ANSM - Mis à jour le : 11/09/2025

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**CELECOXIB VIATRIS 100 mg, gélule**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 100 mg de célécoxib.

*Excipient à effet notoire :*

Lactose (chaque gélule contient 149,7 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 bleues indiquant respectivement 7 767 et 100.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

CELECOXIB VIATRIS est indiqué chez l'adulte dans 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 rubriques 4.3 et 4.4).

### 4.2. Posologie et mode d'administration

**Posologie**

En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires (CV) du célécoxib en fonction de la dose et de la durée 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, 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.

*Spondylarthrite ankylosante*

La dose journalière recommandée est de 200 mg, répartie en une ou deux prises. Pour un petit nombre de patients dont les symptômes sont insuffisamment soulagés, l'augmentation de la dose à 400 mg, répartie en une ou deux prises peut accroître l'efficacité. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique après 2 semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

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

**Populations particulières**

*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 rubriques 4.4 et 5.2).

*Population pédiatrique*

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

*Métaboliseurs lents du CYP2C9*

Le risque d'effets indésirables dose-dépendants étant plus élevé, il convient d'administrer avec précaution le célécoxib aux patients connus ou suspectés être des métaboliseurs lents du CYP2C9, sur la base du génotypage ou des antécédents/expériences antérieurs avec d'autres substrats du CYP2C9. Une réduction de la dose, à la moitié de la dose la plus faible recommandée, est à envisager (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 rubriques 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 rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

**Mode d'administration**

Voie orale

CELECOXIB VIATRIS peut être pris pendant ou en dehors des repas. Les patients qui ont des difficultés à avaler les gélules peuvent ajouter le contenu de la gélule de célécoxib à de la

compote de pommes, du riz au lait, du yaourt ou de la purée de banane. Pour cela, l'intégralité du contenu de la gélule doit être vidé soigneusement dans une cuillère à café rase de compote de pommes, de riz au lait, de yaourt ou de purée de banane, froids ou à température ambiante et être ingéré immédiatement avec 240 ml d'eau. Une fois saupoudré sur la compote de pommes, le riz au lait ou le yaourt, le contenu de la gélule reste stable pendant 6 heures placé au réfrigérateur (entre 2 et 8°C). Si le contenu de la gélule est saupoudré sur de la purée de banane, il ne doit pas être mis au réfrigérateur et doit être immédiatement ingéré.

**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 rubriques 4.6 et 5.3). Dans l'espèce humaine, le risque au cours de la grossesse n'est pas connu mais ne peut être exclu.
- Allaitement (voir rubriques 4.6 et 5.3).
- Insuffisance hépatique sévère (albumine sérique 25 g/l ou score de Child-Pugh ? 10).
- Patients ayant une clairance de la créatinine estimée 30 ml/min.
- Maladie inflammatoire de l'intestin.
- Insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV).
- Cardiopathie ischémique avérée, artériopathie périphérique et/ou antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire).

**4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

**Effets gastro-intestinaux (GI)**

Des complications gastro-intestinales hautes et basses (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 des médicaments antiplaquettaires (tel que l'acide acétylsalicylique), ou par des glucocorticoïdes de façon concomitante,

- 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 en fonction de la dose et de la durée du traitement, ce médicament doit être prescrit à la dose minimale journalière efficace pendant la période la plus courte possible. Les AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, ont été associés à un risque accru d'événements indésirables cardiovasculaires et thrombotiques lorsqu'ils sont pris à long terme. L'ampleur exacte du risque associé à une dose unique n'a pas été déterminée, ni la durée exacte du traitement associée à un risque accru.

La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient devront être réévaluées périodiquement, en particulier chez les patients atteints d’arthrose (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.8 et 5.1).

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

En raison de leur absence d'effets antiplaquettaires, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ne peuvent se substituer à l'acide acétylsalicylique dans la prévention des maladies cardiovasculaires thromboemboliques. Par conséquent, les traitements antiagrégants 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 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.

**Hypertension**

Comme tous les AINS, le célécoxib peut entraîner une hypertension ou aggraver une hypertension préexistante, augmentant ainsi l'incidence d'évènements cardiovasculaires. Une surveillance étroite de la pression artérielle au début du traitement par célécoxib puis au cours du traitement doit donc être effectuée.

**Effets rénaux et hépatiques**

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

Les AINS, célécoxib inclus, peuvent être responsables d'une toxicité rénale. Les essais cliniques réalisés avec le célécoxib ont montré des effets rénaux similaires à ceux observés avec les AINS comparateurs. Les patients les plus à risque de développer une toxicité rénale sont les patients atteints d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque, de troubles hépatiques, ceux prenant des diurétiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ainsi que les sujets âgés (voir rubrique 4.5). Il convient de surveiller étroitement ces patients lorsqu'ils suivent un traitement par célécoxib.

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

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

**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 réactions d'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). Un érythème pigmenté fixe (EPF), qui peut se présenter sous la forme d'une variante plus sévère connue sous le nom d'érythème pigmenté fixe bulleux généralisé (EPFBG), a également été rapporté en association avec l'utilisation de célécoxib (voir rubrique 4.8). De graves réactions d'hypersensibilité (incluant anaphylaxie, œdème de Quincke et éruption cutanée d'origine

médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), ou syndrome d'hypersensibilité) ont été rapportées chez les patients recevant du célécoxib (voir rubrique 4.8). Les patients présentant des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à tout autre médicament peuvent présenter un risque accru de réactions cutanées graves ou d'hypersensibilité (voir rubrique 4.3). Les patients semblent être les plus à risque de développer ces réactions au début du traitement : la survenue de la réaction apparaît dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. Le célécoxib doit être arrêté dès les premiers signes de rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

**Effets généraux**

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

**Utilisation avec des anticoagulants oraux**

Chez des patients traités conjointement par warfarine, des hémorragies graves, dont certaines d'issue fatale, ont été rapportées. Un temps de prothrombine (INR) augmenté a été rapporté avec des traitements concomitants. Il devra donc être étroitement surveillé chez les patients recevant de la warfarine/des anticoagulants oraux de type coumarine, particulièrement lors de l'initiation du 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 est susceptible d'augmenter le risque d'hémorragie. La prudence sera de rigueur en cas de co-administration du célécoxib avec la warfarine ou d'autres anticoagulants oraux, y compris avec les nouveaux anticoagulants (par exemple : apixaban, dabigatran et rivaroxaban).

**Excipients**

Les gélules de CELECOXIB VIATRIS 100 mg contiennent du lactose (149,7 mg). Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

CELECOXIB VIATRIS 100 mg contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, 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 par célécoxib ou lors d'un changement de la posologie du 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.

*Anti-hypertenseurs*

Les AINS peuvent réduire les effets des médicaments anti-hypertenseurs, 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 prenant des diurétiques ou patients âgés) lors de l'association des IEC, 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.

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

*Ciclosporine et Tacrolimus*

L'administration conjointe des AINS avec la ciclosporine ou le tacrolimus peut augmenter la néphrotoxicité de la ciclosporine ou du tacrolimus, respectivement. 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 CV. 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 200 mg de célécoxib deux fois par jour a abouti à des concentrations plasmatiques multipliées par 2,6 et 1,5 de dextrométhorphane et de métoprolol (substrats du CYP2D6), respectivement. Ces augmentations sont dues à l'inhibition du

métabolisme des substrats du CYP2D6 par le célécoxib.

*Inhibition du CYP2C19*

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.

*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 CYP2C9) ou du glibenclamide de façon cliniquement significative.

*Effet des autres médicaments sur le célécoxib*

*Métaboliseurs lents du CYP2C9*

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

*Inhibiteurs et inducteurs du CYP2C9*

Le célécoxib étant principalement métabolisé par le 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 rubriques 4.3 et 5.3). L'inhibition de la synthèse des prostaglandines pourrait avoir un effet délétère sur la grossesse. Des données issues d'études épidémiologiques orientent vers une augmentation du risque de fausse-couches spontanées 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 célécoxib peuvent provoquer un dysfonctionnement rénal fœtal qui peut se traduire par une réduction du volume du liquide amniotique ou un oligoamnios dans les cas graves. De tels effets peuvent apparaître rapidement après l'instauration du traitement et sont en général réversibles à l'arrêt du traitement.

Le célécoxib est contre-indiqué au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer (voir rubriques 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 restreint de femmes qui allaitent a mis en évidence un très faible passage de célécoxib dans le lait maternel. Les patientes traitées par CELECOXIB VIATRIS ne devront pas allaiter.

**Fertilité**

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

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

CELECOXIB VIATRIS a un 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 de CELECOXIB VIATRIS devront s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

### 4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables listés par classe d'organe et classés par fréquence dans le **Tableau 1** correspondent aux données présentées dans les sources suivantes :

- Effets indésirables rapportés à des taux d'incidence supérieurs à 0,01 % et supérieurs à ceux rapportés pour le placebo au cours de 12 essais cliniques contrôlés contre placebo et traitement de référence, effectués pendant une durée maximale de 12 semaines sur des patients atteints d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde traités par des doses quotidiennes de célécoxib de 100 mg à 800 mg. Au cours d'études supplémentaires utilisant des comparateurs tels que les AINS non sélectifs, approximativement 7 400 patients atteints d'arthrose ont été traités par le célécoxib à des doses quotidiennes atteignant 800 mg, dont environ 2 300 patients ont été traités pendant 1 an ou plus. Les effets indésirables observés sous célécoxib au cours de ces études supplémentaires correspondaient à ceux observés chez les patients atteints d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde, présentés dans le **Tableau 1**.

- Effets indésirables rapportés à des taux supérieurs à ceux du placebo pour les sujets traités par 400 mg de célécoxib par jour pendant les essais à long terme, d'une durée maximale de 3 ans, dans la prévention des polypes (essais Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) et Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PreSAP) ; voir rubrique 5.1, Tolérance cardiovasculaire – Études à long terme portant sur des patients présentant des polypes adénomateux sporadiques).

- Effets indésirables spontanément notifiés après la commercialisation du produit sur une période au cours de laquelle, d'après les estimations, plus de 70 millions de patients ont été traités par le célécoxib (diverses doses, durées et indications).

  Même si ceux-ci ont été identifiés comme effets issus de rapports post-commercialisation, les données de l'essai ont été consultées pour estimer la fréquence. Les fréquences reposent sur une méta-analyse cumulative mettant en commun les essais regroupant l'exposition de 38 102 patients.

**Tableau 1. Effets indésirables observés au cours d'essais cliniques portant sur le célécoxib et pendant la surveillance après la commercialisation (termes MedDRA)1,2**

| | **Fréquence des effets indésirables** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Système classe organe** | **Très fréquents (? 1/10)** | **Fréquents (? 1/100 à 1/10)** | **Peu fréquents (? 1/1 000 à 1/100)** | **Rares (? 1/10 000 à 1/1 000)** | **Très rares ( 1/10 000)** | **Fréque indéter (ne peu estimé la base donn dispon** |
| **Infections et infestations** | | Sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, pharyngite, infection de l'appareil urinaire | | | | |
| **Affections hématologiques et du système lymphatique** | | | Anémie | Leucopénie, thrombo-cytopénie | Pancytopénie[4] | |
| **Affections du système immunitaire** | | Hypersensibilité | | | Choc anaphylactique[4], réaction anaphylactique[4] | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Troubles du métabolisme et de la nutrition** | | | Hyperkaliémie | | |
| **Affections psychiatriques** | | Insomnie | Anxiété, dépression, fatigue | État confusionnel, hallucinations[4] | |
| **Affections du système nerveux** | | Vertiges, hypertonie, céphalées[4] | Infarctus cérébral[1], paresthésies, somnolence, | Ataxie, dysgueusie | Hémorragie intracrânienne (dont hémorragie intracrânienne fatale)[4], méningite aseptique[4], épilepsie (dont aggravation de l'épilepsie)[4], agueusie[4], anosmie[4] |
| **Affections oculaires** | | | Vision floue, conjonctivite[4] | Hémorragie de l'œil[4] | Occlusion de l'artère rétinienne [4], occlusion de la veine rétinienne[4] |
| **Affections de l'oreille et du labyrinthe** | | | Acouphènes, hypoacousie[1] | | |
| **Affections cardiaques** | | Infarctus du myocarde[1] | Insuffisance cardiaque, palpitations, tachycardie | Arythmie[4] | |
| **Affections vasculaires** | Hypertension[1] (dont une aggravation de l'hypertension) | | | Embolie pulmonaire[4], bouffées vasomotrices[4] | Vascularite[4] |
| **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** | | Rhinite, toux, dyspnée[1] | Bronchospasme [4] | Pneumonite4 | |
| **Affections gastro-intestinales** | | Nausées[4], douleurs abdominales, diarrhées, dyspepsie, flatulences, vomissements[1], dysphagie[1] | Constipation, gastrite, stomatite, inflammation gastro-intestinale (dont aggravation de l'inflammation gastro-intestinale), éructation | Hémorragie gastro-intestinale[4], ul cère duodénal, ulcère gastrique, ulcère œsophagien, ulcère intestinal, ulcère du côlon, perforation intestinale, œsophagite, méléna, pancréatite, colite[4] | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Affections hépatobiliaires** | | Fonction hépatique anormale, enzyme hépatique augmentée (dont augmentation des ALAT et ASAT) | Hépatite[4] | Insuffisance hépatique[4] (parfois d'issue fatale ou nécessitant une greffe du foie), hépatite fulminante[4], (parfois fatale), nécrose hépatique[4], cholestase4, hépatite cholestatique4, ictère[4] | |
| **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** | Éruption, prurit (inclus un prurit généralisé) | Urticaire, ecchymoses[4] | Angio-œdème[4], alopécie, photosensibilité | Dermatite exfoliative[4], érythème polymorphe[4], syndrome de Stevens-Johnson[4], nécrolyse épidermique toxique[4], réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)[4], pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) 4, dermatite bulleuse[4] | Erythèm pigment bulleux générali (EPFBG érythèm pigment (EPF) |
| **Affections musculo-squelettiques et systémiques** | Arthralgie[4] | Contractures musculaires (crampes des membres inférieurs) | | Myosite[4] | |
| **Affections du rein et des voies urinaires** | | Créatininémie augmentée, urée sanguine augmentée | Insuffisance rénale aiguë[4], hyponatrémie[4] | Néphrite tubulo-interstitielle[4], syndrome néphrotique4, glomérulonéphrite à lésion minime4 | |
| **Affections des organes de reproduction et du sein** | | | Troubles menstruels[4] | | Infertilité féminine (diminut de la fécondit chez la femme) |
| **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** | Syndrome pseudo-grippal, œdème périphérique/rétention liquidienne | Œdème du visage, douleur thoracique[4] | | | |
| **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** | Blessure (blessure accidentelle) | | | | |

ALAT - Alanine aminotransférase

ASAT - Aspartate aminotransférase

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

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

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

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

3 Les femmes qui souhaitent avoir un enfant sont exclues de toutes les études. Par conséquent, la consultation de la base de données d'études pour déterminer la fréquence de cet événement n'était pas valable.

4 Fréquences reposant sur une méta-analyse cumulative mettant en commun les essais regroupant l'exposition de 38 102 patients.

L'évaluation des résultats finaux des essais APC et PreSAP (données poolées des deux essais ; pour les résultats des essais individuels, voir rubrique 5.1), pour les patients traités par 400 mg de célécoxib par jour pendant 3 ans au maximum a montré une augmentation du nombre d'infarctus du myocarde de 7,6 évènements pour 1 000 patients (peu fréquent) par rapport au placebo ; il n'a pas été observé d'augmentation du nombre d'AVC (types non différenciés) par rapport au placebo.

## Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

## 4.9. Surdosage

Il n'existe aucune expérience clinique de surdosage. Des doses uniques jusqu'à 1 200 mg et des doses répétées jusqu'à 1 200 mg, deux fois par jour, ont été administrées pendant 9 jours à des sujets sains sans provoquer d'effets indésirables cliniquement significatifs.

En cas d'éventuel surdosage, une prise en charge médicale adaptée est nécessaire, par exemple évacuation du contenu gastrique, surveillance clinique et, si nécessaire, un traitement symptomatique. Il est peu probable que la dialyse soit un moyen efficace d'élimination du médicament en raison de sa forte liaison aux protéines.

# 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

## 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoire non stéroïdien, antirhumatismal, AINS, Coxibs, code ATC : M01AH01.**

## Mécanisme d'action

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

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

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

Un effet dose-dépendant sur la formation de TxB2 a été observé après des doses élevées de célécoxib. Cependant, chez des sujets sains et dans des études à faible effectif, à doses multiples avec 600 mg deux fois par jour (équivalant 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 4 200 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 2 100 patients lors d'essais contrôlés *versus* placebo et produits de référence. Le célécoxib, à la dose journalière de 200 mg à 400 mg, a soulagé la douleur dans les 24 heures suivant l'administration. Le célécoxib a été évalué pendant 12 semaines dans le traitement symptomatique de la spondylarthrite ankylosante chez 896 patients lors d'essais contrôlés *versus* placebo et produits de référence. Dans ces essais le célécoxib, aux doses de 100 mg deux fois par jour, 200 mg une fois par jour, 200 mg deux fois par jour et 400mg une fois par jour, a démontré une amélioration significative de la douleur, de l'indice global de l'activité de la maladie et de la fonction dans la spondylarthrite ankylosante.

Cinq essais contrôlés randomisés en double aveugle, comprenant une endoscopie de la partie haute du tractus gastro-intestinal, ont été menés aux doses de 50 à 400 mg, 2 fois par jour, de célécoxib chez environ 4 500 patients sans ulcération initiale. Lors d'études endoscopiques sur douze semaines *versus* naproxène (1 000 mg par jour) et ibuprofène (2 400 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 CV. En ce qui concerne le critère principal d'évaluation désigné comme étant les ulcères compliqués (définis comme une hémorragie, une perforation ou une occlusion gastro-intestinale), le célécoxib n'a pas été significativement différent de l'ibuprofène, ni du diclofénac individuellement. Il n'y avait pas non plus de différence statistiquement significative dans le groupe des AINS combinés en ce qui concerne les ulcères compliqués (risque relatif 0,77 ; IC à 95 % 0,41 – 1,46 ; valeurs basées sur toute la durée de l'étude). Au niveau du critère mixte ulcères compliqués et symptomatiques, l'incidence était significativement moindre dans le groupe célécoxib comparé au groupe AINS (risque relatif 0,66 ; IC à 95 % 0,45 – 0,97), mais pas entre le célécoxib et le diclofénac. Les patients prenant simultanément du célécoxib et de faibles doses d'acide acétylsalicylique ont présenté des taux 4 fois supérieurs d'ulcères compliqués par rapport à ceux sous célécoxib seul. L'incidence des baisses cliniquement significatives de l'hémoglobine (> 2 g/dl), confirmées par des dosages répétés, était significativement moindre chez les patients recevant le célécoxib par rapport au groupe AINS (risque relatif 0,29 ; IC à 95 % 0,17 – 0,48). L'incidence significativement moindre de cet événement sous célécoxib était maintenue avec ou sans prise d'acide acétylsalicylique.

Dans une étude de sécurité prospective, randomisée, d'une durée de 24 semaines chez des patients âgés de plus de 60 ans ou ayant des antécédents d'ulcères gastroduodénaux (à l'exclusion des patients utilisant l'acide acétylsalicylique), le pourcentage de patients ayant présenté une diminution du taux d'hémoglobine (? 2 g/dL) et /ou du taux d'hématocrite (? 10 %) d'origine gastro-intestinale suspectée ou confirmée, était inférieur chez les patients traités par célécoxib 200 mg deux fois par jour (N=2238) comparativement aux patients traités par diclofénac forme à libération prolongée 75 mg deux fois par jour associé à oméprazole 20 mg une fois par jour (N=2246) (0,2 % vs 1,1 % lorsqu'une origine gastro-intestinale était confirmée, p=0,004 ; 0,4 % vs 2,4 % lorsque qu'une origine gastro-intestinale était suspectée, p=0,0001). Les taux de complications gastro-intestinales avec une manifestation clinique telles que perforation, obstruction ou hémorragie, étaient très bas et non différents entre les groupes de traitement (4-5 par groupe).

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

Deux études évaluant le célécoxib chez des sujets présentant des polypes adénomateux sporadiques ont été menées : l'essai APC et l'essai PreSAP.

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

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

Dans l'essai PreSAP, le risque relatif pour ce même critère composite était de 1,2 (IC à 95 % 0,6-2,4) avec le célécoxib 400mg deux fois par jour comparativement au placebo. Les valeurs cumulées pour ce critère composite sur une période de 3 ans étaient de 2,3 % (21/933 sujets) et 1,9 % (12/628 sujets) respectivement pour le célécoxib et le placebo. L'incidence du nombre d'infarctus du myocarde était de 1,0 % (9/933 sujets) avec une administration quotidienne de 400 mg de célécoxib et de 0,6 % (4/628 sujets) avec le placebo.

Les données d'une troisième étude effectuée à long terme, ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti?inflammatory Prevention Trial) n'ont pas montré d'augmentation significative du risque CV avec le célécoxib 200 mg 2 fois par jour comparativement au placebo. Le risque relatif pour un critère composite similaire (décès d'origine CV, infarctus du myocarde, AVC) était de 1,14 (95 % CI 0,61 – 2,15) avec 200 mg de célécoxib deux fois par jour comparativement au placebo. L'incidence d'infarctus du myocarde était de 1,1 % (8/717 patients) avec 200 mg de célécoxib deux fois par jour et 1,2 % (13/1070 patients) avec le placebo.

Une évaluation prospective randomisée intégrant la sécurité du célécoxib *versus* l'ibuprofène ou le naproxène (Etude PRECISION – *Prospective randomized evaluation of celecoxib integrated safety vs. ibuprofen or naproxen*)

L'étude PRECISION est une étude en double aveugle portant sur la sécurité cardiovasculaire chez les patients atteints d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire et comparant le célécoxib (200 – 400 mg par jour) au naproxène (750 – 1 000 mg par jour) et à l'ibuprofène (1 800 – 2 400 mg par jour). Le critère d'évaluation principal, l'*Antiplatelet Trialists Collaboration* (APTC), était un critère composite évalué indépendamment de décès cardiovasculaire (y compris décès hémorragique), d'infarctus du myocarde non fatal ou d'accident vasculaire cérébral non fatal. L'étude a été planifiée de façon à disposer d'une puissance de 80 % en vue d'évaluer la non-infériorité. De l'ésoméprazole en ouvert (20 – 40 mg) a été prescrit à tous les patients pour la protection gastrique. Les patients sous aspirine à faible dose ont été autorisés à poursuivre le traitement ; à l'inclusion, près de la moitié des sujets prenaient 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 ± 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 évalué**

**Analyse de la population en intention de traiter (ITT – Intent to treat, jusqu'au 30e 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 *versus* naproxène** | **Célécoxib *versus* ibuprofène** | **Ibuprofène *versus* naproxène** |
| HR (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 43e mois)**

| | **Célécoxib 100 – 200 mg deux fois par jour** | **Ibuprofène 600 – 800 mg trois fois par jour** | **Naproxène 375 – 500 mg deux fois par jour** |
|---|---|---|---|
| N | 8 030 | 7 990 | 7 933 |
| Sujets présentant des événements | 134 (1,7 %) | 155 (1,9 %) | 144 (1,8 %) |
| Comparaison par paires | **Célécoxib *versus* naproxène** | **Célécoxib *versus* ibuprofène** | **Ibuprofène *versus* naproxène** |
| HR (IC à 95 %) | 0,90 (0,72 ; 1,14) | 0,81 (0,64 ; 1,02) | 1,12 (0,889 ; 1,40) |

HR – Hazard ratio

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

Dans l'ensemble, l'étude PRECISION montre que le célécoxib à la dose approuvée la plus faible de 100 mg deux fois par jour n'est pas inférieur à l'ibuprofène administré à raison de 600 mg à 800 mg trois fois par jour ou au naproxène à raison de 375 mg à 500 mg deux fois par jour en ce qui concerne les effets indésirables cardiovasculaires. Les risques cardiovasculaires de la classe des AINS, y compris les coxibs, sont dose-dépendants ; par conséquent, les résultats pour le célécoxib à raison de 200 mg par jour sur le critère d'évaluation cardiovasculaire composite ne peuvent être extrapolés aux schémas posologiques utilisant les doses plus élevées de célécoxib.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

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

Chez des volontaires sains adultes, l'exposition systémique globale (ASC) du célécoxib était équivalente que le célécoxib soit administré sous forme de gélule intacte ou que le contenu de la gélule soit saupoudré sur de la compote de pommes. Il n'y a pas eu de modifications significatives de la Cmax, du $T_{max}$ ou de la demi-vie après l'administration du contenu de la gélule avec 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 utilise principalement le cytochrome P450 2C9. Trois métabolites, inactifs en tant qu'inhibiteurs de COX-1 ou de COX-2, ont été identifiés dans le plasma humain : un alcool primaire, l'acide carboxylique correspondant et la forme glucuroconjuguée.

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

Une étude a évalué la pharmacocinétique du célécoxib administré à la dose de 200 mg une fois par jour à des volontaires sains présentant un génotype CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 ou CYP2C9*3/*3. Au cours de celle-ci, après 7 jours de traitement, il a été observé une

augmentation respective de la $C_{max}$ médiane et l'$ASC_{0-24}$ du célécoxib des sujets de génotype CYP2C9*3/*3 de 4 et 7 fois les valeurs des autres sujets. Au cours de trois études distinctes d'administration en dose unique, portant sur un total de 5 sujets de génotype CYP2C9*3/*3, l'$ASC_{0-24}$ d'une dose unique a été environ triplée comparativement à celle des métaboliseurs normaux. On estime que la fréquence du génotype homozygote *3/*3 est de 0,3?1,0 % parmi les différents groupes ethniques.

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

**Élimination**

Le célécoxib est principalement éliminé par métabolisation. Moins d'1 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans les urines. La variabilité interindividuelle à l'exposition au célécoxib est d'environ d'un facteur 10.

Aux posologies thérapeutiques, le célécoxib présente un profil pharmacocinétique indépendant du temps et de la dose. La demi-vie d'élimination est de 8 à 12 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes au bout de 5 jours de traitement.

### 5.3. Données de sécurité préclinique

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

À des doses orales ? 150 mg/kg/jour (environ 2 fois l'exposition humaine telle que mesurée par l'$ASC_{0-24}$ à 200 mg deux fois par jour), le célécoxib a entraîné une augmentation de l'incidence des communications interventriculaires, un événement rare, et des anomalies fœtales telles que des fusions de vertèbres, des fusions de sternèbres et des malformations des sternèbres chez les lapins traités pendant toute la durée de l'organogenèse. Une augmentation dose-dépendante des hernies diaphragmatiques a été observée quand les rats recevaient du célécoxib à des doses orales ? 30 mg/kg/jour (environ 6 fois l'exposition humaine telle que mesurée par l'$ASC_{0-24}$ à 200 mg deux fois par jour) pendant toute la durée de l'organogenèse. Ces effets sont

attendus suite à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Chez le rat, l'exposition au célécoxib pendant les phases précoces du développement embryonnaire a provoqué des pertes pré et post implantatoires, ainsi qu'une diminution de la survie embryo/fœtale.

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 des thromboses non surrénaliennes a été observée à des doses élevées chez le rat mâle.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

*Contenu de la gélule* : lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, povidone, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

*Enveloppe de la gélule* : gélatine, dioxyde de titane (E171), laurylsulfate de sodium, monolaurate de sorbitan.

*Encre d'impression* : indigotine (E 132), gomme laque, propylène glycol.

### 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 (PVC transparent ou opaque/Aluminium) de 2, 5, 6, 10, 20, 30, 40, 50, 50 (1x50 doses unitaires), 60, 100, 100 (10x10), 100 (1x100 doses unitaires), 300 (10x30), 500 (10x50) et 500 (5 x (10x10)) gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

**VIATRIS UP**
1 RUE DE TURIN
69007 LYON

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

- 34009 278 610 5 5 : 30 gélules sous plaquettes (PVC transparent /Aluminium)

- 34009 278 611 1 6 : 30 gélules sous plaquettes (PVC opaque /Aluminium)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

#### 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

# CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.