

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES,
LES VOIES D'ADMINISTRATION
ET LES TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DU
MÉDICAMENT DANS LES ÉTATS MEMBRES, EN NORVÈGE ET EN ISLANDE**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche	Pharmacia Austria Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien Autriche	Celebrex 100 mg Hartkapseln	100 mg	Gélule	Voie orale
Autriche	Pharmacia Austria Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien Autriche	Celebrex 200 mg Hartkapseln	200 mg	Gélule	Voie orale
Autriche	Pharmacia Austria Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien Autriche	Solexa 100 mg Hartkapseln	100 mg	Gélule	Voie orale
Autriche	Pharmacia Austria Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien Autriche	Solexa 200 mg Hartkapseln	200 mg	Gélule	Voie orale
Belgique	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgique	Celebrex	100 mg	Gélule	Voie orale
Belgique	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgique	Celebrex	200 mg	Gélule	Voie orale
Belgique	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgique	Solexa	100 mg	Gélule	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Belgique	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgique	Solexa	200 mg	Gélule	Voie orale
Danemark	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Danemark	Celebra	100 mg	Gélule	Voie orale
Danemark	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Danemark	Celebra	200 mg	Gélule	Voie orale
Danemark	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Danemark	Solexa	100 mg	Gélule	Voie orale
Danemark	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Danemark	Solexa	200 mg	Gélule	Voie orale
Finlande	Pharmacia Oy P.O Box 45 02601 ESPOO Finlande	Celebra	100 mg	Gélule	Voie orale
Finlande	Pharmacia Oy P.O Box 45 02601 ESPOO	Celebra	200 mg	Gélule	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	Finlande				
Finlande	Pharmacia Oy P.O Box 45 02601 ESPOO Finlande	Solexa	100 mg	Gélule	Voie orale
Finlande	Pharmacia Oy P.O Box 45 02601 ESPOO Finlande	Solexa	200 mg	Gélue	Voie orale
France	PHARMACIA SAS 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT FRANCE	Celebrex	100 mg	Gélule	Voie orale
France	PHARMACIA SAS 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT France	Celebrex	200 mg	Gélule	Voie orale
France	CARDEL 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT France	Solexa	100 mg	Gélule	Voie orale
France	CARDEL 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT France	Solexa	200 mg	Gélule	Voie orale
Allemagne	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen Allemagne	Celebra 100 mg Hartkapseln	100	Gélule	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Allemagne	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen Allemagne	Celebra 200 mg Hartkapseln	200	Gélule	Voie orale
Allemagne	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen Allemagne	Celebrex 100 mg Hartkapseln	100	Gélule	Voie orale
Allemagne	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen Allemagne	Celebrex 200 mg Hartkapseln	200	Gélule	Voie orale
Grèce	Pfizer Hellas AE 5 Alketou St 116 33 Athens Grèce	Aclarex	100 mg	Gélule	Voie orale
Grèce	Pfizer Hellas AE 5 Alketou St 116 33 Athens Grèce	Aclarex	200 mg	Gélule	Voie orale
Grèce	Pharmacia hellas 2 Kalavriton 145 62 Nea kifisia Athens Grèce	Celebrex	100 mg	Gélule	Voie orale
Grèce	Pharmacia hellas 2 Kalavriton 145 62 Nea kifisia Athens	Celebrex	200 mg	Gélule	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	Grèce				
Irlande	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL Royaume-Uni	Celebrex	100 mg	Gélule	Voie orale
Irlande	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL Royaume-Uni	Celebrex	200 mg	Gélule	Voie orale
Irlande	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road, High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL Royaume-Uni	Solexa	100 mg	Gélule	Voie orale
Irlande	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL Royaume-Uni	Solexa	200 mg	Gélule	Voie orale
Italie	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2	Artilog	100 mg	Gélule	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	I-20152 Milano Italie				
Italie	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italie	Artilog	200 mg	Gélule	Voie orale
Italie	Sefarma S.r.l. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italie	Artrid	200 mg	Gélule	Voie orale
Italie	Sefarma S.r.l. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italie	Artrid	100 mg	Gélule	Voie orale
Italie	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italie	Celebrex	100 mg	Gélule	Voie orale
Italie	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italie	Celebrex	200 mg	Gélule	Voie orale
Italie	Pfizer Italiana S.p.A. Via Valbondione, 113 I-00188 Roma Italie	Solexa	100 mg	Gélule	Voie orale
Italie	Pfizer Italiana S.p.A. Via Valbondione, 113 I-00188 Roma	Solexa	200 mg	Gélule	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	Italie				
Luxembourg	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgique	Celebrex	100 mg	Gélule	Voie orale
Luxembourg	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgique	Celebrex	200 mg	Gélule	Voie orale
Luxembourg	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgique	Solexa	100 mg	Gélule	Voie orale
Luxembourg	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgique	Solexa	200 mg	Gélule	Voie orale
Pays-Bas	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Pays-Bas	Celebrex 100 mg	100 mg	Gélule	Voie orale
Pays-Bas	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Pays-Bas	Celebrex 200 mg	200 mg	Gélule	Voie orale
Pays-Bas	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Pays-Bas	Solexa	100 mg	Gélule	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Pays-Bas	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Pays-Bas	Solexa	200 mg	Gélule	Voie orale
Norvège	Pharmacia Norge AS Lilleakerveien. 2 B N-0283 Oslo Norvège	Celebra	100 mg	Gélule	Voie orale
Norvège	Pharmacia Norge AS Lilleakerveien. 2 B N-0283 Oslo Norvège	Celebra	200 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Estrada Nacional 10, Km 16, Porto Zemouto 2830-411 Coia Portugal	Celebrex 100 mg	100 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Estrada Nacional 10, Km 16, Porto Zemouto 2830-411 Coia Portugal	Celebrex 200 mg	200 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1 1º - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugal	Solexa 100 mg	100 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Laboratório Medinfar - Produtos	Solexa 200 mg	200 mg	Gélule	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	Farmacêuticos, S.A. Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1 1º - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugal				
Espagne	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid Espagne	Artilog 100 mg	100 mg	Gélule	Voie orale
Espagne	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid Espagne	Artilog 200 mg	200 mg	Gélule	Voie orale
Espagne	Pharmacia Espagne S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid Espagne	Celebrex 100 mg	100 mg	Gélule	Voie orale
Espagne	Pharmacia Espagne S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid Espagne	Celebrex 200 mg	200 mg	Gélule	Voie orale
Suède	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Suède	Aclarix	100 mg	Gélule	Voie orale
Suède	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm	Aclarix	200 mg	Gélule	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	Suède				
Suède	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Suède	Celebra	100 mg	Gélule	Voie orale
Suède	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Suède	Celebra	200 mg	Gélule	Voie orale
Suède	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Suède	Celora	100 mg	Gélule	Voie orale
Suède	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Suède	Celora	200 mg	Gélule	Voie orale
Suède	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Suède	Solexa	100 mg	Gélule	Voie orale
Suède	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Suède	Solexa	200 mg	Gélule	Voie orale
Royaume-Uni	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH Royaume-Uni	Celebrex	100 mg	Gélule	Voie orale
Royaume-Uni	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH	Celebrex	200 mg	Gélule	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	Royaume-Uni				
Royaume-Uni	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH Royaume-Uni	Solexa	100 mg	Gélule	Voie orale
Royaume-Uni	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH Royaume-Uni	Solexa	200 mg	Gélule	Voie orale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT PRÉSENTÉS PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DES MÉDICAMENTS CONTENANT DU CÉLÉCOXIB, DE L'ÉTORICOXIB, DU PARÉCOXIB, DU ROFÉCOXIB ET DU VALDÉCOXIB

- INTRODUCTION

Les inhibiteurs de la COX-2, le célécoxib, l'étoricoxib, le rofécoxib, le parécoxib et le valdécoxib, constituent un groupe relativement nouveau de substances dont l'action pharmacologique commune est l'inhibition sélective de la cyclooxygénase-2. Les inhibiteurs de la COX-2 ont été introduits en pratique médicale pour le traitement des patients souffrant de maladie dégénérative inflammatoire chronique, telle que la polyarthrite et l'arthrose.

Le rofécoxib et le célécoxib ont d'abord été autorisés dans l'UE pour ces indications, puis le rofécoxib a été autorisé pour le traitement de la douleur aiguë et de la douleur liée à la dysménorrhée primaire. L'étoricoxib a ensuite reçu une autorisation pour les maladies rhumatismales, notamment l'arthrite goutteuse, dans certains États membres de l'UE. Le valdécoxib est autorisé pour les indications rhumatismales et la dysménorrhée primaire et a reçu l'autorisation après le début de la procédure de saisine. Le parécoxib, une pro-drogue du valdécoxib, est autorisé pour le traitement de courte durée de la douleur post-chirurgicale, lorsqu'il est utilisé par voie intraveineuse ou intramusculaire. Le célécoxib a reçu une autorisation en octobre 2003 pour une indication orpheline (polypose adénomateuse familiale).

Les inhibiteurs de la COX-2 ont fait l'objet de larges études cliniques et on dispose aujourd'hui d'un grand nombre de données toxicologiques, pharmacologiques, cliniques et épidémiologiques. Lors de la première autorisation, les données montrant les avantages d'un traitement de longue durée des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde et d'arthrose par rapport aux AINS habituels étaient insuffisantes. De plus, la tolérance des inhibiteurs de la COX-2 dans des conditions normales d'utilisation, c'est-à-dire hors études cliniques, était mal connue comme c'est le cas pour presque toutes les nouvelles entités chimiques introduites dans une large pratique médicale. Des essais cliniques de grande envergure (VIGOR : rofécoxib contre naproxène, CLASS : célécoxib contre diclofénac ou ibuprofène) utilisant des doses élevées ont été menées et publiées dans ce domaine, en particulier pour étudier la tolérance gastro-intestinale (GI).

En juillet 2002, la France a demandé au CSP de donner son avis, dans le cadre de l'article 31 de la directive 2001/83 CE, telle que modifiée, sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant des inhibiteurs de la COX-2 (célécoxib, étoricoxib, rofécoxib, valdécoxib et parécoxib) en réévaluant le profil bénéfice/risque de cette catégorie de produits.

Le CSP, au cours de sa réunion qui s'est tenue entre du 23 au 25 juillet 2002, a décidé de lancer une procédure de saisine dans le cadre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, dans sa forme modifiée, sur les médicaments contenant du célécoxib, de l'étoricoxib, du parécoxib, du rofécoxib et du valdécoxib. Les questions identifiées concernaient la sécurité gastro-intestinale et cardio-vasculaire. En octobre 2002, le CSP demandé un complément d'information concernant les réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie et œdème de Quincke) et les réactions cutanées graves, notamment le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), l'érythème polymorphe et la dermatite exfoliative chez des patients traités avec des inhibiteurs de la COX-2.

- QUESTIONS RELATIVES A L'EFFICACITE

L'efficacité du célécoxib a été démontrée dans le traitement de la polyarthrite ou de l'arthrose. Son efficacité était supérieure à celle du placebo et similaire à celle des AINS non sélectifs (diclofénac,

naproxène, ibuprofène) avec des paramètres cliniques comparables, des dosages équivalents et une durée de traitement identique.

- QUESTIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ

Toxicité gastro-intestinale

Les données disponibles n'ont pas démontré d'avantage gastro-intestinal significatif et constant pour les inhibiteurs de la COX-2 par rapport aux AINS conventionnels. Les données cliniques spécifiques au célécoxib étaient en accord avec un avantage GI par rapport au naproxène. La sécurité GI concernant les ulcères compliqués était similaire à celle de l'ibuprofène et du diclofénac.

Le CSP a décidé d'ajouter, dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de tous les inhibiteurs de la COX-2, une remarque générale aux sections 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi» et 5.1 «Propriétés pharmacodynamiques» pour les patients présentant un risque de développer des complications gastro-intestinales avec des AINS.

On ignore si le profil de toxicité gastro-intestinale des inhibiteurs de la COX-2 associés à l'acide acétylsalicylique est inférieur à celui des AINS conventionnels administrés avec de l'acide acétylsalicylique, mais aucun élément ne permet de dire qu'il est supérieur. Sur la base des données actuelles concernant le célécoxib, il est nécessaire de mettre à jour l'information du produit pour y inclure l'augmentation potentielle de la toxicité gastro-intestinale par rapport aux inhibiteurs de la COX-2 ou à l'acide acétylsalicylique administrés seuls.

Suite aux discussions et à l'évaluation des données fournies pour les autres inhibiteurs de la COX-2, le CSP a décidé de mettre à jour la section 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi» du RCP concernant l'utilisation concomitante de tous les inhibiteurs de la COX-2 avec une mention générale sur l'association des inhibiteurs de la COX-2 avec l'acide acétylsalicylique.

Toxicité cardio-vasculaire

Les données pré-cliniques disponibles ont soulevé des questions en ce qui concerne la sécurité cardio-vasculaire (CV), en particulier pour l'infarctus du myocarde (IM) ; toutefois, des résultats contradictoires ont souvent été obtenus. La différence de l'activité antiplaquettaire entre certains AINS inhibiteurs de la COX-1 et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 pourrait avoir une signification clinique pour les patients présentant un risque de réactions thromboemboliques.

On peut considérer qu'il y a une tendance à l'accroissement du risque d'IM associé à l'utilisation du célécoxib par rapport au naproxène et au diclofénac. Contrairement aux AINS inhibiteurs de la COX-1, les inhibiteurs de la COX-2, y compris le célécoxib, n'ont aucun effet antiplaquettaire à des doses thérapeutiques. En ce qui concerne le risque CV, on peut estimer que les inhibiteurs de la COX-2 pourraient présenter un léger désavantage de sécurité par rapport aux AINS conventionnels. Par conséquent, le RCP doit être mis à jour pour tous les inhibiteurs de la COX-2, y compris le célécoxib, dans la section 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi» avec l'ajout d'une mise en garde destinée aux patients ayant des antécédents de maladie cardio-vasculaire ou pour ceux utilisant un traitement prophylactique des maladies cardio-vasculaires thromboemboliques par l'acide acétylsalicylique) à faible dose.

Hypersensibilité et réactions cutanées graves

Les résultats des essais MAA, CLASS et SUCCESS, qui comparaient le célécoxib aux AINS, en particulier au diclofénac, ont montré que l'incidence des réactions cutanées, en particulier les éruptions cutanées, était significativement plus élevée. Des résultats issus d'essais cliniques étayaient la conclusion selon laquelle les patients traités au célécoxib présentent un risque plus élevé de développer une éruption cutanée que les patients traités au diclofénac et peut être également un risque plus élevé de développer de l'urticaire que les patients traités avec d'autres AINS.

Les rapports spontanés de réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie/œdème de Quincke) ne sont pas

très fréquents avec le célécoxib. En raison du manque d'informations, aucun état plus précis sur les facteurs de risque possibles de développement d'un œdème de Quincke/d'une anaphylaxie chez les patients traités au célécoxib ne peut être effectué.

En outre, des cas isolés de réactions indésirables cutanées graves, c'est-à-dire syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été signalés avec le célécoxib. Les chiffres absolus et les estimations de la fréquence semblent montrer que ces réactions indésirables sont très rares et que leur fréquence n'est pas très différente de celle observée avec les AINS conventionnels.

Afin d'attirer l'attention en pratique clinique sur ces réactions indésirables mettant potentiellement en danger la vie des patients, le CSP a décidé d'inclure/modifier une mention générale relative à l'hypersensibilité et aux réactions cutanées graves à la section 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi» des RCP de tous les inhibiteurs de la COX-2.

TEXTE HARMONISÉ POUR LES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT DE TOUS LES INHIBITEURS DE LA COX-2

Après évaluation des données fournies pour le célécoxib, l'étoricoxib, le rofécoxib, le valdécoxib et le paréc Coxib, le CSP a adopté le texte harmonisé qui devra être ajouté au RCP de tous les inhibiteurs de la COX-2 concernés par cette saisine ou par l'évaluation scientifique. Le texte du célécoxib est le suivant :

Paragraphe 4.4«Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi»

En raison de l'augmentation éventuelle des effets indésirables avec l'augmentation de la posologie de célécoxib, des autres inhibiteurs de la COX-2 et des AINS , les patients devront être revus après augmentation de la posologie et, si l'efficacité n'est pas améliorée, d'autres options thérapeutiques devront être envisagées (cf paragraphe 4.2).

Des complications gastro-intestinales hautes [perforations, ulcères ou hémorragies (PUH)], dont certaines d'issue fatale, ont été observées chez des patients traités par célécoxib.

La prudence sera de rigueur chez les patients les plus à risque de développer une complication gastro-intestinale avec les AINS : -les sujets âgés, -les patients également traités par d'autres AINS -ou par de l'acide acétylsalicylique -ou les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale tels qu'ulcère et hémorragie.

Il existe un risque accru d'effets indésirables gastro-intestinaux pour le célécoxib, les autres inhibiteurs de la COX-2 et les AINS, en cas d'association avec l'acide acétylsalicylique (même à de faibles posologies).

En raison de leur absence d'effet sur la fonction plaquettaire, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ne peuvent se substituer à l'acide acétylsalicylique dans la prévention des maladies cardiovasculaires thromboemboliques. Le célécoxib n'inhibant pas l'agrégation plaquettaire, les traitements antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique par exemple) ne doivent pas être arrêtés et s'ils sont indiqués, les traitements antiagrégants plaquettaires devront être envisagés chez les patients à risque ou ayant des antécédents d'événements cardiovasculaires ou thrombotiques (infarctus du myocarde, angine de poitrine, cardiopathie ischémique, athérosclérose, AVC, ischémie cérébrale, pontage coronarien ou chirurgie vasculaire périphérique) (cf paragraphe 4.5 et 5.1).

La prudence sera de rigueur chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiopathie ischémique en raison du profil pharmacodynamique des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 mentionné ci-dessus. Des mesures appropriées seront prises et l'arrêt du traitement par célécoxib sera envisagé s'il existe une preuve clinique de détérioration symptomatique de l'état de ces patients.

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

Paragraphe 5.1«Propriétés pharmacodynamiques»

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).

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. La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Considérant que

- le Comité a étudié la saisine en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, pour les médicaments contenant du célécoxib, de l'étoricoxib, du parécoxib, du rofécoxib et du valdécoxib,
- le Comité a estimé qu'aucune nouvelle contre-indication ne devait être ajoutée aux résumés des caractéristiques du produit concernés,
- le Comité a conclu qu'une mise en garde devait être ajoutée pour la sécurité gastro-intestinale des médicaments contenant du célécoxib, de l'étoricoxib, du parécoxib, du rofécoxib et du valdécoxib, principalement en ce qui concerne l'association avec l'acide acétylsalicylique,
- le Comité a conclu qu'une mise en garde devait être ajoutée pour la sécurité cardio-vasculaire des médicaments contenant du célécoxib, de l'étoricoxib, du parécoxib, du rofécoxib et du valdécoxib, principalement en ce qui concerne le risque d'infarctus du myocarde,
- le Comité a conclu qu'une mise en garde devait être ajoutée/modifiée pour les effets cutanés graves et les réactions d'hypersensibilité observés ou potentiels des médicaments contenant du célécoxib, de l'étoricoxib, du parécoxib, du rofécoxib et du valdécoxib,
- le Comité a, par conséquent, considéré que l'équilibre bénéfice/risque des médicaments contenant du célécoxib, de l'étoricoxib, du parécoxib, du rofécoxib et du valdécoxib restait favorable.

En conséquence de quoi, le CSP a recommandé le maintien des demandes/autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du célécoxib indiqués à l'annexe I pour le soulagement symptomatique de l'arthrose (OA) et de la polyarthrite rhumatoïde (RA) dans sa forme modifiée conformément au RCP révisé selon la description de l'annexe III.

ANNEXE III

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

NOTE :

CE RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP) EST CELUI AYANT ETE ANNEXE A LA DECISION DE LA COMMISSION RELATIVE A LA SAISINE COMMUNAUTAIRE.

APRES LA DECISION DE LA COMMISSION, CE RCP FERA, SI NECESSAIRE, L'OBJET DE MISES A JOUR PAR LES AUTORITES COMPETENTES DE L'ETAT-MEMBRE. PAR CONSEQUENT, CE RCP PEUT NE PAS CORRESPONDRE A LA VERSION ACTUELLE.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

{Nom commercial, voir Annexe I } 100 mg, gélule

{ Nom commercial, voir Annexe I} 200 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 100 ou 200mg de célécoxib

Pour les excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

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

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

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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.

Polyarthrite rhumatoïde

La dose journalière recommandée est de 200 à 400 mg répartie en 2 prises.

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

{Nom d'invention } peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Sujet âgé

Chez le sujet âgé (plus de 65 ans), en particulier ceux dont le poids est inférieur à 50 kg, le traitement sera initié à la plus faible dose (200 mg par jour). Si nécessaire, la dose sera augmentée ultérieurement à 400 mg par jour (cf. 4.4 et 5.2)

Insuffisance hépatique

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée avérée avec une albumine sérique comprise entre 25 et 35 g/l, le traitement sera initié à la moitié de la dose recommandée. L'expérience chez ce type de patients se limite à celle des patients cirrhotiques (cf. 4.3 , 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

L'expérience avec le célécoxib chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée étant limitée, ces patients devront être traités avec précaution (cf. 4.3, 4.4 et 5.2).

Enfants

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

4.3 Contre-indications

Antécédents d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients (cf paragraphe 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 ou d'AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2 (cyclo-oxygénase-2).

Grossesse et femmes en âge de procréer, en l'absence d'une contraception efficace (cf paragraphe 4.5). Dans les deux espèces animales étudiées, le célécoxib a entraîné des malformations (cf paragraphe 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 (cf paragraphe 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 sévère (NYHA III-IV).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

En raison de l'augmentation éventuelle des effets indésirables avec l'augmentation de la posologie de célécoxib, des autres inhibiteurs de la COX-2 et des AINS, les patients devront être revus après augmentation de la posologie et, si l'efficacité n'est pas améliorée, d'autres options thérapeutiques devront être envisagées (cf paragraphe 4.2).

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

Il existe un risque accru d'effets indésirables gastro-intestinaux pour le célécoxib, les autres inhibiteurs de la COX-2 et les AINS, en cas d'association avec l'acide acétylsalicylique (même à de faibles posologies).

En raison de leur absence d'effet sur la fonction plaquettaire, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ne peuvent se substituer à l'acide acétylsalicylique dans la prévention des maladies cardiovasculaires thromboemboliques. Le célécoxib n'inhibant pas l'agrégation plaquettaire, les traitements antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique par exemple) ne doivent pas être arrêtés et s'ils sont indiqués, les traitements antiagrégants plaquettaires devront être envisagés chez les patients à risque ou ayant des antécédents d'événements cardiovasculaires ou thrombotiques (infarctus du myocarde, angine de poitrine, cardiopathie ischémique, athérosclérose, AVC, ischémie cérébrale, pontage coronarien ou chirurgie vasculaire périphérique) (cf paragraphe 4.5 et 5.1).

La prudence sera de rigueur chez les patients ayant des antécédents de cardiopathie ischémique en raison du profil pharmacodynamique des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 mentionné ci-dessus.

Des mesures appropriées seront prises et l'arrêt du traitement par l'célécoxib sera envisagé s'il existe une preuve clinique de détérioration symptomatique de l'état de ces patients.

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

L'existence d'une altération de la fonction rénale ou hépatique et particulièrement d'un dysfonctionnement cardiaque, est plus probable chez les sujets âgés, chez qui la dose minimale efficace devra être utilisée et chez qui, par conséquent, une surveillance médicale appropriée devra être assurée. Les essais cliniques réalisés avec le célécoxib ont montré des effets rénaux similaires à ceux observés avec les AINS comparateurs.

Le célécoxib inhibe le CYP2D6. Même s'il n'est pas un puissant inhibiteur de cette enzyme, une diminution de la posologie peut être nécessaire pour les médicaments dont la dose est adaptée pour chaque patient et qui sont métabolisés par le CYP2D6 (cf paragraphe 4.5). Les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2C9 devront être traités avec précaution (cf paragraphe 5.2).

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

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

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

Les gélules de {Nom d'invention} 100 mg et 200 mg contiennent du lactose (respectivement 149,7 mg et 49,8 mg). En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

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

Interactions pharmacodynamiques

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

Les AINS peuvent réduire les effets des diurétiques et des anti-hypertenseurs. Comme pour les AINS, le risque d'insuffisance rénale aiguë peut être augmenté lors de l'association du célécoxib avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

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

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

Interactions pharmacocinétiques

Effets du célécoxib sur les autres médicaments

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

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

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

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

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

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

Effet des autres médicaments sur le célécoxib

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

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

4.6 Grossesse et Allaitement

Grossesse

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

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

Allaitement

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Environ 7400 patients ont été traités par le célécoxib lors d'essais contrôlés, parmi lesquels environ 2300 ont été traités pendant un an ou plus. Les événements suivants ont été observés chez des patients traités par le célécoxib lors de 12 études contrôlées versus placebo et/ou produit de référence. Les effets indésirables listés ont une fréquence égale ou supérieure à celle du placebo, et le taux d'arrêt pour effets indésirables était de 7,1% pour les patients traités par le célécoxib et de 6,1% pour les patients traités par le placebo.

Les effets indésirables suivants, comprenant des observations très rares et isolées, ont été rapportés au cours de la surveillance post-marketing chez plus de 5,3 millions de patients traités.

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

Infections

Fréquentes : sinusite, infections des voies respiratoires supérieures

Peu fréquentes : infections de l'appareil urinaire

Troubles sanguins et du système lymphatique

Peu fréquent : anémie

Rares : leucopénie, thrombocytopénie

Troubles métaboliques et nutritionnels

Peu fréquent : hyperkaliémie

Troubles psychiatriques

Fréquent : insomnie

Peu fréquents : anxiété, dépression, fatigue

Troubles du système nerveux

Fréquent : vertiges

Peu fréquents : vision floue, hypertonie, paresthésie

Rares : ataxie, altération du goût

Troubles auriculaires et du labyrinthe

Peu fréquents : acouphènes

Troubles cardiaques

Peu fréquent : palpitations

Troubles vasculaires

Peu fréquent : hypertension

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquents : pharyngite, rhinite

Peu fréquents : toux, dyspnée

Troubles gastro-intestinaux

Fréquents : douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie, flatulence

Peu fréquents : constipation, éructation, gastrite, stomatite, vomissements

Rares : ulcérations duodénale, gastrique et œsophagienne, dysphagie, perforation intestinale, œsophagite, méléna

Troubles hépato-biliaires

Peu fréquent : anomalie des fonctions hépatiques

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Fréquent : éruption

Peu fréquent : urticaire

Rares : alopecie, photosensibilité

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Peu fréquents : crampes des membres inférieurs

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

Fréquent : œdème périphérique / rétention liquidienne

Investigations

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

Au cours de la surveillance post-marketing, : céphalées, nausées et arthralgies ont été également rapportés, ainsi que les très rares cas suivants (< 1/10.000 incluant les cas isolés) :

Troubles sanguins et du système lymphatique : pancytopenie

Troubles du système immunitaire : réactions allergiques graves, choc anaphylactique

Troubles psychiatriques : confusion, hallucinations

Troubles du système nerveux : aggravation de l'épilepsie

Troubles auriculaires et du labyrinthe : baisse de l'audition

Troubles cardiaques : insuffisance cardiaque congestive, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde

Troubles vasculaires : vascularite

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchospasme

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

Troubles hépato-biliaires : hépatite, ictère

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

érythème polymorphe

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : myosite

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

ANTI-INFLAMMATOIRE NON STERODIEN

Code ATC : MO1AH01.

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

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

La différence d'activité 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. La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie.

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.

Plusieurs essais cliniques confirmant l'efficacité et la sécurité du célécoxib dans le traitement de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde ont été réalisés. Le célécoxib a été évalué pendant 12 semaines dans le traitement de l'inflammation et de la douleur de l'arthrose du genou et de la hanche chez environ 4200 patients lors d'essais contrôlés versus placebo et produits de référence. Il a également été évalué pendant 24 semaines dans le traitement de l'inflammation et de la douleur de la polyarthrite rhumatoïde chez environ 2100 patients lors d'essais contrôlés versus placebo et produits

de référence. Le célécoxib, à la dose journalière de 200 mg à 400 mg, a soulagé la douleur dans les 24 heures suivant l'administration. Cinq essais contrôlés randomisés en double aveugle, comprenant une endoscopie de la partie haute du tractus gastro-intestinal, ont été menés aux doses de 50 à 400 mg, 2 fois par jour, de célécoxib chez environ 4500 patients sans ulcération initiale. Lors d'études endoscopiques sur douze semaines versus naproxène (1000 mg par jour) et ibuprofène (2400 mg par jour), le célécoxib (100 à 800 mg par jour) était associé à un risque d'ulcères gastroduodénaux significativement moindre.

Les données obtenues en comparaison avec le diclofénac (150 mg par jour) manquaient de cohérence. Dans deux des études réalisées sur 12 semaines, le pourcentage de patients présentant une ulcération 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-intestinales), le célécoxib n'a pas été significativement différent de l'ibuprofène, ni du diclofénac individuellement. Il n'y avait pas non plus de différence statistiquement significative dans le groupe des AINS combinés en ce qui concerne les ulcères compliqués (risque relatif 0,77 ; IC à 95 % 0,41 – 1,46; valeurs basées sur toute la durée de l'étude). Au niveau du critère mixte ulcères compliqués et symptomatiques, l'incidence était significativement moindre dans le groupe 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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

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

Il n'a pas été trouvé de différences cliniquement significatives des paramètres pharmacocinétiques du 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.

5.3 Données de sécurité précliniques

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

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

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gélules à 100mg contenant du lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, povidone K30, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium.

Enveloppe de la gélule contenant : gélatine, dioxyde de titane (E171), encre contenant de l'indigo bleu (E132).

Gélules à 200mg contenant du lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, povidone K30, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium.

Enveloppe de la gélule contenant : gélatine, dioxyde de titane (E171), encre contenant de l'oxyde ferrique (E172).

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

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

Pas d'exigences particulières

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

A compléter nationalement

8. PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

A compléter nationalement

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

A compléter nationalement

10. DATE D'APPROBATION/REVISION

A compléter nationalement