

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**

État Membre	Détenteur de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de Fantaisie	Dosage	Forme Pharmaceutique	Voie d'administration
Autriche	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Autriche	CELEBREX	100 mg	Gélules	Voie orale
Autriche	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Autriche	CELEBREX	200 mg	Gélules	Voie orale
Autriche	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Autriche	SOLEXA	100 mg	Gélules	Voie orale
Autriche	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Autriche	SOLEXA	200 mg	Gélules	Voie orale
Belgique	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgique	CELEBREX	100 mg	Gélules	Voie orale
Belgique	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgique	CELEBREX	200 mg	Gélules	Voie orale
Belgique	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgique	SOLEXA	100 mg	Gélules	Voie orale

État Membre	Détenteur de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de Fantaisie	Dosage	Forme Pharmaceutique	Voie d'administration
Belgique	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgique	SOLEXA	200 mg	Gélules	Voie orale
Chypre	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosa Chypre	CELEBREX	100 mg	Gélules	Voie orale
Chypre	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosa Chypre	CELEBREX	200 mg	Gélules	Voie orale
République Tchèque	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Royaume-Uni	CELEBREX	100 mg	Gélules	Voie orale
République Tchèque	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Royaume-Uni	CELEBREX	200 mg	Gélules	Voie orale
Danemark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danemark	CELEBRA	100 mg	Gélules	Voie orale
Danemark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danemark	CELEBRA	200 mg	Gélules	Voie orale

État Membre	Détenteur de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de Fantaisie	Dosage	Forme Pharmaceutique	Voie d'administration
Danemark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danemark	SOLEXA	100 mg	Gélules	Voie orale
Danemark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danemark	SOLEXA	200 mg	Gélules	Voie orale
Estonie	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Estonie	CELEBREX	100 mg	Gélules	Voie orale
Estonie	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Estonie	CELEBREX	200 mg	Gélules	Voie orale
Finlande	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlande	CELEBRA	100 mg	Gélules	Voie orale
Finlande	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlande	CELEBRA	200 mg	Gélules	Voie orale
Finlande	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlande	SOLEXA	100 mg	Gélules	Voie orale
Finlande	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlande	SOLEXA	200 mg	Gélules	Voie orale
France	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 France	CELEBREX	100 mg	Gélules	Voie orale

État Membre	Détenteur de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de Fantaisie	Dosage	Forme Pharmaceutique	Voie d'administration
France	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14	CELEBREX	200 mg	Gélules	Voie orale
France	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14	SOLEXA	100 mg	Gélules	Voie orale
France	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14	SOLEXA	200 mg	Gélules	Voie orale
Allemagne	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe	CELEBRA	200 mg	Gélules	Voie orale
Allemagne	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe	CELEBRA	100 mg	Gélules	Voie orale
Allemagne	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe	CELEBREX	200 mg	Gélules	Voie orale
Allemagne	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe	CELEBREX	100 mg	Gélules	Voie orale
Grèce	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens	CELEBREX	100 mg	Gélules	Voie orale
Grèce	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens	CELEBREX	200 mg	Gélules	Voie orale

État Membre	Détenteur de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de Fantaisie	Dosage	Forme Pharmaceutique	Voie d'administration
Grèce	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Grèce	ACLAREX	100 mg	Gélules	Voie orale
Grèce	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Grèce	ACLAREX	200 mg	Gélules	Voie orale
Hongrie	Pfizer Kft. Alkotás utca 53. MOM Park "F" Épület H-1123 Budapest Hongrie	CELEBREX	200 mg	Gélules	Voie orale
Islande	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danemark	CELEBRA	100 mg	Gélules	Voie orale
Islande	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danemark	CELEBRA	200 mg	Gélules	Voie orale
Irlande	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irlande	CELEBREX	100 mg	Gélules	Voie orale
Irlande	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irlande	CELEBREX	200 mg	Gélules	Voie orale
Irlande	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irlande	SOLEXA	100 mg	Gélules	Voie orale
Irlande	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irlande	SOLEXA	200 mg	Gélules	Voie orale

État Membre	Détenteur de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de Fantaisie	Dosage	Forme Pharmaceutique	Voie d'administration
Italie	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italie	ARTILOG	100 mg	Gélules	Voie orale
Italie	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italie	ARTILOG	200 mg	Gélules	Voie orale
Italie	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italie	ARTRID	100 mg	Gélules	Voie orale
Italie	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italie	ARTRID	200 mg	Gélules	Voie orale
Italie	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Italie	SOLEXA	100 mg	Gélules	Voie orale
Italie	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Italie	SOLEXA	200 mg	Gélules	Voie orale
Italie	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italie	CELEBREX	100 mg	Gélules	Voie orale
Italie	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Italie	CELEBREX	200 mg	Gélules	Voie orale

État Membre	Détenteur de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de Fantaisie	Dosage	Forme Pharmaceutique	Voie d'administration
Lettonie	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Angleterre	CELEBREX	100 mg	Gélules	Voie orale
Lettonie	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Angleterre	CELEBREX	200 mg	Gélules	Voie orale
Lituanie	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Lituanie	CELEBREX	100 mg	Gélules	Voie orale
Lituanie	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Lituanie	CELEBREX	200 mg	Gélules	Voie orale
Luxembourg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgique	CELEBREX	100 mg	Gélules	Voie orale
Luxembourg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgique	CELEBREX	200 mg	Gélules	Voie orale
Luxembourg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgique	SOLEXA	100 mg	Gélules	Voie orale
Luxembourg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgique	SOLEXA	200 mg	Gélules	Voie orale

État Membre	Détenteur de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de Fantaisie	Dosage	Forme Pharmaceutique	Voie d'administration
Malte	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Grèce	CELEBREX	100 mg	Gélules	Voie orale
Malte	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Grèce	CELEBREX	200 mg	Gélules	Voie orale
Norvège	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norvège	CELEBRA	100 mg	Gélules	Voie orale
Norvège	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norvège	CELEBRA	200 mg	Gélules	Voie orale
Pologne	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Royaume-Uni	CELEBREX	100 mg	Gélules	Voie orale
Pologne	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Royaume-Uni	CELEBREX	200 mg	Gélules	Voie orale
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugal	CELEBREX	100mg	Gélules	Voie orale
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugal	CELEBREX	200mg	Gélules	Voie orale

État Membre	Détenteur de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de Fantaisie	Dosage	Forme Pharmaceutique	Voie d'administration
Portugal	Lab. Medinfar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugal	SOLEXA	100mg	Gélules	Voie orale
Portugal	Lab. Medinfar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugal	SOLEXA	200mg	Gélules	Voie orale
République Tchèque	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Royaume-Uni	CELEBREX	100 mg	Gélules	Voie orale
République Tchèque	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Royaume-Uni	CELEBREX	200 mg	Gélules	Voie orale
Slovénie	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luxembourg	CELEBREX	100 mg	Gélules	Voie orale
Slovénie	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luxembourg	CELEBREX	200 mg	Gélules	Voie orale
Espagne	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Espagne	CELEBREX	100 mg	Gélules	Voie orale

État Membre	Détenteur de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de Fantaisie	Dosage	Forme Pharmaceutique	Voie d'administration
Espagne	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid	ARTILOG	100 mg	Gélules	Voie orale
Espagne	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid	CELEBREX	200 mg	Gélules	Voie orale
Espagne	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid	ARTILOG	200 mg	Gélules	Voie orale
Suède	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby	CELEBRA	100 mg	Gélules	Voie orale
Suède	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby	CELEBRA	200 mg	Gélules	Voie orale
Suède	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby	SOLEXA	100 mg	Gélules	Voie orale
Suède	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby	SOLEXA	200 mg	Gélules	Voie orale

État Membre	Détenteur de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de Fantaisie	Dosage	Forme Pharmaceutique	Voie d'administration
Suède	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Suède	CELORA	100 mg	Gélules	Voie orale
Suède	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Suède	CELORA	200 mg	Gélules	Voie orale
Suède	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Suède	ACLARIX	100 mg	Gélules	Voie orale
Suède	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Suède	ACLARIX	200 mg	Gélules	Voie orale
Pays-Bas	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Pays-Bas	CELEBREX	100 mg	Gélules	Voie orale
Pays-Bas	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Pays-Bas	CELEBREX	200 mg	Gélules	Voie orale
Pays-Bas	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Pays-Bas	SOLEXA	100 mg	Gélules	Voie orale
Pays-Bas	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Pays-Bas	SOLEXA	200 mg	Gélules	Voie orale

État Membre	Détenteur de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de Fantaisie	Dosage	Forme Pharmaceutique	Voie d'administration
Royaume-Uni	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ	CELEBREX	100 mg	Gélules	Voie orale
Royaume-Uni	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ	CELEBREX	200 mg	Gélules	Voie orale
Royaume-Uni	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ	SOLEXA	100 mg	Gélules	Voie orale
Royaume-Uni	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ	SOLEXA	200 mg	Gélules	Voie orale

ANNEXE II

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

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES EN VUE DE LA MODIFICATION DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

En septembre 2004, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché du rofécoxib (un inhibiteur sélectif de la COX-2) a informé l'EMEA que de nouvelles données sur le rofécoxib issues de l'essai clinique APPROVe avaient révélé un risque d'événements cardiovasculaires thrombotiques. Ces données ont conduit au retrait mondial de Vioxx (rofécoxib) du marché le 30 septembre 2004 par le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et ont soulevé des questions quant à la sécurité cardiovasculaire des autres inhibiteurs de la COX-2.

A la suite des discussions menées par le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) en octobre 2004 en séance plénière, la Commission européenne a recommandé que ce problème de santé publique, sous tous ses aspects de sécurité cardiovasculaire, y compris les événements thrombotiques et les événements cardiorénaux, fasse l'objet de saisines communautaires conformément à l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée pour les produits autorisés par une procédure décentralisée contenant du célecoxib, de l'étoricoxib et du lumiracoxib, et fasse l'objet d'une procédure d'examen conformément à l'article 18 du règlement du Conseil (CEE) n° 2309/93 , tel que modifié pour les produits autorisés par une procédure centralisée contenant du célecoxib (Onsenal), du parécoxib (Dynastat/Rayzon) et du valdécoxib (Bextra/Valdyn), procédures qui ont débuté en novembre 2004.

Pendant la réunion du CHMP de février 2005, des discussions sur la sécurité cardiovasculaire ont été engagées. Le CHMP a convenu de la nécessité d'adopter une mesure de restriction urgente pour des raisons de sécurité (*Urgent Safety Restriction, USR*) sur la sécurité cardiovasculaire afin d'introduire de nouvelles contre-indications et de renforcer les mises en garde et les informations sur les effets indésirables dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. Cette USR a été initiée le 16 février 2005, et finalisée le 17 février 2005.

Le 7 avril 2005, la FDA (*Food and Drug Administration*) et l'EMEA ont demandé à Pfizer de retirer volontairement Bextra (valdécoxib) du marché, et Pfizer a accepté de suspendre les ventes et la commercialisation de Bextra dans le monde entier, dans l'attente de nouvelles discussions sur le rapport bénéfice/risque défavorable fondé sur des données concernant des réactions cutanées graves.

Le 20 avril 2005, Pfizer a présenté au cours d'une audition des données relatives à des réactions cutanées graves associées au valdécoxib.

A la suite d'une demande de la Commission européenne, le cadre de l'examen en cours de cette classe a été élargi afin d'y inclure, outre les aspects concernant la sécurité cardiovasculaire, l'évaluation des réactions cutanées graves.

Entre novembre 2004 et juin 2005, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché a fourni des explications orales au CHMP sur les aspects de sécurité cardiovasculaire et cutanée concernant le célecoxib les 18 janvier, 15 février et 25 mai 2005.

Le 23 juin 2005, le CHMP a conclu que:

- A la suite de l'évaluation :
 - des nouvelles données fournies sur le rofécoxib par l'étude clinique APPROVe, qui ont révélé un risque d'événements cardiovasculaires thrombotiques,
 - des données sur le célecoxib présentées dans l'étude APC, qui ont suggéré une augmentation des risques d'événements cardiovasculaires graves liée à la dose,
 - des données sur le valdécoxib et le parécoxib présentées dans les études CABG (*Coronary Artery Bypass Graft*, pontage aortocoronaire) et CABG II, qui ont mis en évidence un taux plus élevé d'événements cardiovasculaires thrombo-emboliques graves dans le groupe traité par parécoxib/valdécoxib par rapport au groupe de patients recevant le placebo,
 - des données sur l'étoricoxib issues de l'étude EDGE et d'analyses groupées portant sur

plusieurs autres essais cliniques, qui ont suggéré un risque thrombotique plus élevé qu'avec le naproxène,

- des données sur le lumiracoxib issues de l'étude Target, qui ont suggéré une légère augmentation des événements thrombotiques (en particulier de l'infarctus du myocarde) par rapport au naproxène,

toutes les données disponibles montrent un risque accru d'événements indésirables cardiovasculaires pour la classe des inhibiteurs de la COX-2, et le CHMP a convenu qu'il existe une relation entre la durée du traitement et la dose administrée, et la probabilité de présenter une réaction cardiovasculaire.

- A la suite de l'évaluation des données sur les réactions cutanées graves, le célecoxib a été associé à la survenue très rare de réactions cutanées graves, mise en évidence dans les essais cliniques et au cours de la surveillance après commercialisation, ces analyses ayant révélé plusieurs facteurs de risque de survenue de ces réactions cutanées graves avec le célecoxib.

Le CHMP a confirmé les modifications déjà apportées aux informations sur le produit par la variation de type II adoptée en mai 2005 à la suite de l'USR de février et a demandé des modifications supplémentaires.

Les modifications apportées aux informations sur le produit concernant la sécurité cardiovasculaire peuvent être résumées comme suit:

- ajout d'une mention selon laquelle la décision de prescrire un inhibiteur sélectif de la COX-2 doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient.
- Dans la section posologie, il est recommandé d'utiliser la dose minimale efficace pendant la période la plus courte possible et de réévaluer fréquemment la nécessité de soulager la douleur.
- ajout des contre-indications: *cardiopathie ischémique avérée et/ou antécédent d'accident vasculaire cérébral et artériopathies périphériques*.
- ajout d'une information brève sur les conclusions cardiovasculaires de PréSAP (efficacité et sécurité du célecoxib (SC-58635) dans la prévention des polypes adénomateux colorectaux sporadiques) et d'APC (prévention des adénomes colorectaux sporadiques avec célecoxib), afin d'inclure un texte plus strict concernant les groupes à risque cardiovasculaire,
- ajout d'une mise en garde pour les patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiaque, notamment hypertension, hyperlipidémie (taux élevés de cholestérol), diabète et tabagisme.
- ajout d'une mise en garde pour les prescripteurs afin qu'ils envisagent l'arrêt du traitement si, au cours de celui-ci, il existe une quelconque détérioration fonctionnelle des organes décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit.
- ajout d'une mise en garde pour les prescripteurs afin qu'ils fassent preuve de prudence lors de la prescription des AINS, dont le célecoxib, en association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II.

Les modifications apportées aux informations sur le produit concernant les SCARs (*Serious Cutaneous Adverse Reactions* – réactions indésirables cutanées graves) peuvent être résumées comme suit:

- ajout d'une mise en garde spécifiant que l'apparition des réactions cutanées se situe dans la majorité des cas au cours du premier mois du traitement.
- ajout d'une mise en garde pour les patients présentant des antécédents d'allergie médicamenteuse.
- renforcement de la mise en garde soulignant que des réactions cutanées graves d'issue fatale se sont maintenant produites avec le célecoxib.
- ajout d'une description plus détaillée des premiers signes de réaction cutanée entraînant l'arrêt du traitement.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Par conséquent, le CHMP

- est d'avis que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du célecoxib dans les indications approuvées reste favorable et que les Autorisations de Mise sur le Marché doivent être maintenues conformément aux Résumés des Caractéristiques du Produit révisés (ci-joints en Annexe III de l'avis du CHMP),
- a conclu que la sécurité cardiovasculaire et les réactions cutanées graves doivent être surveillées et évaluées avec soin et de façon continue,
- a recommandé d'initier une étude à long terme afin d'examiner la sécurité d'emploi du célecoxib par rapport aux AINS non sélectifs,
- a recommandé des mesures de suivi afin d'examiner plus avant la sécurité d'emploi du célecoxib.

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Note: Ce Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est celui annexé à la décision de la Commission relative à la saisine communautaire conformément à l'article 31 des médicaments contenant la célecoxib. Ce texte doit être considéré comme valide au moment de la décision de la Commission.

Après la décision de la Commission, ce RCP fera, si nécessaire, l'objet de mises à jour par les autorités compétentes de l'état-membre. Par conséquent, ce RCP peut ne pas correspondre à la version actuelle.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

{Nom de fantaisie, voir Annexe I} 100 mg, gélule
{Nom de fantaisie, voir Annexe I } 200 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 100 mg ou 200 mg de célecoxib

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

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Gélules blanches et opaques présentant deux bandes bleues indiquant respectivement 7767 et 100 (Nom de fantaisie 100 mg).

Gélules blanches et opaques présentant deux bandes dorées indiquant respectivement 7767 et 200 (Nom de fantaisie 200 mg).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires du célecoxib avec la dose et 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 Contre-indications, 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi, 4.8 Effets indésirables et 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

Arthrose

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

Polyarthrite rhumatoïde

La dose initiale journalière recommandée est de 200 mg répartie en 2 prises. Si nécessaire, la dose peut être augmentée ultérieurement à 200 mg deux fois par jour. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique après 2 semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

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

{Nom de fantaisie} peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Sujet âgé (> 65 ans)

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

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

Enfants

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

4.3 Contre-indications

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

Hypersensibilité connue aux sulfamides.

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

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

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

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

Insuffisance hépatique sévère (albumine sérique < 25 g/l ou score de Child-Pugh ≥ 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 particulières d'emploi

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

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

Il existe une majoration du risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (ulcération gastro-intestinale ou autres complications gastro-intestinales) lorsque le célecoxib 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 Propriétés pharmacodynamiques).

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

En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires du célecoxib avec la dose et la durée du 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 4.2 Posologie et mode d'administration, 4.3 Contre-indications, 4.8 Effets indésirables et 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

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

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

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

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

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

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

Le célecoxib 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 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

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

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 célecoxib (voir rubrique 4.8 Effets indésirables). Le risque de survenue de ces effets semble être le plus élevé en début de traitement, l'apparition de ces effets se situant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. De graves réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie et œdème de Quincke) ont été rapportées chez les patients recevant du célecoxib (voir rubrique 4.8 Effets indésirables). 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 Contre indications). Le célecoxib doit être arrêté dès les premiers signes de rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Le célecoxib 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 célecoxib avec la warfarine ou d'autres anticoagulants oraux (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Les gélules de {Nom de fantaisie} 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 anti-coagulante devra être contrôlée chez les patients prenant de la warfarine ou des produits similaires, particulièrement dans les premiers jours qui suivront l'initiation ou la modification de la posologie de célecoxib car ces patients ont un risque augmenté de complications hémorragiques. 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 célecoxib et de la warfarine.

Les AINS peuvent réduire les effets des médicaments diurétiques et anti-hypertenseurs. Comme pour les AINS, le risque d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, peut être augmenté chez certains patients ayant une fonction rénale altérée (par exemple : patients déshydratés ou patients âgés) lors de l'association des IEC ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II avec les AINS, y compris le célecoxib. Par conséquent, cette association devra être administrée avec prudence, en particulier chez les sujets âgés. Les patients devront être correctement hydratés et la fonction rénale devra être surveillée après l'instauration du traitement concomitant, puis de façon périodique. Une augmentation de la néphrotoxicité de la ciclosporine et du tacrolimus ayant été évoquée en cas d'administration conjointe des AINS avec la ciclosporine ou le tacrolimus, la fonction rénale devra être surveillée en cas d'association du célecoxib avec l'un de ces médicaments.

Le célecoxib 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 célecoxib seul. (voir rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

Interactions pharmacocinétiques

Effets du célecoxib sur les autres médicaments

Le célecoxib est un inhibiteur du cytochrome CYP2D6. Lors du traitement par le célecoxib, les concentrations plasmatiques du dextrométhorphane, 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 célecoxib. 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 célecoxib ou augmentée lors de l'arrêt du traitement par le célecoxib.

Des études *in vitro* ont montré que le célecoxib 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 célecoxib n'a pas eu d'effets cliniquement significatifs sur les paramètres pharmacocinétiques de contraceptifs oraux (1 mg noréthistérone/ 35 µg éthinylestradiol). Le célecoxib 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 célecoxib 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 célecoxib et 450 mg, deux fois par jour, de lithium a entraîné une augmentation moyenne de 16% du Cmax 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 célecoxib.

Effet des autres médicaments sur le célecoxib

Le célecoxib 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 célecoxib et de 200 mg, une fois par jour, de fluconazole, inhibiteur puissant du CYP2C9, a résulté en une augmentation moyenne du Cmax de 60% et de l'ASC de 130% du célecoxib. 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 célecoxib.

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

4.6 Grossesse et Allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques concernant des grossesses exposées au célecoxib. 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 Contre indications et 5.3 Données de sécurité préclinique).

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 célecoxib peut entraîner une inertie utérine et une fermeture prématurée du canal artériel lors du dernier trimestre de la grossesse. Le célecoxib est contre-indiqué au cours de la grossesse et chez les femmes pouvant devenir enceintes (voir rubriques 4.3 Contre indications et 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). En cas de découverte d'une grossesse au cours du traitement, le célecoxib devra être arrêté.

Allaitement

Il n'existe aucune étude sur le passage du célecoxib dans le lait maternel humain. Le célecoxib est excrété dans le lait des rates à des concentrations similaires à celles retrouvées dans le plasma. Les patientes sous célecoxib 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 célecoxib, devront s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Environ 7400 patients ont été traités par le célecoxib 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 célecoxib 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 célecoxib et de 6,1% pour les patients traités par le placebo.

D'autres événements rapportés au cours de la surveillance après commercialisation chez plus de 70 millions de patients traités incluent céphalées, nausées et arthralgies, ainsi que les événements très rares, indiqués en italique dans la liste ci-dessous.

[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 et infestations

Fréquentes : sinusite, infections des voies respiratoires supérieures

Peu fréquentes : infections de l'appareil urinaire

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : anémie

Rares : leucopénie, thrombocytopénie

Très rare : *pancytopenie*

Affections du système immunitaire

Très rare : réactions allergiques graves, choc anaphylactique

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : hyperkaliémie

Affections psychiatriques

Fréquent : insomnie

Peu fréquent : anxiété, dépression, fatigue

Très rare : *confusion, hallucinations*

Affections du système nerveux

Fréquent : vertiges

Peu fréquents : vision floue, hypertonie, paresthésie

Rares : ataxie, altération du goût

Très rare : *aggravation de l'épilepsie, méningite aseptique, agueusie, anosmie*

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquents : acouphènes

Très rare : *baisse de l'audition*

Affections cardiaques

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

Affections vasculaires

Peu fréquent : hypertension, aggravation de l'hypertension,

Rare : accident ischémique cérébral*

Très rare : *vascularite*

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquents : pharyngite, rhinite

Peu fréquents : toux, dyspnée

Très rare : *bronchospasme*

Affections gastro-intestinales

Fréquents: douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie, flatulence

Peu fréquents : constipation, éructation, gastrite, stomatite, vomissements, aggravation de l'inflammation gastro-intestinale

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

Très rare : *hémorragie gastro-intestinale, pancréatite aiguë, colite/colite aggravée*

Affections hépato-biliaires

Peu fréquent : anomalie des fonctions hépatiques

Très rare : *hépatite, ictere, insuffisance hépatique*

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : éruption

Peu fréquent : urticaire

Rares : alopecie, photosensibilité

Très rare : *œdème de Quincke, dermatite exfoliative, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)*

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquents : crampes des membres inférieurs

Très rare : *myosite*

Affections du rein et des voies urinaires

Très rare : *insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle*

Affections des organes de reproduction et des seins

Très rare : *troubles menstruels non spécifiés*

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : œdème périphérique / rétention liquidiennne

Investigations

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

* Dans une analyse rassemblant les résultats de 20 essais contrôlés contre placebo dans le traitement de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde de durées de plus de 2 semaines à un an, le surcroît d'infarctus du myocarde par rapport au placebo chez les patients traités par célecoxib 200 ou 400 mg par jour était de 0,7 évènements pour 1000 patients (incidence rare) et il n'y a pas eu de surcroît d'accident vasculaire cérébral.

Dans les données préliminaires de 2 essais chez des patients présentant des polypes colorectaux traités par célecoxib à la dose de 400 mg par jour (voir rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques), le surcroît d'infarctus du myocarde par rapport au placebo sur 3 ans était de 7 évènements pour 1000 patients (incidence peu fréquente). Dans les mêmes essais, le surcroît d'accidents ischémiques cérébraux clairement identifiés à la dose de 400 mg par jour (n'incluant pas les évènements hémorragiques ou d'étiologie inconnue) était de 0,5 évènements pour 1000 patients sur 3 ans (incidence rare). Pour la totalité des accidents vasculaires cérébraux, il n'y a pas eu d'augmentation du taux de ces événements avec le célecoxib comparativement au placebo.

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 STEROIDIEN

Code ATC : MO1AH01.

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

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

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

Le célecoxib 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 Tx B2 a été observé après des doses élevées de célecoxib. Cependant, chez des sujets sains et dans des études à faible effectif, à doses multiples avec 600 mg deux fois par jour (équivalent au triple de la plus forte posologie recommandée), le célecoxib 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 célecoxib dans le traitement de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde ont été réalisés. Le célecoxib 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 célecoxib, 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 célecoxib 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 célecoxib (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 célecoxib 200 mg deux fois par jour et sous célecoxib 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 célecoxib 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 (\leq 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 célecoxib n'a pas été significativement différent de l'ibuprofène, ni du diclofénac individuellement. Il n'y avait pas non plus de différence statistiquement significative dans le groupe des AINS combinés en ce qui concerne les ulcères compliqués (risque relatif 0,77 ; IC à 95 % 0,41 – 1,46; valeurs basées sur toute la durée de l'étude). Au niveau du critère mixte ulcères compliqués et symptomatiques, l'incidence était significativement moindre dans le groupe célecoxib comparé au groupe AINS (risque relatif 0,66 ; IC à 95 % 0,45 – 0,97), mais pas entre le célecoxib et le diclofénac. Les patients prenant simultanément du célecoxib et de faibles doses d'acide acétylsalicylique ont présenté des taux 4 fois supérieurs d'ulcères compliqués par rapport à ceux sous célecoxib seul. L'incidence des baisses cliniquement significatives de l'hémoglobine ($>$ 2 g/dl), confirmées par des dosages répétés, était significativement moindre chez les patients recevant le célecoxib par rapport au groupe AINS (risque relatif 0,29 ; IC à 95 % 0,17 – 0,48). L'incidence significativement moindre de cet événement sous célecoxib était maintenue avec ou sans prise d'acide acétylsalicylique.

Essais cliniques en cours : Des informations préliminaires de tolérance issues de 3 essais au long cours évaluant le célecoxib chez des patients souffrant de polyposé adénomateuse sporadique ou prédisposés à développer la maladie d'Alzheimer sont disponibles. Dans l'un de ces 3 essais, dénommé APC (Prevention of Sporadic Colorectal Adenomas with Celecoxib), une augmentation dose-dépendante des évènements cardiovasculaires (principalement infarctus du myocarde, IDM) a été observée aux doses de 200 mg 2 fois par jour et 400 mg 2 fois par jour, comparativement au placebo.

L'augmentation du risque est apparu après environ 1 an de traitement. Le risque relatif (RR) de décès d'origine cardiovasculaire, d'IDM ou d'accident vasculaire cérébral (critère composite) était respectivement pour la dose la plus forte et la plus faible de célecoxib de 3,4 (IC à 95% 1,4-8,5) et de 2,5 (IC à 95% 1,0-6,4) comparativement au placebo. Le risque absolu pour le critère composite était de 3,0% pour la plus forte dose de célecoxib, de 2,2% pour la plus faible dose de célecoxib et de 0,9% pour le placebo. Les résultats préliminaires des 2 autres essais cliniques au long cours n'ont pas montré d'augmentation significative du risque cardiovasculaire avec le célecoxib 200 mg 2 fois par jour et 400 mg 1 fois par jour, comparativement au placebo. Cette information sera mise à jour dès que les résultats complets seront disponibles.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

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

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

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

Comparés aux sujets avec une fonction hépatique normale, les patients avec une insuffisance hépatique légère présentaient une augmentation moyenne de 53% de la Cmax et de 26% de l'ASC pour le célecoxib. 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 célecoxib est contre-indiqué chez ce type de patients.

Il y a peu de données sur l'utilisation du célecoxib dans l'insuffisance rénale. La pharmacocinétique du célecoxib 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 célecoxib pendant les phases précoce 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 célecoxib 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 surréaliennes a été observée à des doses élevées chez le rat mâle.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gélules à 100 mg 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 (E 132).

Gélules à 200 mg 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 transparent ou opaque /Aluminium) de 2, 5, 6, 10, 20, 30, 40, 50, 50 (1x50 doses unitaires), 60, 100 (10x10), 100 (1x100 doses unitaires), 300 (10x30) et 500 (10x50) gélules.

Plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium) de 2, 5, 6, 10, 20, 30, 40, 50, 50, 50 (1x50 doses unitaires), 60, 100 (10x10), 100 (1x100 doses unitaires), 300 (10x30) et 500 (10x50) gélules.
Toutes les tailles de conditionnement peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières

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

A compléter nationalement

8. PRESENTATONS 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

ANNEXE IV

CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mesures de suivi par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Faisant suite à la demande du CHMP, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a accepté d'exécuter les mesures de suivi énumérées ci-dessous :

Domaine	Description
Aspects cliniques 1	Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à réaliser une étude CV globale en vue de confirmer la sécurité CV long terme du célecoxib. En outre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à poursuivre le dialogue avec l'EMEA/le CHMP en ce qui concerne la méthodologie de l'étude.
Aspects cliniques 2	Soumettre une analyse des rapports spontanés concernant toutes les réactions cutanées graves à partir de l'analyse de la base de données RegiSCAR et discuter des résultats avec le rapporteur après soumission.
Aspects cliniques 3	Fournir l'intégralité des rapports d'étude finaux concernant les essais à long terme APC/PreSAP/ADAPT, lorsqu'ils seront disponibles. Lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne dispose pas de rapports complets, il accepte de fournir des publications/manuscrits au lieu des rapport(s) d'étude.
Aspects cliniques 4	Continuer d'établir un rapport sur l'ensemble des fréquences des effets indésirables (EI) basé sur le profil de réaction indésirable émanant des études contrôlées par placebo, en particulier les études à long terme, ainsi que d'autres expériences post marketing, et modifier le RCP en conformité avec les rapports et procédures standards de pharmacovigilance (PSUR, modification de type II dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle).
Aspects cliniques 5	Fournir toutes les études épidémiologiques en cours conformément aux mises à jour sur les activités post-marketing en cours (par exemple, dans le cadre de PSUR pour Celebrex). Continuer à mettre à disposition les nouvelles données cliniques et épidémiologiques par le biais de publications et, le cas échéant, lors de congrès scientifiques. Les rapports d'études finaux devront être diffusés aux agences dès qu'ils seront disponibles.