylique dans le cadre de la prévention cardiovasculaire. 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 (voir rubrique 5.1).

Interactions pharmacocinétiques

Effets du célécoxib sur les autres médicaments

Inhibition du CYP2D6

Le célécoxib est un inhibiteur du cytochrome CYP2D6. 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.

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

Inhibition du CYP2C19

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

Méthotrexate

Chez les patients 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.

Lithium

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'aire sous la courbe (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.

Contraceptifs oraux

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

Glibenclamide/tolbutamide

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

Effet des autres médicaments sur le célécoxib

Métaboliseurs lents du CYP2C9

Chez les individus qui sont des métaboliseurs lents du CYP2C9 et qui présentent une exposition systémique accrue au célécoxib, le traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP2C9, tels que le fluconazole, pourrait produire une augmentation encore plus marquée de l'exposition au célécoxib. Ces associations doivent être évitées chez les sujets connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2C9 (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Inhibiteurs et inducteurs du CYP2C9

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.

Kétoconazole et antiacides

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

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études réalisées chez l'animal (rats et lapins) ont mis en évidence une toxicité sur les fonctions de reproduction incluant des malformations (voir 4.3 et 5.3). L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut altérer la grossesse. Des données issues d'études épidémiologiques suggèrent un risque accru d'avortements spontanés après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. 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.

Pendant le deuxième ou le troisième trimestre de la grossesse, les AINS, y compris le célécoxib, peuvent provoquer un dysfonctionnement rénal fœtal qui peut conduire à une réduction du volume du liquide amniotique ou un oligoamnios dans les cas graves. De tels effets peuvent survenir rapidement après l'instauration du traitement et sont en général réversibles.

Le célécoxib est contre-indiqué au cours de la grossesse et chez les femmes pouvant devenir enceintes (voir rubrique 4.3 et 4.4). En cas de découverte d'une grossesse au cours du traitement, le célécoxib devra être arrêté.

Allaitement

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

Fertilité

De par le mécanisme d'action, l'utilisation d'AINS y compris le célécoxib, peut retarder ou empêcher la rupture des follicules ovariens, ce qui peut être associé à une infertilité réversible chez certaines femmes.

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

Exxib 200 mg peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients qui présentent des étourdissements, des vertiges ou une somnolence lors de la prise du célécoxib, devront s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

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

- Effets indésirables rapportés chez les patients souffrant d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde à des taux d'incidence supérieurs à 0,01% et supérieurs à ceux rapportés pour le placebo dans le cadre de 12 essais cliniques contrôlés par un placebo et/ou un produit actif, d'une durée maximale de 12 semaines et utilisant des doses quotidiennes de célécoxib comprises entre 100 mg et 800 mg. Lors d'études supplémentaires utilisant des AINS non sélectifs de comparaison, environ 7 400 patients arthrosiques ont été traités par célécoxib à des doses quotidiennes allant jusqu'à 800 mg, dont environ 2 300 patients pendant au moins 1 an. Les effets indésirables observés avec le célécoxib dans ces études supplémentaires concordaient avec les effets observés chez les patients atteints d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde, énumérés au **tableau 1**.
- Effets indésirables rapportés à des taux d'incidence supérieurs à ceux du placebo pour les sujets traités par célécoxib 400 mg par jour dans des études de prévention des

polypes à long terme d'une durée maximale de 3 ans (les essais APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) et PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps) ; voir rubrique 5.1, Sécurité cardiovasculaire – Etudes à long terme incluant des patients souffrant de polypes adénomateux sporadiques).

- Effets indésirables rapportés spontanément dans le cadre de la pharmacovigilance au cours d'une période durant laquelle, d'après les estimations, > 70 millions de patients ont été traités par célécoxib (différentes doses, durées et indications). Même si ces réactions ont été rapportées après la mise sur le marché, les données des études ont été consultées afin d'évaluer la fréquence. Les fréquences sont basées sur une méta-analyse cumulée dont le regroupement des études cliniques représente une exposition de 38 102 patients.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques avec le célécoxib et dans le cadre de la pharmacovigilance (terminologie MedDRA)^{1,2}

Très fréquents (> 1/10)	Fréquents (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquents (≥ 1/1000, < 1/100)	Rares (≥ 1/10.000, < 1/1000)	Très rare (< 1/10.000)	Fréquence non connue
Infections et infestations					
	Sinusite, infections des voies respiratoires supérieures, pharyngites, infections des voies urinaires				
Affections hématologiques et du système lymphatique					
		Anémie	Leucopénie, thrombocytopénie	Pancytopénie ⁴	
Affections du système immunitaire					
	Hypersensibilité			Réaction anaphylactique ⁴ , choc anaphylactique ⁴	
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
		Hyperkaliémie			
Affections psychiatriques					
	Insomnie	Anxiété, dépression, fatigue	État confusionnel, hallucinations ⁴		
Affections du système nerveux					



Dossier Qualité Version :
M1_REN-BEN-EXX_EMA_0123

EXXIB comprimés
200 mg Célécoxib
Boite de 10 comprimés
Module 1 - Page 106 sur 211

	Vertiges, hypertonie, céphalées ⁴	Paresthésie, somnolence, infarctus cérébral ¹	Ataxie, dysgueusie	Hémorrhagie intracrânienne (dont hémorrhagie intracrânienne fatale ⁴), méningite aseptique ⁴ , agueusie ⁴ , anosmie ⁴ , épilepsie (dont aggravation d'une épilepsie) ⁴	
<i>Affections oculaires</i>					
		Vision trouble, conjonctivite ⁴	Hémorrhagie de l'��il ⁴	Occlusion de l'artère ou de la veine rétinienne ⁴	
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>					
		Acouphènes, hypoacusie ¹			
<i>Affections cardiaques</i>					
	Infarctus du myocarde ¹	Insuffisance cardiaque, palpitations, tachycardie	Arythmie ⁴		
<i>Affections vasculaires</i>					
Hypertension ¹ (y compris aggravation d'une hypertension)			Embolie pulmonaire ⁴ , bouffées de chaleur ⁴	Vasculite ⁴	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>					
	Rhinite, toux, dyspnée ¹	Bronchospasme ⁴	Pneumopathie inflammatoire ⁴		
<i>Affections gastro-intestinales</i>					
	Nausées, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, flatulence, vomissements ¹ dysphagie ¹	Constipation, ��ructation, gastrite, stomatite, inflammation gastro- intestinale (dont aggravation	Hémorrhagie gastro- intestinale ⁴ , ulcère duodénal, gastrique, œsophagien, intestinal, du colon,		



Dossier Qualité Version :
M1_REN-BEN-EXX_EMA_0123

EXXIB comprimés
200 mg Célécoxib
Boite de 10 comprimés
Module 1 - Page 107 sur 211

		d'une inflammation gastro-intestinale)	perforation intestinale, œsophagite, méléna, pancréatite, colite ⁴		
<i>Affections hépato-biliaires</i>					
		Fonction hépatique anormale, augmentation des ALAT et ASAT	Hépatite ⁴	Insuffisance hépatique ⁴ (souvent fatale ou requérant une transplantation hépatique), hépatite fulminante ⁴ (parfois avec issue fatale), nécrose hépatique ⁴ , cholestase ⁴ , hépatite cholestatique ⁴ , ictère ⁴	
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>					
	Éruption cutanée, prurit (y compris prurit généralisé)	Urticaire, ecchymose ⁴	Alopécie, photosensibilité, œdème de quincke ⁴	Dermatite ⁴ , dermatite exfoliatrice ⁴ , érythème polymorphe ⁴ , syndrome de Stevens-Johnson ⁴ , nécrolyse épidermique toxique ⁴ , réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ⁴ , pustulose exanthéma-	



Dossier Qualité Version :
M1_REN-BEN-EXX_EMA_0123

EXXIB comprimés
200 mg Célécoxib
Boîte de 10 comprimés
Module 1 - Page 108 sur 211

				tique aiguë généralisée ⁴	
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>					
	Arthralgie ⁴	Contractures musculaires (crampes des membres inférieurs)		Myosite ⁴	
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>					
		Créatininémie augmentée, urée sanguine augmentée	Insuffisance rénale aiguë ⁴ , hyponatrémie ⁴	Néphrite tubulo- interstitielle ⁴ , syndrome néphrotique ⁴ , gloméruloné- phrite à lésion minime ⁴	
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>					
			Troubles menstruels ⁴		Infertilité féminine (diminution de la fertilité chez les femmes) ³
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>					
	Syndrome pseudo-grippal, œdème périphérique / rétention liquidienne	Œdème du visage, douleur dans la poitrine ⁴			
<i>Lésions, intoxication et complications liées aux procédures</i>					
	lésion (lésion accidentelle)				

ASAT: aspartate aminotransférase

ALAT : alanine aminotransférase

- (1) Effets indésirables qui se sont produits dans des études de prévention des polypes chez des sujets traités par célécoxib 400 mg par jour dans le cadre de 2 essais cliniques d'une durée maximale de 3 ans (les essais APC et PreSAP). Les effets indésirables cités ci-dessus pour les études de prévention des polypes sont seulement ceux qui ont été identifiés antérieurement dans le cadre de la pharmacovigilance ou qui se sont produits plus fréquemment que dans les essais réalisés sur l'arthrose.
- (2) En outre, les effets indésirables suivants, *non connus antérieurement*, se sont produits dans des études de prévention des polypes chez des sujets traités par célécoxib 400 mg par jour dans le cadre de 2 essais cliniques d'une durée maximale de 3 ans (les essais APC et PreSAP) : **Fréquents** : angine de poitrine, syndrome du côlon irritable, néphrolithiase,



augmentation de la créatinine sanguine, hypertrophie prostatique bénigne, prise de poids.
Peu fréquents : infection à Helicobacter, herpès zoster, érysipèle, bronchopneumonie, labyrinthite, infection gingivale, lipome, corps flottants dans le vitré, hémorragie conjonctivale, thrombose veineuse profonde, dysphonie, hémorragie hémorroïdale, selles fréquentes, ulcération de la bouche, dermatite allergique, ganglion, nycturie, hémorragie vaginale, sensibilité mammaire, fracture des membres inférieurs, augmentation du sodium sanguin.

- (3) Comme les femmes qui envisagent de devenir enceinte sont exclues de toutes les études, la consultation de la base de données des études pour déterminer la fréquence de cet effet indésirable n'était pas fiable.
- (4) Les fréquences sont basées sur une méta-analyse cumulée dont le regroupement des études cliniques représente une exposition de 38 102 patients.

Dans les données finales (établies) des essais APC et PreSAP relatives aux patients traités par célécoxib 400 mg par jour pendant une durée maximale de 3 ans (données cumulées des deux essais ; voir rubrique 5.1 pour les résultats des essais séparés), le surcroît d'infarctus du myocarde par rapport au placebo était de 7,6 événements pour 1000 patients (peu fréquent) et il n'y avait pas de surcroît d'accident vasculaire cérébral (types non différenciés) par rapport au placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

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

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens, AINS, coxibs. Code ATC : M01AH01.

Mécanisme d'action

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.

Effets pharmacodynamiques

La cyclo-oxygénase est responsable de la synthèse des prostaglandines. Deux isoformes, COX-1 et COX-2, ont été identifiées. La COX-2 est l'isoforme de l'enzyme induite par des stimuli pro-inflammatoires et est admise comme étant le principal responsable de la synthèse des médiateurs prostanoïdes de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre. La COX-2 est également impliquée dans l'ovulation, l'implantation et la fermeture du canal artériel, la régulation de la fonction rénale, et certaines fonctions du SNC (induction de la fièvre, perception de la douleur et fonction cognitive). Elle pourrait également jouer un rôle dans la cicatrisation des ulcères. La COX-2 a été mise en évidence dans les tissus autour des ulcères gastriques chez l'homme mais son implication dans la cicatrisation des ulcères n'a pas été établie.

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

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

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

Efficacité et sécurité clinique

Plusieurs essais cliniques confirmant l'efficacité et la sécurité du célécoxib dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante ont été réalisés. Le célécoxib a été évalué pendant 12 semaines dans le traitement de l'inflammation et de la douleur de l'arthrose du genou et de la hanche chez environ 4200 patients lors d'essais contrôlés versus placebo et produits de référence. Il a également été évalué pendant 24 semaines dans le traitement de l'inflammation et de la douleur de la polyarthrite rhumatoïde chez environ 2100 patients lors d'essais contrôlés versus placebo et produits de référence. Le célécoxib, à la dose journalière de 200 mg à 400 mg, a soulagé la douleur dans les 24 heures suivant l'administration. Le célécoxib a été évalué pendant 12 semaines dans le traitement symptomatique de la spondylarthrite ankylosante chez 896 patients lors d'essais contrôlés versus placebo et produits de référence. Au cours de ces études, le célécoxib à des doses de 100 mg deux fois par jour, 200 mg une fois par jour, 200 mg deux fois par jour et 400 mg une fois par jour a démontré une amélioration significative de la douleur, de l'évolution systémique et la fonction de la spondylarthrite ankylosante.

Cinq essais contrôlés randomisés en double aveugle, comprenant une endoscopie de la partie haute du tractus gastro-intestinal, ont été menés aux doses de 50 à 400 mg, 2 fois par jour, de célécoxib chez environ 4500 patients sans ulcération initiale. Lors d'études endoscopiques sur douze semaines versus naproxène (1000 mg par jour) et ibuprofène (2400 mg par jour), le célécoxib (100 à 800 mg par jour) était associé à un risque d'ulcères gastroduodénaux significativement moindre.

Les données obtenues en comparaison avec le diclofénac (150 mg par jour) manquaient de cohérence.

Dans deux des études réalisées sur 12 semaines, le pourcentage de patients présentant une ulcération gastroduodénale détectée par endoscopie n'était pas significativement différent sous placebo, sous célécoxib 200 mg deux fois par jour et sous célécoxib 400 mg, deux fois par jour.

Dans une étude prospective de sécurité à long terme (durée 6 à 15 mois, étude CLASS), 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-intestinale), le célécoxib n'a pas été significativement différent de l'ibuprofène, ni du diclofénac individuellement. Il n'y avait pas non plus de différence statistiquement significative dans le groupe des AINS combinés en ce qui concerne les ulcères compliqués (risque relatif 0,77 ; IC à 95 % 0,41 – 1,46; valeurs basées sur toute la durée de l'étude). Au niveau du critère mixte ulcères compliqués et symptomatiques, l'incidence était significativement moindre dans le groupe célécoxib comparé au groupe AINS (risque relatif 0,66 ; IC à 95 % 0,45 – 0,97), mais pas entre le célécoxib et le diclofénac. Les patients prenant simultanément du célécoxib et de faibles doses d'acide acétylsalicylique ont présenté des taux 4 fois supérieurs d'ulcères compliqués par rapport à ceux sous célécoxib seul. L'incidence des baisses cliniquement significatives de l'hémoglobine (> 2 g/dl), confirmées par des dosages répétés, était significativement moindre chez les patients recevant le célécoxib par rapport au groupe AINS (risque relatif 0,29 ; IC à 95 % 0,17 – 0,48). L'incidence significativement moindre de cet événement sous célécoxib était maintenue avec ou sans prise d'acide acétylsalicylique.

Dans une étude prospective de sécurité, randomisée, de 24 semaines avec des patients âgés de 60 ans ou plus ou qui avaient des antécédents d'ulcères gastroduodénaux (exception faite des utilisateurs d'ASA), les pourcentages de patients ayant des diminutions d'hémoglobine (≥ 2 /dl) et/ou d'hématocrite ($\geq 10\%$) d'origine gastro-intestinale définie ou présumée, étaient plus bas chez les patients traités avec du célécoxib 200 mg deux fois par jour (N = 2238) que chez les patients traités avec du diclofénac SR 75 mg deux fois par jour et de l'oméprazole 20 mg une fois par jour (N=2246) (0,2% contre 1,1% pour une origine gastro-intestinale définie, $p = 0,004$; 0,4% contre 2,4% pour une origine gastro-intestinale présumée, $p = 0,0001$). Les taux des complications gastro-intestinales, cliniquement manifeste, telle la perforation, l'obstruction ou l'hémorragie étaient très bas avec aucune différence entre les groupes de traitement (4-5 par groupe).

Sécurité cardiovasculaire - Études à long terme incluant des sujets souffrant de polypes adénomateux sporadiques

Deux études incluant des sujets souffrant de polypes adénomateux sporadiques ont été conduites avec le célécoxib, à savoir l'essai APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) et l'essai PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). Dans l'essai APC, il y avait une augmentation dose-dépendante du critère composite incluant décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral (critère établi) lors de l'administration du célécoxib pendant 3 ans, comparativement au placebo. L'essai PreSAP n'a pas montré de risque statistiquement significativement accru de ce même critère composite.

Dans l'essai APC, le risque relatif de survenue d'un critère composite (critère établi) incluant décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral était de 3,4 (IC à 95% 1,4 – 8,5) avec le célécoxib 400 mg deux fois par jour et de 2,8 (IC à 95% 1,1 – 7,2) avec le célécoxib 200 mg deux fois par jour comparativement au placebo. Les taux cumulés de survenue de ce critère composite sur une période de 3 ans étaient de 3,0% (20/671 sujets) et 2,5% (17/685 sujets) respectivement, contre 0,9% (6/679 sujets) pour le placebo. Les augmentations dans les deux groupes de dose célécoxib par rapport au groupe placebo étaient principalement dues à une incidence accrue de l'infarctus du myocarde.

Dans l'essai PreSAP, le risque relatif de survenue de ce même critère composite (critère établi) était de 1,2 (IC à 95% 0,6 – 2,4) avec le célécoxib 400 mg une fois par jour comparativement au placebo. Les taux cumulés de survenue de ce critère composite sur une période de 3 ans étaient de 2,3% (21/933 sujets) et 1,9% (12/628 sujets) respectivement. L'incidence de l'infarctus du myocarde (établie) était de 1,0% (9/933 sujets) avec le célécoxib 400 mg une fois par jour et de 0,6% (4/628 sujets) avec le placebo.

Les données d'une troisième étude à long terme, ADAPT (l'Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), n'ont pas révélé de risque cardiovasculaire significativement accru avec le célécoxib 200 mg deux fois par jour comparativement au placebo. Le risque relatif de survenue d'un critère composite similaire (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) était de 1,14 (IC à 95% 0,61 – 2,12) avec le célécoxib 200 mg deux fois par jour comparativement au placebo. L'incidence de l'infarctus du myocarde était de 1,1% (8/717 patients) avec le célécoxib 200 mg deux fois par jour et de 1,2% (13/1070 patients) avec le placebo.

Evaluation randomisée prospective de sécurité intégrée du célécoxib *versus* l'ibuprofène ou le naproxène (PRECISION – *Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen*)

L'étude PRECISION était une étude en double aveugle portant sur la sécurité cardiovasculaire chez les patients atteints d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde présentant une maladie cardiovasculaire ou un risque élevé de maladie cardiovasculaire comparant le célécoxib (200-400 mg par jour) au naproxène (750-1000 mg par jour) et à l'ibuprofène (1800-2400 mg par jour). Le critère d'évaluation principal, l'*Antiplatelet Trialists Collaboration* (APTC), était un critère composite évalué indépendamment de décès cardiovasculaire (y compris décès hémorragique), d'infarctus du myocarde non fatal ou d'accident vasculaire cérébral non fatal.

L'étude a été planifiée à une puissance de 80 % en vue d'évaluer la non-infériorité. De l'ésoméprazole en ouvert (20-40 mg) a été prescrit à tous les patients pour la protection gastrique. Les patients sous aspirine à faible dose ont été autorisés à poursuivre le traitement ; à l'inclusion, près de la moitié des sujets prenait de l'aspirine. Les critères d'évaluation secondaires et tertiaires comprenaient les résultats cardiovasculaires, gastro-intestinaux et rénaux. La dose moyenne administrée était de 209 ± 37 mg/jour pour le célécoxib, de $2\,045 \pm 246$ pour l'ibuprofène et de 852 ± 103 pour le naproxène.

En ce qui concerne le critère d'évaluation principal, le célécoxib, comparativement au naproxène ou à l'ibuprofène, répondait aux quatre critères de non-infériorité préétablis, voir tableau 2.

Les autres critères d'évaluation secondaires et tertiaires évalués indépendamment comprenaient les résultats cardiovasculaires, gastro-intestinaux et rénaux. De plus, une étude de quatre mois portant sur les effets des trois médicaments sur la pression artérielle, telle que mesurée par la surveillance ambulatoire (ABPM), a été menée.

Tableau 2. Analyse principale du critère d'évaluation composite APTC

Analyse de la population en intention de traiter (ITT, jusqu'au 30^e mois)			
	Célécoxib 100-200 mg deux fois par jour	Ibuprofène 600- 800 mg trois fois par jour	Naproxène 375- 500 mg deux fois par jour
N	8 072	8 040	7 969
Sujets présentant des événements	188 (2,3 %)	218 (2,7 %)	201 (2,5 %)
Comparaison par paires	Célécoxib <i>versus</i> naproxène	Célécoxib <i>versus</i> ibuprofène	Ibuprofène <i>versus</i> naproxène
RR (IC à 95 %)	0,93 (0,76 ; 1,13)	0,86 (0,70 ; 1,04)	1,08 (0,89 ; 1,31)
Analyse de la population en intention de traiter modifiée (ITTm, sous traitement jusqu'au 43^e mois)			
	Célécoxib 100-200 mg deux fois par jour	Ibuprofène 600- 800 mg trois fois par jour	Naproxène 375- 500 mg deux fois par jour
N	8 030	7 990	7 933
Sujets présentant des événements	134 (1,7 %)	155 (1,9 %)	144 (1,8 %)
Comparaison par paires	Célécoxib <i>versus</i> naproxène	Célécoxib <i>versus</i> ibuprofène	Ibuprofène <i>versus</i> naproxène
RR (IC à 95 %)	0,90 (0,72 ; 1,14)	0,81 (0,64 ; 1,02)	1,12 (0,889 ; 1,40)

RR : Rapport de risque

Dans l'ensemble, les résultats étaient numériquement similaires dans les groupes célécoxib et comparateur pour les critères d'évaluation secondaires et tertiaires et, dans l'ensemble, aucun résultat inattendu n'a été observé quant à la sécurité.

Dans l'ensemble, l'étude PRÉCISION indique que le célécoxib à la dose approuvée la plus faible de 100 mg deux fois par jour n'est pas inférieur à l'ibuprofène administré à raison de 600



mg à 800 mg trois fois par jour ou au naproxène à raison de 375 mg à 500 mg deux fois par jour en ce qui concerne les effets indésirables cardiovasculaires. Les risques cardiovasculaires de la classe des AINS, y compris les coxibs, sont dose-dépendants ; par conséquent, les résultats pour le célécoxib à raison de 200 mg par jour sur le critère d'évaluation cardiovasculaire composite ne peuvent pas être extrapolés aux schémas posologiques utilisant les doses plus élevées de célécoxib.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le célécoxib est bien absorbé, et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 3 heures environ. La prise avec la nourriture (repas riche en graisses) retarde l'absorption d'environ 1 heure, ce qui engendre un T_{max} d'environ 4 heures et augmente la biodisponibilité d'environ 20 %.

Chez des volontaires sains adultes, l'exposition systémique totale (ASC) du célécoxib était équivalente quel que soit le mode d'administration : ingestion de la gélule intacte ou contenu de la gélule saupoudré sur de la compote de pommes. Aucun changement significatif n'a été constaté concernant les valeurs de C_{max} , T_{max} ou $T_{1/2}$ après l'administration du contenu de la gélule sur de la compote de pommes.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 97 % aux concentrations plasmatiques thérapeutiques, et le médicament n'est pas préférentiellement lié aux érythrocytes.

Biotransformation

Le métabolisme du célécoxib est essentiellement médié par le cytochrome P450 2C9. Trois métabolites, inactifs comme inhibiteurs de la COX-1 ou de la COX-2, ont été identifiés dans le plasma humain, à savoir un alcool primaire, l'acide carboxylique correspondant et son glucuroconjugué.

L'activité du cytochrome P450 2C9 est réduite chez les individus présentant des polymorphismes génétiques qui entraînent une diminution de l'activité enzymatique, par exemple les individus homozygotes pour le polymorphisme CYP2C9*3.

Dans une étude pharmacocinétique du célécoxib 200 mg administré une fois par jour à des volontaires sains, génotypés comme CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 ou CYP2C9*3/*3, la C_{max} et l' AUC_{0-24} médianes du célécoxib au jour 7 étaient environ 4 fois et 7 fois plus élevées, respectivement, chez les sujets génotypés comme CYP2C9*3/*3 que pour les autres génotypes. Dans trois études distinctes à dose unique, incluant au total 5 sujets génotypés comme CYP2C9*3/*3, l' AUC_{0-24} du célécoxib administré en dose unique augmentait environ par 3 par rapport aux métaboliseurs normaux. On estime que la fréquence du génotype *3/*3 homozygote est de 0,3-1,0% parmi différents groupes ethniques.

Chez les patients connus pour/suspectés d'être des métaboliseurs lents du CYP2C9 au vu de leurs antécédents/leur expérience avec d'autres substrats du CYP2C9, le célécoxib sera administré avec prudence (voir rubrique 4.2).



Il n'a pas été trouvé de différences cliniquement significatives des paramètres pharmacocinétiques du célécoxib entre les sujets âgés Afro-américains et Caucasiens. La concentration plasmatique de célécoxib est augmentée d'environ 100% chez les femmes âgées (> 65 ans).

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

Elimination

Le célécoxib est principalement éliminé par métabolisation. Moins de 1% de la dose est éliminé sous forme inchangée dans les urines. La variabilité inter-sujets de l'exposition au célécoxib est d'environ un facteur 10. Aux doses thérapeutiques, le célécoxib a un profil pharmacocinétique indépendant du temps et de la dose. La demi-vie d'élimination est de 8 à 12 heures. L'état d'équilibre est atteint en moins de 5 jours de traitement.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, excepté ceux mentionnés dans les rubriques 4.4, 4.6 et 5.1 du RCP.

A des doses orales ≥ 150 mg/kg/jour (environ 2 fois l'exposition humaine à 200 mg deux fois par jour, telle que mesurée par l'ASC₀₋₂₄), le célécoxib entraînait une augmentation de l'incidence des malformations du septum ventriculaire, un événement rare, et des anomalies fœtales comme des fusions de côtes, des fusions de sternèbres, et des malformations des sternèbres chez les lapines traitées pendant toute la durée de l'organogenèse. Une augmentation dose-dépendante des hernies diaphragmatiques a été observée quand les rats femelles recevaient du célécoxib à des doses orales de ≥ 30 mg/kg/jour (environ 6 fois l'exposition humaine à 200 mg deux fois par jour, telle que mesurée par l'ASC₀₋₂₄) pendant toute la durée de l'organogenèse. Ces effets sont attendus suite à l'inhibition de la synthèse de prostaglandines. Chez le rat, l'exposition au célécoxib pendant les phases précoces du développement embryonnaire a provoqué des pertes pré et post implantatoires, ainsi qu'une diminution de la survie embryonnaire/fœtale.



Dossier Qualité Version :
M1_REN-BEN-EXX_EMA_0123

EXXIB comprimés
200 mg Célécoxib
Boîte de 10 comprimés

Module 1 - Page 116 sur 211

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.

Au cours d'une étude de toxicité de 2 ans, une augmentation de thromboses non surrénaliennes a été observée à des doses élevées chez le rat mâle.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Amidon de maïs, cellulose microcristalline, povidone K30, crospovidone, talc, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium.

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

Exxib 200 mg est conditionné en plaquettes en PVC/PVDC transparent- aluminium.
Exxib 200 mg est disponible en boîtes de 10 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. DISPENSATION

Médicament soumis à prescription médicale - Liste I

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

Exphar SA
Zoning Industriel de Nivelles Sud, Zone II
Avenue Thomas Edison 105
1402 Thines BELGIQUE

9. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT



Dossier Qualité Version :
M1_REN-BEN-EXX_EMA_0123

EXXIB comprimés
200 mg Célécoxib
Boîte de 10 comprimés

Module 1 - Page 117 sur 211

Gracure Pharmaceuticals Ltd.,
E-1105, Industrial Area, Phase-III,
Bhiwadi, District Alwar (Raj.), INDE

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Janvier 2023