

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-CELECOXIB

(célecoxib)

Capsules dosées à 100 mg et à 200 mg

Code ATC : M01AH01

Anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de révision :
Le 14 août 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 207543

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	18
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	30
SURDOSAGE	32
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	33
STABILITÉ ET CONSERVATION	36
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	36
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	37
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	37
ESSAIS CLINIQUES	38
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	48
TOXICOLOGIE	49
RÉFÉRENCES	54
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	58

PrTEVA-CELECOXIB

(célécoxib)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques / teneurs	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Capsules dosées à 100 mg et à 200 mg	Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir <i>FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</i> .

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-CELECOXIB (célécoxib) est indiqué pour soulager les symptômes associés à :

- l'arthrose;
- la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte;
- la spondylarthrite ankylosante.

TEVA-CELECOXIB (célécoxib) est également indiqué chez l'adulte pour soulager à court terme (≤ 7 jours) la douleur aiguë modérée ou grave causée par :

- les traumatismes des tissus mous et les traumatismes musculosquelettiques, y compris les entorses;
- la chirurgie orthopédique;
- une extraction dentaire.

Le célécoxib, particulièrement à des doses supérieures à 200 mg/jour, est associé à un risque accru de complications cardiovasculaires graves (comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou des accidents thrombotiques qui peuvent être mortels). Il ne faut PAS utiliser TEVA-CELECOXIB à des doses supérieures à 200 mg/jour en présence d'une cardiopathie ischémique, d'une maladie vasculaire cérébrale, d'une insuffisance cardiaque (classes II à IV de la NYHA) ou de facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. Chez les patients présentant une vulnérabilité accrue aux effets indésirables cardiovasculaires, d'autres stratégies de prise en charge QUI EXCLUENT l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), en particulier le célécoxib, le diclofénac et l'ibuprofène, devraient être envisagées en première intention (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Chez les patients présentant un risque accru de complications gastro-intestinales, d'autres stratégies de prise en charge QUI EXCLUENT l'utilisation des anti-inflammatoires non

stéroïdiens (AINS), y compris le célécoxib, devraient être envisagées en première intention (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

TEVA-CELECOXIB ne doit être utilisé qu'à la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible afin de réduire au minimum le risque potentiel d'effets indésirables cardiovasculaires ou digestifs (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

TEVA-CELECOXIB est un AINS et n'a par conséquent PAS D'EFFET sur la maladie ni sur son évolution.

TEVA-CELECOXIB, en tant qu'AINS, n'a pour effet que de soulager les symptômes et de réduire l'inflammation tant que le patient continue de le prendre.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Les données d'essais cliniques et de pharmacovigilance portent à croire que l'utilisation chez les sujets âgés est associée à des différences sur le plan de l'innocuité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées**).

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité du célécoxib n'ont pas été établies chez cette population (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-CELECOXIB (célécoxib) est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- le contexte périopératoire d'un pontage aortocoronarien. Bien que TEVA-CELECOXIB N'AIT PAS FAIT l'objet d'études chez des patients ayant subi une telle intervention, l'emploi d'un autre AINS du groupe des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 étudié dans ce contexte s'est traduit par une augmentation de la fréquence de complications cardiovasculaires ou thromboemboliques, d'infections profondes de la plaie chirurgicale et de complications touchant la plaie sternale (voir **ESSAIS CLINIQUES, Innocuité cardiovasculaire**);
- le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (prolongation de l'accouchement);
- les femmes qui allaitent en raison du risque d'effets indésirables graves auquel le nourrisson est exposé;
- la présence d'une insuffisance cardiaque grave non maîtrisée;
- des antécédents d'hypersensibilité au célécoxib ou à l'un des excipients du produit;
- des antécédents de réactions de type allergique aux sulfamides;
- des antécédents de crise d'asthme, d'urticaire ou de réactions de type allergique après la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre anti-inflammatoire non stéroïdien (c.-à-d. la survenue d'un syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS — rhinosinusite, urticaire ou œdème angioneurotique, polypose nasale, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez des sujets qui présentaient les

problèmes médicaux mentionnés ci-dessus. Les personnes correspondant à ce profil sont exposées à un risque de réaction grave même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction indésirable. On doit aussi tenir compte du risque de réaction croisée entre différents AINS (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité, Réactions anaphylactoïdes**);

- la présence d'un ulcère gastrique, duodéal ou gastroduodéal en poussée évolutive ou d'hémorragie gastro-intestinale évolutive;
- la présence d'une hémorragie vasculaire cérébrale;
- la présence d'une maladie intestinale inflammatoire;
- la présence d'une dysfonction hépatique grave ou d'une hépatopathie évolutive;
- la présence d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/sec) ou d'une néphropathie qui s'aggrave (la surveillance s'impose chez les sujets qui présentent une atteinte rénale de gravité moindre en raison du risque de détérioration de leur fonction rénale lorsqu'ils prennent des AINS) (voir **MISES EN GARDE PRÉCAUTIONS, Fonction rénale**);
- une hyperkaliémie avérée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydro-électrolytique**);
- les personnes de moins de 18 ans, l'innocuité et l'efficacité de TEVA-CELECOXIB n'ayant pas été établies dans ce groupe d'âge.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Risque de manifestation cardiovasculaire indésirable : cardiopathie ischémique, maladie vasculaire cérébrale, insuffisance cardiaque (classes II à IV de la NYHA) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire et ESSAIS CLINIQUES, Innocuité cardiovasculaire).

TEVA-CELECOXIB (célécoxib) est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Le célécoxib, particulièrement à des doses supérieures à 200 mg/jour, est associé à une fréquence accrue d'accidents thrombotiques cardiovasculaires graves (comme un infarctus du myocarde et un accident vasculaire cérébral) qui peuvent être mortels. Ce risque accru est comparable à celui observé avec l'emploi de fortes doses de diclofénac (≥ 150 mg/jour) ou d'ibuprofène (≥ 2400 mg/jour). Il ne faut PAS utiliser TEVA-CELECOXIB à des doses supérieures à 200 mg/jour en présence d'une cardiopathie ischémique (comprenant, SANS s'y limiter : infarctus aigu du myocarde, antécédents d'infarctus du myocarde et/ou angine de poitrine), d'une maladie vasculaire cérébrale (comprenant, SANS s'y limiter : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire et/ou cécité monoculaire transitoire), d'insuffisance cardiaque (classes II à IV de la NYHA) et/ou de facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.

Le risque d'accidents thrombotiques cardiovasculaires pourrait augmenter en début de traitement et s'intensifier avec la poursuite du traitement. Les patients atteints de maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaire peuvent être

exposés à un risque accru (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire). Pour réduire au minimum le risque de manifestation cardiovasculaire indésirable, on recommande de prescrire la dose efficace la plus faible pour la période de traitement la plus courte possible. Chez les patients qui présentent un risque élevé de manifestation cardiovasculaire indésirable, d'autres stratégies de prise en charge QUI EXCLUENT les AINS, en particulier le célécoxib, le diclofénac et l'ibuprofène, doivent être envisagées en première intention.

D'après les résultats d'une méta-analyse d'essais à répartition aléatoire ayant comparé différents AINS, le célécoxib est associé à un risque cardiovasculaire plus important que celui observé avec un placebo. Les résultats d'études d'observation menées auprès de vastes populations corroborent aussi cette observation.

Comme les autres AINS, TEVA-CELECOXIB peut favoriser une rétention sodique proportionnelle à la dose faisant intervenir un mécanisme rénal, ce qui peut provoquer l'élévation de la tension artérielle et/ou l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque (voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydro-électrolytique).

Risque de manifestations gastro-intestinales indésirables (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif).

Comme les autres AINS, TEVA-CELECOXIB est associé à une fréquence accrue de manifestations gastro-intestinales indésirables (telles les ulcérations, les perforations et les obstructions gastroduodénales et les hémorragies gastro-intestinales).

Risque durant la grossesse : Il faut prescrire TEVA-CELECOXIB avec prudence durant les premier et deuxième trimestres de la grossesse. L'emploi de TEVA-CELECOXIB est CONTRE-INDIQUÉ au cours du troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (prolongation de l'accouchement) (voir CONTRE-INDICATIONS).

Généralités

Les patients fragiles ou affaiblis peuvent moins bien tolérer les effets indésirables; par conséquent, une attention particulière devrait être apportée au traitement de cette population. **Pour réduire au minimum le risque potentiel de manifestations indésirables, la dose efficace la plus faible devrait être utilisée pendant la durée de traitement la plus courte possible.** Comme avec les autres AINS, la prudence est recommandée dans le traitement des patients âgés, qui sont plus sujets à l'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque. Chez les patients à risque élevé, d'autres schémas de traitement ne comportant pas d'AINS devraient être envisagés.

TEVA-CELECOXIB N'EST PAS recommandé en association avec d'autres AINS, à l'exception de l'AAS à faible dose en prophylaxie cardiovasculaire, en raison de l'absence d'effet synergique bénéfique démontré résultant d'une telle association et du risque additionnel de manifestations indésirables que celle-ci comporte (voir INTERACTIONS

MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, L'acide acétylsalicylique [AAS] et les autres AINS).

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir TOXICOLOGIE, Cancérogenèse et Mutagenèse.

Système cardiovasculaire

TEVA-CELECOXIB est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). TEVA-CELECOXIB, particulièrement à des doses supérieures à 200 mg/jour, est associé à un risque accru d'accidents thrombotiques cardiovasculaires graves (comme un infarctus du myocarde et un accident vasculaire cérébral) qui peuvent être mortels. Ce risque accru est comparable à celui observé avec l'emploi de fortes doses de diclofénac (≥ 150 mg/jour) ou d'ibuprofène (≥ 2400 mg/jour). Certaines études d'observation ont révélé que le risque d'accidents thrombotiques cardiovasculaires commençait à augmenter dès les premières semaines de traitement. Ce risque augmentait avec la durée du traitement par un AINS.

L'augmentation relative du risque d'accidents thrombotiques cardiovasculaires graves au cours du traitement par un AINS semble comparable chez les patients qui présentent une maladie cardiovasculaire ou des facteurs de risque cardiovasculaire et chez ceux qui n'en présentent pas. Cependant, chez ceux qui présentaient une maladie cardiovasculaire ou des facteurs de risque cardiovasculaire durant le traitement, le risque absolu d'accidents thrombotiques cardiovasculaires graves était plus élevé, compte tenu de leur taux initial plus élevé.

Selon les résultats de certaines méta-analyses d'essais cliniques à répartition aléatoire et d'études épidémiologiques, l'administration de doses supérieures à 200 mg/jour serait associée à une augmentation du risque cardiovasculaire chez ces patients. Il ne faut PAS utiliser TEVA-CELECOXIB à des doses supérieures à 200 mg/jour en présence de cardiopathie ischémique, de maladie vasculaire cérébrale, d'insuffisance cardiaque (classes II à IV de la NYHA) ou de facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (p. ex. hypertension, hyperlipidémie, diabète et tabagisme) (voir ESSAIS CLINIQUES, Innocuité cardiovasculaire – Méta-analyse des études sur le traitement chronique).

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit TEVA-CELECOXIB à des patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie vasculaire cérébrale ou de néphropathie, tels que ceux qui sont mentionnés ci-après (liste NON exhaustive) :

- Hypertension;
- Dyslipidémie / hyperlipidémie;
- Diabète;
- Insuffisance cardiaque congestive (classe I de la NYHA);
- Coronaropathie (athérosclérose);
- Artériopathie périphérique;
- Tabagisme;

- **Clairance de la créatinine < 60 mL/min ou 1 mL/sec;**
- **Infarctus aigu du myocarde, antécédents d'infarctus du myocarde et/ou angine;**
- **Accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire et/ou cécité monoculaire transitoire.**

L'emploi d'un AINS tel que le célécoxib peut provoquer de l'hypertension ou aggraver une hypertension préexistante, ce qui peut, dans un cas comme dans l'autre, augmenter le risque cardiovasculaire tel qu'il est décrit ci-dessus. Par conséquent, on doit mesurer régulièrement la tension artérielle des patients. Il faut envisager de mettre fin au traitement par TEVA-CELECOXIB si celui-ci entraîne l'apparition ou l'aggravation d'une hypertension.

Comme les autres AINS, TEVA-CELECOXIB peut provoquer de la rétention hydrique et de l'œdème, et pourrait exacerber l'insuffisance cardiaque par le jeu d'un mécanisme rénal (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydro-électrolytique**).

Chez les patients qui présentent un risque élevé de manifestation indésirable cardiovasculaire, d'autres stratégies de prise en charge QUI EXCLUENT l'utilisation des AINS, en particulier le célécoxib, le diclofénac et l'ibuprofène, devraient être envisagées en première intention. **Pour réduire au minimum le risque potentiel de manifestation cardiovasculaire indésirable, on recommande de prescrire la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible.**

Parmi 3 essais cliniques d'une durée approximative de 3 ans menés après répartition aléatoire, un essai a révélé une augmentation des complications cardiovasculaires graves (surtout des infarctus du myocarde) par rapport au placebo; cette augmentation était liée à la dose de célécoxib et était décelable aux doses égales ou supérieures à 200 mg, 2 f.p.j.

Fonction endocrinienne et métabolisme

Corticostéroïdes : Le célécoxib n'est pas un substitut des corticostéroïdes et il ne traite pas l'insuffisance corticosurrénalienne. Le sevrage brusque des corticostéroïdes peut exacerber les manifestations d'une maladie répondant à la corticothérapie. Si on doit interrompre la corticothérapie chez un patient qui suit un traitement de longue durée, on doit prendre soin d'en diminuer graduellement la dose (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Glucocorticoïdes**).

Appareil digestif

Il existe un risque continu de manifestations toxiques digestives graves (parfois mortelles), comme des ulcérations, de l'inflammation, des perforations, des obstructions et des hémorragies gastroduodénales annoncées ou non par des symptômes avant-coureurs, chez les patients traités par des AINS, y compris le célécoxib. Des troubles digestifs bénins, comme de la dyspepsie, sont courants et peuvent également se manifester en tout temps. Les professionnels de la santé doivent donc être vigilants à l'égard des ulcérations et des saignements chez les patients traités par le célécoxib, même si ces personnes n'ont pas d'antécédents de symptomatologie digestive. La plupart des cas de mortalité rapportés spontanément à la suite de manifestations digestives

sont survenus chez des sujets âgés ou affaiblis; par conséquent, une attention particulière devrait être apportée au traitement de cette population. **Pour réduire au minimum le risque potentiel de manifestation digestive grave, on recommande de prescrire la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible.** Chez les patients à risque élevé, d'autres schémas de traitement ne comportant pas d'AINS devraient être envisagés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées**).

On recommande d'informer les patients des signes et des symptômes d'une réaction toxique digestive grave et de leur indiquer de cesser de prendre du célécoxib et de consulter immédiatement un médecin s'ils en observent l'apparition. La pertinence d'une surveillance périodique par des épreuves de laboratoire N'A PAS ÉTÉ démontrée, pas plus qu'elle n'a fait l'objet d'une évaluation appropriée. La plupart des patients éprouvant un effet indésirable grave touchant le tube digestif supérieur en cours de traitement ne présentent pas de symptômes. On a établi qu'environ 1 % des patients traités par les AINS durant 3 à 6 mois et environ 2 à 4 % de ceux traités durant 1 an subissent des ulcères, des hémorragies macroscopiques ou des perforations du tube digestif supérieur attribuables aux AINS. Cette tendance se maintient avec la poursuite du traitement; la probabilité de manifestation digestive grave augmente donc avec la durée du traitement. Néanmoins, le traitement de courte durée n'est pas pour autant exempt de risque de manifestation digestive grave.

On doit faire preuve de prudence en prescrivant TEVA-CELECOXIB à des patients qui ont des antécédents d'ulcère gastroduodéal ou d'hémorragies digestives. Les études ont en effet montré que, s'ils prennent des AINS, ces patients sont exposés à un risque d'hémorragie digestive plus de 10 fois supérieur à celui des patients qui n'ont ni l'un ni l'autre de ces facteurs de risque. Parmi les autres facteurs de risque d'ulcération et d'hémorragie digestives, mentionnons également une infection à *Helicobacter pylori*, le vieillissement, un traitement prolongé par un AINS, une consommation excessive d'alcool, le tabagisme, un mauvais état de santé général et l'emploi concomitant d'un médicament appartenant à l'une des classes suivantes :

- Anticoagulants (p. ex. la warfarine);
- Antiplaquettaires (p. ex. l'AAS, le clopidogrel);
- Corticostéroïdes pour administration orale (p. ex. la prednisone);
- Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. le citalopram, la paroxétine, la fluoxétine, la sertraline).

Rien ne prouve de façon concluante que l'administration concomitante d'un antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine, d'un antiacide, ou des deux, prévienne l'apparition d'effets indésirables digestifs, ni qu'elle permette de poursuivre le traitement par le célécoxib advenant de tels effets.

Au cours des essais cliniques, l'administration de célécoxib a été accompagnée d'une faible fréquence d'ulcération gastroduodénale et d'effets indésirables graves sur le tube digestif (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables survenus au cours des essais cliniques**). Lors d'une étude prospective portant sur les résultats à long terme menée chez des patients arthrosiques et polyarthritiques (étude CLASS ou *Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study*), on n'a relevé aucune différence significative quant à la fréquence des complications ulcéreuses entre les patients qui avaient reçu le célécoxib à une dose supérieure aux doses thérapeutiques

(400 mg, 2 f.p.j.) et qui prenaient concomitamment de l'AAS (N = 882), et les patients des deux groupes de comparaison traités par 800 mg d'ibuprofène, 3 f.p.j., et 75 mg de diclofénac, 2 f.p.j., respectivement. La fréquence des complications ulcéreuses et des ulcères symptomatiques était plus faible chez les patients du groupe célecoxib que chez les patients du groupe ibuprofène ne prenant pas d'AAS. Au cours des essais de comparaison avec un agent actif, on a obtenu avec toutes les doses de célecoxib un taux d'ulcération gastroduodénale vérifiée par endoscopie inférieur à celui de l'AAS comparé. En ce qui a trait aux essais comparatifs avec placebo, les taux obtenus étaient similaires (voir **ESSAIS CLINIQUES, Études endoscopiques**).

Appareil génito-urinaire

Certains AINS peuvent causer des signes ou des symptômes urinaires persistants (douleur vésicale, dysurie, pollakiurie), une hématurie ou une cystite. Ces symptômes peuvent se manifester à tout moment du traitement. Si de tels symptômes se manifestent et ne s'expliquent pas autrement, on doit interrompre le traitement par TEVA-CELECOXIB afin de vérifier si les symptômes disparaissent avant de procéder à des examens urologiques ou à un traitement.

Hématologie

Les AINS qui inhibent la biosynthèse des prostaglandines perturbent la fonction plaquettaire à des degrés variables. Par conséquent, les patients vulnérables aux effets d'une telle action – p. ex. les patients qui prennent des anticoagulants ou qui sont atteints d'hémophilie ou d'un trouble de la fonction plaquettaire – doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils reçoivent TEVA-CELECOXIB.

Aux posologies recommandées, le célecoxib n'altère généralement pas la numération plaquettaire, le temps de prothrombine ou temps de Quick (TQ), le temps de céphaline, ni l'agrégation plaquettaire (voir **ESSAIS CLINIQUES, Études spéciales, Fonction plaquettaire**).

Anticoagulants : L'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragie et commande la prudence. L'administration concomitante de TEVA-CELECOXIB et d'anticoagulants exige une surveillance étroite du Rapport international normalisé (RIN) et de l'effet anticoagulant (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

En dépit de la surveillance du RIN en vue de le maintenir dans un intervalle de valeurs thérapeutiques, il est possible que les saignements augmentent.

Des rapports de pharmacovigilance font état de cas d'hémorragie grave (parfois fatale), surtout chez des patients âgés, survenus dans le cadre d'un traitement concomitant par le célecoxib et la warfarine ou des médicaments similaires (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**).

Effets antiplaquettaires : Les AINS inhibent l'agrégation des plaquettes et il a été démontré qu'ils prolongent la durée du temps de saignement chez certains patients. Contrairement à l'acide acétylsalicylique (AAS), leur effet sur la fonction plaquettaire est réversible; cet effet est aussi quantitativement moins important ou de moindre durée. Aux posologies recommandées, le

célécoxib ne semble pas inhiber l'agrégation des plaquettes (voir **ESSAIS CLINIQUES, Études spéciales, Fonction plaquettaire**).

L'efficacité du célécoxib et des autres AINS en tant qu'agents antiplaquettaires n'a pas été démontrée; par conséquent, ils **NE DOIVENT PAS** être substitués à l'AAS ni à d'autres agents antiplaquettaires pour la prophylaxie des maladies thromboemboliques cardiovasculaires. Les traitements antiplaquettaires (p. ex. l'AAS) **NE DOIVENT PAS** être interrompus. Certaines données indiquent que l'emploi d'un AINS en concomitance avec l'AAS peut considérablement atténuer les effets cardioprotecteurs de l'AAS (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, L'acide acétylsalicylique [AAS] et les autres AINS**).

La prise concomitante de célécoxib et de faibles doses d'AAS augmente le risque d'ulcération et d'autres complications gastro-intestinales.

Dyscrasies sanguines : Bien que rares, les dyscrasies sanguines (telles que neutropénie, leucopénie, thrombopénie, anémie aplasique et agranulocytose) associées à un traitement par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) risquent d'avoir de graves conséquences.

Les patients traités par des AINS, y compris le célécoxib peuvent faire de l'anémie. Les facteurs en cause peuvent être une rétention hydrique, un saignement digestif ou un effet sur l'érythropoïèse qui n'est pas encore parfaitement compris. On doit vérifier régulièrement l'hémoglobémie et l'hématocrite des patients qui suivent un traitement de longue durée par un AINS, y compris le célécoxib, au moindre signe ou symptôme d'anémie ou de perte sanguine.

Au cours des essais cliniques comparatifs, on a signalé des cas d'anémie à une fréquence de 0,6 % avec le célécoxib et de 0,4 % avec le placebo. Des hémorragies graves susceptibles d'entraîner la mort ont été signalées chez des patients, surtout des personnes âgées, qui recevaient du célécoxib en concomitance avec de la warfarine ou un agent semblable (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Des augmentations à la limite de la normale peuvent se produire dans les résultats d'une ou de plusieurs épreuves de la fonction hépatique (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines) chez environ 15 % des patients traités par un AINS. Il peut arriver que ces anomalies s'accroissent, restent essentiellement inchangées ou disparaissent avec la poursuite du traitement.

Au cours des essais cliniques comparatifs portant sur le célécoxib, la fréquence des hausses à la limite de la normale dans les résultats des épreuves hépatiques s'est située à 6 % dans le cas du célécoxib et à 5 % dans le cas du placebo. Environ 0,2 % des patients traités par le célécoxib et 0,3 % des témoins recevant un placebo ont présenté des hausses notables des taux d'ALAT et d'ASAT.

On doit surveiller étroitement le patient qui présente des symptômes ou des signes d'insuffisance hépatique, ou dont les épreuves révèlent des anomalies, afin de dépister toute réaction hépatique plus grave qui pourrait survenir durant le traitement par le célécoxib. On a signalé des réactions hépatiques graves associées au célécoxib, notamment des cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique (ayant causé la mort ou nécessité une greffe de foie) ainsi que des cas d'hépatite fulminante (ayant causé la mort), d'hépatite cholestatique (ayant causé la mort) et d'ictère.

Bien que de telles réactions soient rares, on devra cesser le traitement par TEVA-CELECOXIB si les anomalies des résultats des épreuves hépatiques persistent ou s'aggravent, si des signes et des symptômes évocateurs d'une hépatopathie (p. ex. ictère) se déclarent, ou encore, en cas de manifestations générales (p. ex. éosinophilie associée à une éruption cutanée, etc.) (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

S'il est nécessaire de prescrire ce médicament en présence d'une altération de la fonction hépatique, le traitement devra être administré sous étroite surveillance.

Réactions d'hypersensibilité

Allergies aux sulfamides : Voir **CONTRE-INDICATIONS**.

Réactions anaphylactoïdes : Comme c'est le cas en général avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens, des réactions anaphylactoïdes se sont produites chez des patients qui n'ont jamais été exposés au célécoxib. Selon les données obtenues depuis la mise en marché du produit, de très rares cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes et d'œdème angioneurotique ont été signalés chez des patients qui prenaient du célécoxib. On NE DOIT PAS administrer TEVA-CELECOXIB aux patients qui présentent la triade provoquée par l'aspirine. Ce complexe symptomatique se produit habituellement chez des patients asthmatiques qui font une rhinite, avec ou sans polypose nasale, et qui, après avoir pris de l'AAS ou d'autres AINS, sont pris d'un bronchospasme grave pouvant être fatal (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Intolérance à l'acide acétylsalicylique (AAS) : On ne doit pas administrer TEVA-CELECOXIB aux patients qui présentent le syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS (rhinosinusite, urticaire ou œdème angioneurotique, polypose nasale, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire ou l'œdème angioneurotique, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont déclenchés par l'AAS ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez des sujets qui présentaient les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus. Les personnes correspondant à ce profil sont exposées à un risque de réaction grave même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction indésirable (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Réaction croisée : Les patients allergiques à un AINS peuvent l'être également à n'importe quel autre.

Réactions cutanées graves : Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Peau**.

Système immunitaire

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infection, Méningite aseptique.**

Infection

Fonction immunitaire : Comme les autres AINS, le célécoxib peut masquer les signes et les symptômes d'une infection sous-jacente.

Méningite aseptique : On a observé, dans de rares cas et avec certains AINS, des symptômes de méningite aseptique (raideur cervicale, céphalées graves, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation). Les patients qui souffrent d'une maladie auto-immune (lupus érythémateux disséminé, collagénoses mixtes, etc.) semblent prédisposés à cette réaction. Le médecin doit donc être particulièrement vigilant quant à la possibilité d'une telle complication chez ces patients.

Fonction neurologique

Certains patients peuvent présenter de la somnolence, des étourdissements, une vue brouillée, des vertiges, des acouphènes, une perte d'audition, de l'insomnie ou des symptômes de dépression lors d'un traitement par un AINS comme le célécoxib. Les patients qui éprouvent ces symptômes doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils effectuent des activités exigeant de la vigilance.

Fonction visuelle

On a signalé des cas de vue brouillée ou de baisse de l'acuité visuelle chez les patients traités par des AINS. On doit cesser le traitement par le célécoxib chez tout patient qui présente de tels symptômes et le soumettre à un examen des yeux. Les patients qui suivent un traitement de longue durée par le célécoxib doivent subir des examens périodiques de la vue.

Considérations dans le contexte périopératoire

Contexte périopératoire d'un pontage aortocoronarien : Voir **CONTRE-INDICATIONS.**

État mental

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique.**

Fonction rénale

Chez l'animal, l'administration d'AINS pendant une période prolongée s'est accompagnée d'une nécrose médullaire rénale et d'autres lésions rénales. Chez l'être humain, on a signalé des manifestations telles qu'une néphrite interstitielle aiguë, une hématurie, une protéinurie légère ainsi que des cas isolés de syndrome néphrotique et de glomérulonéphrite aiguë.

Une insuffisance rénale liée aux AINS peut survenir chez les patients qui présentent des états précurseurs d'une affection rénale menant à une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin. Dans ces situations, les prostaglandines rénales contribuent au maintien de l'irrigation

rénale et de la filtration glomérulaire (FG). Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut entraîner une réduction de la synthèse des prostaglandines qui se traduit par une altération de la fonction rénale. Les patients les plus exposés à ce type de néphrotoxicité sont ceux qui présentent déjà une insuffisance rénale (FG < 60 mL/min ou 1 mL/s), les patients déshydratés, ceux qui suivent un régime hyposodé, les patients atteints d'insuffisance cardiaque, de cirrhose ou d'insuffisance hépatique, ceux qui prennent un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou un diurétique, ainsi que les patients âgés. Chez ces patients, on doit exercer une surveillance de la fonction rénale. Des cas d'insuffisance rénale grave ou menaçant le pronostic vital ont été signalés après un traitement de courte durée par des AINS chez des patients dont la fonction rénale était normale ou altérée. Même chez les patients à risque qui tolèrent les AINS dans des conditions stables, il peut se produire une décompensation de la fonction rénale pendant les périodes où l'organisme subit un stress accru (p. ex. déshydratation causée par une gastro-entérite). L'arrêt du traitement par les AINS est généralement suivi du rétablissement de l'état préthérapeutique.

Les effets sur la fonction rénale observés au cours des essais cliniques effectués sur le célécoxib se sont révélés similaires à ceux produits par les AINS qui lui étaient comparés (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

On doit faire preuve de prudence quand on amorce un traitement par un AINS, tel que TEVA-CELECOXIB, chez des patients gravement déshydratés. On recommande de rétablir l'hydratation du patient avant d'amorcer le traitement. La prudence est également recommandée en présence d'une affection rénale préexistante.

Néphropathie grave : On ne dispose d'aucune donnée tirée d'essais cliniques comparatifs concernant l'usage du célécoxib chez des patients atteints d'une néphropathie grave. Après la commercialisation du célécoxib, des cas d'insuffisance rénale grave, certains ayant nécessité une dialyse et d'autres ayant entraîné la mort, ont été signalés chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Par conséquent, comme pour les autres AINS, on ne recommande pas le traitement par le célécoxib chez les patients atteints d'une néphropathie grave. On doit exercer une surveillance de la fonction rénale, surtout chez les populations à risque élevé telles que les personnes âgées, les personnes atteintes de maladie cardiovasculaire ou de diabète, de même que les patients faisant un usage concomitant d'un diurétique ou d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Équilibre hydro-électrolytique :

L'utilisation des AINS tels que TEVA-CELECOXIB peut favoriser une rétention sodique proportionnelle à la dose, ce qui peut provoquer une rétention hydrique et un œdème pouvant conduire à une élévation de la tension artérielle et à une exacerbation de l'insuffisance cardiaque. La prudence est donc de rigueur quand on administre du célécoxib à des personnes ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque, à des hypertendus, à des patients dont la fonction cardiaque est déficiente, à des sujets âgés et à des patients atteints de toute autre affection prédisposant à la rétention hydrique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire**).

Le traitement par les AINS, y compris TEVA-CELECOXIB, comporte un risque d'hyperkaliémie, surtout chez les sujets atteints d'affections telles que le diabète sucré ou l'insuffisance rénale, de même que chez les patients âgés ou qui reçoivent un traitement concomitant par les adrénolytiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, la cyclosporine ou certains diurétiques.

On recommande donc des dosages périodiques des électrolytes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Au cours des essais cliniques, on a signalé de la rétention hydrique chez 2,1 % des patients traités par le célécoxib (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables survenus au cours des essais cliniques**). Lors d'une étude rétrospective sur les résultats à long terme (étude CLASS, pour *Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study*), les taux d'hypertension chez les patients qui ont reçu 400 mg de célécoxib, 2 f.p.j. (n = 3987), 800 mg d'ibuprofène, 3 f.p.j. (n = 1985) ou 75 mg de diclofénac, 2 f.p.j. (n = 1996) ont été de 2,0 %, 3,1 % et 2,0 %, respectivement. Les taux d'œdème correspondants ont été de 3,7 %, 5,2 % et 3,5 %, respectivement (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables survenus au cours des essais cliniques**).

Appareil respiratoire

Bien que rares, les réactions asthmatiques à l'AAS sont un signe très important de sensibilité à l'AAS et aux AINS. Elles surviennent plus fréquemment chez les patients asthmatiques présentant une polypose nasale. Des cas de pneumonite, parfois graves, ont été signalés chez des patients recevant du célécoxib.

Fonction sexuelle et reproductive

Comme tout autre médicament connu pour inhiber la synthèse de la cyclo-oxygénase / des prostaglandines, le célécoxib peut altérer la fertilité et n'est pas recommandé chez les femmes qui tentent de concevoir. Par conséquent, on devrait envisager l'interruption du traitement par TEVA-CELECOXIB chez les femmes ayant des difficultés à concevoir ou qui font l'objet d'une évaluation pour infertilité.

Peau

Dans de rares cas, des réactions cutanées graves (p. ex. syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, érythrodermie et érythème polymorphe) ont été associées à l'utilisation de certains AINS. Comme la fréquence de ces réactions est faible, elles ont habituellement été signalées après la commercialisation de ces produits chez des patients qui prenaient d'autres médicaments également susceptibles de provoquer l'apparition de ces réactions cutanées graves. La relation de causalité N'EST DONC PAS établie. Ces réactions peuvent menacer le pronostic vital, mais elles peuvent être réversibles si l'on interrompt l'administration de l'agent causal et si on instaure un traitement approprié. En cas d'éruption cutanée, on doit informer les patients de cesser de prendre leur AINS et de consulter leur médecin afin que celui-ci évalue la réaction et leur indique les mesures à prendre, y compris les autres traitements qu'ils devront peut-être interrompre.

De graves réactions cutanées, dont certaines ont été mortelles, notamment l'érythrodermie, le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, ont été signalées en de très rares occasions dans le cadre de l'emploi du célécoxib (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**). Le risque de telles manifestations semble plus élevé au début du traitement; en effet, dans la majorité des cas, la réaction cutanée s'est produite au cours du premier mois de traitement. Il convient donc de cesser l'emploi de TEVA-CELECOXIB dès les premiers signes d'éruptions cutanées, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Populations particulières

Femmes enceintes : TEVA-CELECOXIB est CONTRE-INDIQUÉ au cours du troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (prolongation de l'accouchement) (voir TOXICOLOGIE). Il faut prescrire TEVA-CELECOXIB avec prudence durant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse (voir TOXICOLOGIE).

Les AINS, y compris le célécoxib, peuvent entraîner une diminution du volume de liquide amniotique, voire un oligoamnios. De tels effets peuvent se produire dans les quelques jours suivant la mise en route du traitement et sont généralement réversibles. Le taux d'oligoamnios recensé après 2 à 8 semaines de traitement par un AINS s'élevait à 38 %, et parfois plus. On a de plus observé que les AINS causaient une importante réduction de la production d'urine par le fœtus, phénomène qui précédait la diminution du volume de liquide amniotique. Il faut surveiller attentivement le volume de liquide amniotique des femmes enceintes qui reçoivent du célécoxib.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet défavorable sur la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données d'études épidémiologiques semblent mettre en évidence un risque accru de fausse couche et de malformation cardiaque après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse.

Chez les animaux, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines a été associée à une augmentation des pertes pré et postimplantation et de la mortalité embryofœtale. En outre, on a signalé une augmentation de la fréquence de diverses malformations, y compris cardiovasculaires, chez les animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines durant la période de l'organogenèse.

Femmes qui allaitent : Voir CONTRE-INDICATIONS.

Enfants (< 18 ans) : Voir CONTRE-INDICATIONS.

Personnes âgées (> 65 ans) : Les patients de plus de 65 ans (groupe d'âge auquel correspondent les expressions personnes âgées, patients âgés ou sujets âgés utilisées dans le présent document) et les patients fragiles ou affaiblis sont plus susceptibles de présenter divers effets indésirables causés par les AINS. La fréquence de ces effets indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les ulcères et les hémorragies. La plupart des manifestations gastro-intestinales mortelles surviennent au sein de cette population. Les patients

âgés sont en outre plus vulnérables aux lésions du bas œsophage, y compris les ulcères et les hémorragies. Chez ces patients, on devrait amorcer le traitement à une dose plus faible que la dose habituellement recommandée et ajuster la posologie au besoin, tout en exerçant une surveillance attentive du patient.

Le célécoxib a été étudié chez les personnes âgées. Sur l'ensemble des patients traités par le célécoxib au cours des essais cliniques, plus de 3300 avaient de 65 à 74 ans (25 %), tandis qu'environ 1300 autres avaient 75 ans ou plus (10 %) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Même si on a noté une tendance plus élevée aux réactions indésirables chez les personnes âgées, on n'a constaté aucune différence importante en matière d'innocuité ou d'efficacité entre ces sujets et les plus jeunes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif et EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables du médicament**).

Carence en CYP 2C9 : On doit user de prudence si l'on prescrit du célécoxib à des patients dont on soupçonne ou dont on sait par leurs antécédents qu'ils métabolisent lentement les substrats de la CYP 2C9. Chez ces patients, le traitement par TEVA-CELECOXIB doit être amorcé avec la moitié de la dose la plus faible recommandée et la dose maximale recommandée est de 100 mg par jour (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Système cardiovasculaire : (Hypertension) : On doit surveiller régulièrement la tension artérielle durant le traitement par TEVA-CELECOXIB.

Système hématopoïétique : On doit vérifier régulièrement l'hémoglobininémie, l'hématocrite et la numération globulaire des patients qui suivent un traitement de longue durée par un AINS, y compris TEVA-CELECOXIB, au moindre signe ou symptôme d'anémie ou de perte sanguine.

L'administration concomitante de TEVA-CELECOXIB et d'anticoagulants commande une surveillance étroite du Rapport international normalisé (RIN) et de l'effet anticoagulant.

Fonction hépatique : On doit suivre étroitement les patients qui présentent des symptômes ou des signes d'insuffisance hépatique, ou dont les épreuves de la fonction hépatique révèlent des anomalies, afin de dépister toute réaction hépatique plus grave qui pourrait survenir durant le traitement par TEVA-CELECOXIB. On devra cesser le traitement par TEVA-CELECOXIB si les anomalies des résultats des épreuves de la fonction hépatique persistent ou s'aggravent.

Grossesse : Il faut surveiller attentivement le volume de liquide amniotique des femmes enceintes qui reçoivent TEVA-CELECOXIB, car il peut entraîner une diminution du volume de liquide amniotique, voire un oligoamnios (voir **Populations particulières**). TEVA-CELECOXIB est CONTRE-INDIQUÉ au cours du troisième trimestre de la grossesse.

Fonction rénale : On doit surveiller la fonction rénale (créatininémie et teneur du sang en urée, etc.) des patients à risque élevé, tels les sujets âgés, les patients atteints d'une néphropathie avancée, de maladie cardiovasculaire ou de diabète, de même que chez les patients qui reçoivent concomitamment des diurétiques et des inhibiteurs de l'ECA (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

On devra cesser le traitement par TEVA-CELECOXIB si les anomalies des résultats des épreuves de la fonction rénale persistent ou s'aggravent.

On doit mesurer régulièrement le taux des électrolytes comme la kaliémie chez les patients qui suivent un traitement de longue durée par un AINS, y compris TEVA-CELECOXIB, au moindre signe ou symptôme de néphropathie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Parmi les patients ayant pris du célécoxib au cours des essais cliniques, environ 4250 l'ont reçu pour le traitement de l'arthrose, environ 2100, pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et 1050, comme analgésique postopératoire. Plus de 8500 patients ont reçu une dose quotidienne d'au moins 200 mg (100 mg, 2 f.p.j. ou 200 mg, 1 f.p.j.), dont plus de 400, une dose de 800 mg (400 mg, 2 f.p.j.). Environ 3900 patients ont pris ces doses durant 6 mois ou plus, environ 2300 les ont prises durant 1 an ou plus et 124 patients les ont reçues pendant 2 ans ou plus.

Le célécoxib a été étudié chez les personnes âgées. Sur l'ensemble des patients traités par le célécoxib au cours des essais cliniques, plus de 3300 avaient de 65 à 74 ans, tandis qu'environ 1300 autres avaient 75 ans ou plus. Même si on a noté une tendance plus élevée aux réactions indésirables chez les personnes âgées, on n'a constaté aucune différence importante en matière d'innocuité ou d'efficacité entre ces sujets et les plus jeunes. Dans les études endoscopiques qui ont porté sur plus de 800 patients âgés, le taux d'ulcération gastroduodénale n'a pas été différent de celui obtenu chez les patients plus jeunes. D'autres données cliniques n'ont pas fait ressortir de différence quant à la réponse clinique entre les sujets âgés et les plus jeunes, mais on ne peut toutefois pas exclure la possibilité d'une plus grande vulnérabilité chez certains sujets âgés.

Les essais cliniques qui comportaient une évaluation de la fonction rénale, d'après la filtration glomérulaire, le taux d'AUS et la créatininémie, de même que de la fonction plaquettaire, par la mesure du temps de saignement et de l'agrégation plaquettaire, n'ont pas fait ressortir de différence entre les volontaires âgés et les plus jeunes.

Effets indésirables survenus au cours des essais cliniques sur l'arthrite, présentés dans la demande d'homologation

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Le tableau 1 présente tous les effets indésirables, sans égard au lien de causalité, survenus à une fréquence ≥ 2 % chez les patients atteints d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde et ayant reçu

du célécoxib dans le cadre de 12 essais comparatifs comprenant un groupe placebo, un groupe témoin positif, ou les deux à la fois.

Tableau 1
Effets indésirables survenus chez ≥ 2 % des patients traités par le célécoxib durant les essais sur l'arthrite présentés dans la demande d'homologation initiale

	Célécoxib 100-200 mg, 2 f.p.j. et 200 mg, 1 f.p.j. (n = 4146)	Placebo (n = 1864)	Naproxène 500 mg, 2 f.p.j. (n = 1366)	Ibuprofène 800 mg, 3 f.p.j. (n = 387)	Diclofénac 75 mg, 2 f.p.j. (n = 345)
Appareil digestif					
Douleur abdominale	4,1 %	2,8 %	7,7 %	9,0 %	9,0 %
Diarrhée	5,6 %	3,8 %	5,3 %	9,3 %	5,8 %
Dyspepsie	8,8 %	6,2 %	12,2 %	10,9 %	12,8 %
Flatulences	2,2 %	1,0 %	3,6 %	4,1 %	3,5 %
Nausées	3,5 %	4,2 %	6,0 %	3,4 %	6,7 %
Troubles généraux					
Dorsalgie	2,8 %	3,6 %	2,2 %	2,6 %	0,9 %
Œdème périphérique	2,1 %	1,1 %	2,1 %	1,0 %	3,5 %
Blessure accidentelle	2,9 %	2,3 %	3,0 %	2,6 %	3,2 %
Système nerveux central et périphérique					
Étourdissements	2,0 %	1,7 %	2,6 %	1,3 %	2,3 %
Céphalées	15,8 %	20,2 %	14,5 %	15,5 %	15,4 %
Psychiatrie					
Insomnie	2,3 %	2,3 %	2,9 %	1,3 %	1,4 %
Appareil respiratoire					
Pharyngite	2,3 %	1,1 %	1,7 %	1,6 %	2,6 %
Rhinite	2,0 %	1,3 %	2,4 %	2,3 %	0,6 %
Sinusite	5,0 %	4,3 %	4,0 %	5,4 %	5,8 %
Infection des voies respiratoires supérieures	8,1 %	6,7 %	9,9 %	9,8 %	9,9 %
Peau					
Éruption cutanée	2,2 %	2,1 %	2,1 %	1,3 %	1,2 %

Au cours des essais cliniques comparant le célécoxib à un placebo ou à un agent actif, le taux d'abandon attribuable à des effets indésirables s'est élevé à 7,1 % chez les patients traités par le célécoxib et à 6,1 % chez ceux recevant un placebo. La dyspepsie (0,8 %) et la douleur abdominale (0,7 %) ont été les motifs d'abandon les plus fréquemment invoqués dans les groupes recevant le célécoxib. Dans les groupes placebo, 0,6 % des sujets ont abandonné le traitement pour cause de dyspepsie et 0,6 %, pour cause de douleur abdominale.

Les effets indésirables observés lors de l'étude portant sur les résultats à long terme (où des doses de célécoxib 4 fois et 2 fois supérieures aux doses recommandées ont été administrées contre l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde, respectivement) sont comparables à ceux signalés lors des essais comparatifs sur l'arthrite. Lors de ceux-ci, le taux d'ulcération gastroduodénale objectivée par endoscopie et associée au célécoxib a été constamment inférieur à celui observé avec les AINS de comparaison. Cependant, lors de l'essai sur les résultats à long terme, on n'a observé aucune différence statistiquement significative en ce qui concerne la fréquence des complications ulcéreuses (perforation, obstruction et hémorragie) entre les patients du groupe célécoxib (400 mg, 2 f.p.j.) et ceux des groupes de comparaison (voir **ESSAIS CLINIQUES**,

Études spéciales). Des différences importantes en ce qui a trait au protocole de l'étude et aux populations étudiées empêchent toute comparaison directe entre l'essai sur l'arthrite et celui sur les résultats à long terme pour ce qui est des paramètres gastro-intestinaux.

Le tableau 2 présente les taux d'abandon en raison d'effets indésirables et la fréquence de certains effets indésirables graves (c'est-à-dire ceux ayant nécessité une hospitalisation, ayant mis la vie du patient en danger ou étant jugés notables sur le plan médical) observés lors de cette étude. On n'a constaté aucune différence notable entre les groupes de traitement quant à la fréquence d'effets indésirables graves.

Tableau 2
Résumé des taux d'abandon et d'effets cardiovasculaires indésirables graves observés durant l'essai CLASS
Fréquence (%) chez tous les patients arthrosiques et polyarthritiques et chez les patients ne prenant pas d'AAS

	Célécoxib 400 mg, 2 f.p.j.	Diclofénac 75 mg, 2 f.p.j.	Ibuprofène 800 mg, 3 f.p.j.
Tous les patients	(n = 3987)	(n = 1996)	(n = 1985)
Tous les abandons	22,4	26,5*	23,0
Abandons en raison de symptômes gastro-intestinaux	12,2	16,6*	13,4
Effets indésirables graves	6,8	5,6	6,0
Infarctus du myocarde (mortel et non mortel)	0,5	0,2	0,5
Thrombose veineuse profonde	0,2	0,3	0,0
Insuffisance cardiaque	0,2	0,1	0,5
Angine de poitrine instable	0,2	0,2	0,0
Trouble vasculaire cérébral	0,1	0,3	0,3
Patients ne prenant pas d'AAS	(n = 3105)	(n = 1551)	(n = 1573)
Tous les abandons	21,2	25,4*	22,5
Abandons en raison de symptômes gastro-intestinaux	11,5	15,4*	13,2
Effets indésirables graves	5,0	4,2	4,3
Infarctus du myocarde (mortel et non mortel)	0,2	0,1	0,1
Thrombose veineuse profonde	0,2	0,2	0,0
Insuffisance cardiaque	0,1	< 0,1	0,3
Angine de poitrine instable	< 0,1	0,0	0,0
Trouble vasculaire cérébral	< 0,1	0,3	0,1

* $p < 0,05$ p/r à célécoxib

Les effets indésirables suivants, sans égard à leur cause, sont survenus chez 0,1 à 1,9 % des patients :

CÉLÉCOXIB

(100 – 200 mg, 2 f.p.j. ou 200 mg 1 f.p.j.)

Appareil digestif : constipation, diverticulite, dysphagie, éructations, œsophagite, gastrite, gastro-entérite, hémorroïdes, hernie hiatale, méléna, reflux gastro-œsophagien, sécheresse de la bouche, stomatite, ténésme, troubles dentaires et vomissements

Système cardiovasculaire : aggravation de l'hypertension, angine de poitrine, infarctus du myocarde, troubles coronariens

D'ordre général :	aggravation des allergies, asthénie, bouffées vasomotrices, douleur, douleur périphérique, douleur thoracique, fatigue, fièvre, kyste (sans autre indication), œdème facial, œdème généralisé, réaction allergique, symptômes pseudogrippaux
Troubles des mécanismes de défense :	candidose, candidose génitale, herpès, infection bactérienne, infection des tissus mous, infection virale, mycose, otite moyenne, zona
Système nerveux central et périphérique :	crampes dans les jambes, hypertonie, hypoesthésie, migraine névralgie, neuropathie, paresthésie et vertiges
Appareil reproducteur chez la femme :	adénomatose du sein, cancer du sein, douleur mammaire, dysménorrhée, hémorragie vaginale troubles menstruels et vaginite
Appareil reproducteur chez l'homme :	troubles de la prostate
Organes de l'audition et de l'équilibre :	acouphènes, anomalies auditives, mal d'oreille et surdité
Fréquence et rythme cardiaque :	palpitations, tachycardie
Foie et voies biliaires :	anomalies de la fonction hépatique, hausse de l'ALAT et hausse de l'ASAT
Métabolisme et nutrition :	augmentation du taux de la phosphatase alcaline, diabète sucré, hausse de l'azotémie, hausse de la créatinine, hausse de la CPK, hausse de la teneur du sang en urée, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hypokaliémie et gain pondéral
Appareil locomoteur :	affections osseuses, arthralgie, arthrose, fractures accidentelles, myalgies, raideur de la nuque, synovite et tendinite
Hémostase :	ecchymoses, épistaxis et thrombocytémie
Psychiatrie :	anorexie, anxiété, augmentation de l'appétit, dépression, nervosité et somnolence
Système hématopoïétique :	anémie
Appareil respiratoire :	aggravation du bronchospasme, bronchite, bronchospasme, dyspnée, laryngite, pneumonie et toux

Peau et annexes :	affections cutanées, alopecie, dermatite, éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse, hausse de la sudation, prurit, réaction de photosensibilité, sécheresse de la peau, troubles unguéaux et urticaire
Réaction au point d'application :	cellulite, eczéma de contact, nodules cutanés et réaction au point d'injection
Organes des sens :	dysgueusie
Appareil urinaire :	albuminurie, calculs rénaux, cystite, dysurie, hématurie, incontinence urinaire, infection urinaire et pollakiurie
Organe de la vue :	cataracte, conjonctivite, douleur oculaire, glaucome et vue brouillée

Effets indésirables signalés durant les essais sur la spondylarthrite ankylosante

En tout, 896 patients ont été traités par le célécoxib durant des essais comparatifs contre placebo et agents actifs sur la spondylarthrite ankylosante d'une durée maximale de 12 semaines. Le célécoxib a également fait l'objet d'une étude de prolongation ouverte de longue durée (d'au plus 2 ans) auprès de 215 patients atteints de spondylarthrite ankylosante. La dose quotidienne moyenne administrée était de 200 mg. Dans l'ensemble, les effets indésirables signalés pendant les essais sur la spondylarthrite ankylosante ont été les mêmes que ceux signalés durant les essais sur l'arthrite. Le pourcentage de patients faisant de l'hypertension (6,1 %) et ayant éprouvé des manifestations gastro-intestinales graves (3,7 %) a été plus élevé lors de l'étude de prolongation que durant les essais de 12 semaines (0,7 % et 0,0 %, respectivement). Les troubles gastro-intestinaux le plus souvent signalés durant l'étude de prolongation et les essais de 12 semaines ont été la diarrhée (15,0 % p/r à 4,5 %, respectivement), la douleur épigastrique (13,6 % p/r à 3,8 %), la dyspepsie (9,8 % p/r à 3,7 %), la nausée (5,6 % p/r à 2,8 %) et la douleur abdominale (5,6 % p/r à 1,5 %). Le pourcentage de patients ayant éprouvé des troubles cardiovasculaires (1,4 %) durant l'étude de prolongation a été semblable à celui observé lors de l'essai CLASS.

Effets indésirables signalés durant les essais sur l'analgésie et la dysménorrhée

Environ 1700 patients ont été traités par le célécoxib durant des essais sur l'analgésie et la dysménorrhée. Les patients ayant subi une chirurgie buccale ont reçu une dose unique (pouvant aller jusqu'à 400 mg) du médicament à l'étude. Au cours d'essais sur la douleur associée à la dysménorrhée primaire et la douleur consécutive à une chirurgie orthopédique, on a évalué l'effet de doses de célécoxib allant jusqu'à 600 mg par jour. Les effets indésirables signalés ont été semblables à ceux observés durant les essais sur l'arthrite. L'ostéite alvéolaire (alvéolite) est le seul nouvel effet indésirable signalé à l'issue des essais sur la douleur causée par une chirurgie buccale.

Les nausées, les vomissements, les céphalées, les étourdissements et la fièvre ont été les effets indésirables le plus souvent signalés par les quelque 700 patients traités par le célécoxib lors des essais sur la douleur consécutive à une chirurgie générale et à une chirurgie orthopédique.

Dans de rares cas (estimés à < 0,1 %), d'autres réactions indésirables graves peuvent survenir, sans présumer de leur lien de causalité. Les effets indésirables suivants sont survenus, quoique rarement, chez des patients traités par le célécoxib.

Appareil digestif : cholélithiase, colite avec hémorragie, hémorragie digestive, iléus, occlusion intestinale, pancréatite, perforation intestinale et perforation œsophagienne

Appareil rénal : insuffisance rénale aiguë

Foie et voies biliaires : cholélithiase, hépatite, ictère et insuffisance hépatique

Métabolisme : hypoglycémie

Système cardiovasculaire : accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, fibrillation ventriculaire, gangrène périphérique, insuffisance cardiaque, syncope et thrombophlébite

Système hématopoïétique et lymphatique : thrombopénie

Système nerveux : ataxie

D'ordre général : mort subite et septicémie

Effets indésirables graves de nature cardiovasculaire : essais portant sur un traitement de longue durée chez des patients atteints de polypose adénomateuse sporadique

Deux essais ont été menés chez des patients atteints de polypose adénomateuse sporadique traités par le célécoxib : l'essai APC (*Adenoma Prevention with Celecoxib*) et l'essai PreSAP (*Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps*). Dans l'essai APC, on a observé une augmentation fonction de la dose de l'incidence du paramètre d'évaluation composé de la mort d'origine cardiovasculaire, de l'infarctus du myocarde et de l'accident vasculaire cérébral (évalués de façon indépendante) dans le groupe célécoxib comparativement au groupe placebo, au cours d'un traitement de 3 ans. Les résultats de l'essai PreSAP n'ont pas révélé d'augmentation statistiquement significative du risque associé aux manifestations cardiovasculaires composant ce même paramètre d'évaluation, comme on peut le voir dans le tableau ci-après :

Effets indésirables graves de nature cardiovasculaire signalés lors des essais APC et PreSAP

Nombre de sujets (%) [rapport des risques instantanés^a (intervalle de confiance à 95 %) comparativement au placebo]

Paramètre d'évaluation soumis à l'arbitrage d'un comité ^b	Essai APC			Essai PreSAP	
	Placebo n = 679	Célécoxib 200 mg 2 f.p.j. n = 685	Célécoxib 400 mg 2 f.p.j. n = 671	Placebo n = 628	Célécoxib 400 mg 1 f.p.j. n = 933
Mort d'origine CV	1 (0,1)	5 (0,7) [4,9 (0,6, 42,2)]	6 (0,9) [6,2 (0,7, 51,4)]	4 (0,6)	4 (0,4) [0,7 (0,2, 2,7)]
Mort d'origine CV ou IM	4 (0,6)	14 (2,0) [3,5 (1,1, 10,6)]	15 (2,2) [3,9 (1,3, 11,7)]	7 (1,1)	13 (1,4) [1,3 (0,5, 3,2)]
Mort d'origine CV, IM ou AVC (paramètre de l'APTC)	6 (0,9)	17 (2,5) [2,8 (1,1, 7,2)]	20 (3,0) [3,4 (1,4, 8,5)]	12 (1,9)	21 (2,3) [1,2 (0,6, 2,4)]

2 f.p.j. = deux fois par jour; 1 f.p.j. = une fois par jour; n = nombre de sujets traités; CV = cardiovasculaire; IM = infarctus du myocarde; APTC = *Antiplatelet Trialists' Collaboration*; AVC = accident vasculaire cérébral.

^a Le calcul du rapport des risques instantanés se fonde sur le taux de manifestations par année-sujet d'exposition au médicament à l'étude.

^b Comprend uniquement les effets indésirables graves signalés par l'ensemble des sujets répartis de façon aléatoire, soumis à l'arbitrage d'un comité et classés selon un schéma prédéterminé par un comité indépendant spécialisé en matière d'innocuité cardiovasculaire, qui ignorait le traitement suivi par chaque patient.

Rapports des investigateurs sur les manifestations indésirables signalés lors d'essais comparatifs avec placebo de longue durée portant sur la prévention de la polypose adénomateuse

Les indications et les doses utilisées dans les essais PreSAP et APC ne sont pas homologuées au Canada. Dans ces essais, les patients ont été exposés à des doses quotidiennes variant entre 400 et 800 mg, durant une période pouvant aller jusqu'à 3 ans. Parmi les manifestations indésirables survenues chez une proportion de patients plus importante que celle observée dans les essais sur l'arthrite réalisés avant la commercialisation du produit, lors desquelles la durée du traitement pouvait atteindre 12 semaines (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, **Effets indésirables survenus au cours des essais cliniques**), l'hypertension a été signalée à une fréquence de 12,5 % dans le groupe célécoxib (400-800 mg par jour) comparativement à 9,8 % dans le groupe placebo.

Anomalies des données biologiques et hématologiques

Au cours des essais cliniques comparatifs, on a rapporté une fréquence plus élevée d'hyperchlorémie chez les sujets traités par le célécoxib par rapport aux patients recevant un placebo. Parmi les autres anomalies survenues plus souvent chez les patients traités par le célécoxib, on a relevé une hypophosphatémie et une hausse de la teneur du sang en urée. On n'a pas établi la portée clinique de ces anomalies, qui se sont également produites chez les patients traités par les AINS de comparaison dans ces mêmes essais.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Sont énumérées ci-après d'autres manifestations défavorables graves associées au célécoxib de façon temporelle qui ont été signalées dans le monde depuis sa mise sur le marché. Comme ces manifestations sont déclarées spontanément au sein d'une population de taille indéterminée, il

n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence avec certitude ou d'établir clairement un lien de causalité avec le célécoxib.

Système hématopoïétique et lymphatique :

agranulocytose, aplasie médullaire, leucopénie et pancytopénie. Des cas d'hémorragie grave (parfois fatale) ont été signalés, surtout chez des patients âgés, associés à une prolongation du temps de Quick chez les patients traités par le célécoxib et la warfarine ou des médicaments similaires en concomitance (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Système immunitaire : choc anaphylactique et réactions allergiques graves

Psychiatrie : confusion* et hallucinations

Système nerveux : aggravation de l'épilepsie, agueusie, anosmie et méningite aseptique

Organes de l'audition et de l'équilibre : baisse de l'acuité auditive

Yeux : conjonctivite

Cœur : arythmie**, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque et insuffisance cardiaque congestive et syncope**, manifestations thrombotiques artérielles

Vaisseaux sanguins : vasculite, hémorragie cérébrale, embolie pulmonaire (parfois mortelle)

Poumons, thorax et médiastin : bronchospasme, pneumonite

Appareil digestif : hémorragie gastro-intestinale, pancréatite aiguë, ulcère duodénal**, ulcère œsophagien** et ulcère gastrique**

Foie et voies biliaires : insuffisance hépatique (ayant causé la mort), hépatite fulminante (ayant causé la mort), nécrose hépatique, cholestase, hépatite cholestatique (ayant causé la mort), hépatite et ictère

Peau et tissus sous-cutanés : œdème angio-neurotique et cas isolés d'exfoliation cutanée, notamment : syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, érythème polymorphe et toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (ou syndrome d'hypersensibilité), pustulose exanthématique aiguë généralisée, éruption bulleuse et dermatite bulleuse**

Système reproducteur et seins : troubles menstruels, baisse de fertilité chez la femme (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction sexuelle et reproductrice**), réduction du volume de liquide amniotique, réduction de la production d'urine par le fœtus

Appareil locomoteur et tissus conjonctifs : myosite

Reins et appareil urinaire insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, glomérulonéphrite aiguë, néphrose lipoïdique et hyponatrémie

Troubles généraux et réactions au point d'administration douleur thoracique

Effets indésirables graves de nature cardiovasculaire

Les résultats de méta-analyses et de données pharmacoépidémiologiques indiquent que l'emploi de célécoxib, particulièrement à des doses supérieures à 200 mg/jour, est associé à un risque accru de manifestations thrombotiques artérielles (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes**).

* Remarqués lors de la revue cumulative des données d'essais cliniques et des effets indésirables survenus après la commercialisation.

** Relevés lors de la revue cumulative des données d'essais cliniques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

D'ordre général : La biotransformation du célécoxib s'exerce principalement sous la médiation de l'enzyme 2C9 du cytochrome P₄₅₀ dans le foie (parmi les médicaments d'usage courant qui sont également des substrats ou des inhibiteurs de l'enzyme 2C9 du cytochrome P₄₅₀, on trouve la warfarine, la fluoxétine, le fluconazole, la phénytoïne et le tolbutamide). Compte tenu du risque d'augmentation de la concentration plasmatique du célécoxib, on doit faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante de médicaments dont on sait qu'ils inhibent cette enzyme. Par conséquent, il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose de célécoxib lorsqu'il est administré avec des inhibiteurs de la CYP 2C9. De plus, on doit amorcer le traitement par le célécoxib en administrant la moitié de la dose la plus faible recommandée chez les patients dont on soupçonne ou dont on sait par leurs antécédents qu'ils métabolisent lentement les substrats de la CYP 2C9, puisque la clairance métabolique plus lente chez ces patients risque d'augmenter anormalement la concentration du médicament dans le plasma. La dose maximale recommandée de célécoxib chez les patients qui métabolisent lentement les substrats de la CYP 2C9 est de 100 mg par jour.

L'administration concomitante de célécoxib et d'inducteurs de la CYP 2C9, comme la rifampicine, la carbamazépine et les barbituriques, peut entraîner une baisse de la concentration plasmatique du célécoxib. Il peut donc s'avérer nécessaire d'augmenter la dose de célécoxib lorsque des inducteurs de la CYP 2C9 sont administrés en concomitance.

Les résultats d'un essai clinique sur la pharmacocinétique et d'études *in vitro* révèlent que le célécoxib, bien qu'il ne soit pas un substrat, est un inhibiteur de la CYP 2D6. Certaines interactions *in vivo* avec les médicaments dont la biotransformation dépend de cette même enzyme sont donc possibles. Il peut être nécessaire de réduire la dose de ces médicaments au début du traitement par le célécoxib et d'en augmenter la dose une fois l'administration du célécoxib terminée.

Les études *in vitro* indiquent que le célécoxib n'est pas un inhibiteur des enzymes 2C9, 2C19 et 3A4 du cytochrome P₄₅₀.

Interactions médicament-médicament

L'acide acétylsalicylique (AAS) et les autres AINS : L'utilisation concomitante de célécoxib et de tout autre AINS, y compris les produits en vente libre (tels que l'AAS et l'ibuprofène), pour leurs effets analgésiques et/ou anti-inflammatoires N'EST PAS recommandée en raison de l'absence d'effet synergique bénéfique démontré résultant d'une telle association et du risque additionnel d'effets indésirables que celle-ci comporte.

L'utilisation de l'AAS à faible dose en prophylaxie cardiovasculaire lorsqu'un autre AINS est employé pour ses effets analgésiques ou anti-inflammatoires fait cependant exception à cette mise en garde; néanmoins, il ne faut pas oublier que l'utilisation concomitante d'AAS et d'un AINS est associée à des effets indésirables additionnels.

Certains AINS (p. ex. l'ibuprofène) pourraient entraver les effets antiplaquettaires de l'AAS à faible dose, ce qui, selon une hypothèse, s'expliquerait par la compétition avec l'AAS pour la liaison au site actif de la cyclo-oxygénase-1.

Comme c'est le cas pour les autres AINS, l'administration concomitante d'AAS et de célécoxib entraîne une augmentation du taux d'ulcération et d'autres complications gastro-intestinales, comparativement au traitement par le célécoxib seul (voir **ESSAIS CLINIQUES, Études spéciales**). Durant l'étude portant sur les résultats à long terme (où des doses 4 et 2 fois supérieures aux doses recommandées ont été administrées pour l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde, respectivement), on n'a observé aucune différence statistiquement significative en ce qui concerne la fréquence des complications ulcéreuses entre les patients du groupe célécoxib et ceux des groupes de comparaison, lorsqu'il y avait prise concomitante d'AAS. La prise concomitante d'AAS à faibles doses a multiplié par 4 le taux de complications ulcéreuses. Cette fréquence s'élevait à 1,02 % chez les patients prenant du célécoxib et de l'AAS.

Anti-acides : L'administration concomitante de célécoxib et d'anti-acides renfermant de l'aluminium ou du magnésium diminue la C_{max} du célécoxib de 37 % et son ASC de 10 %.

Les paramètres pharmacocinétiques tels que l'ASC et la C_{max} du célécoxib et de l'oméprazole se sont avérés comparables à l'état d'équilibre, que les médicaments aient été administrés seuls ou ensemble à des volontaires en bonne santé (n = 36). On a toutefois noté une plus grande fréquence d'effets indésirables d'ordre gastro-intestinal ou cutané comme la diarrhée, la douleur abdominale, le prurit et l'éruption cutanée chez les sujets qui ont reçu les deux médicaments.

Anticoagulants : Après avoir amorcé ou modifié le traitement par le célécoxib chez les patients qui prennent des anticoagulants, on doit surveiller l'effet anticoagulant/le RIN, surtout durant les premiers jours du traitement, car ces patients sont exposés à un risque plus élevé de complications de nature hémorragique.

L'action du célécoxib sur l'effet anticoagulant de la warfarine a fait l'objet d'une étude dans un groupe de sujets sains qui recevaient une dose quotidienne de 2 à 5 mg de warfarine (dose suffisante pour prolonger le temps de prothrombine de 1,2 à 1,7 fois par rapport aux chiffres préthérapeutiques). Chez ces sujets, le célécoxib n'a pas altéré l'effet anticoagulant de la warfarine, comme l'a confirmé le temps de prothrombine. Cependant, des rapports de pharmacovigilance font mention de cas d'hémorragie grave (parfois fatale), surtout chez des patients âgés, associée à une prolongation du temps de prothrombine chez des patients traités par le célécoxib et la warfarine ou des médicaments similaires en concomitance (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**).

Antihypertenseurs : Les AINS peuvent diminuer les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, des diurétiques et des bêtabloquants. La prise concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou de diurétiques avec des AINS pourrait entraîner une détérioration de la fonction rénale, y compris une hausse du risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie, surtout chez les patients âgés, les patients hypovolémiques (y compris ceux qui prennent des diurétiques) et les patients ayant une atteinte rénale. La tension artérielle et la fonction rénale (y compris le dosage des électrolytes) devraient donc être plus étroitement surveillées chez les patients recevant concomitamment ces médicaments, car il peut parfois survenir une augmentation importante de la tension artérielle.

Lisinopril : Au cours d'une étude clinique de 28 jours réalisée auprès de patients dont l'hypertension de stade I ou de stade II était maîtrisée par le lisinopril, l'administration concomitante de 200 mg de célécoxib 2 f.p.j. n'a pas entraîné d'élévation d'importance clinique, par rapport au placebo, de la moyenne quotidienne de la tension artérielle systolique ou diastolique, déterminée par mesures ambulatoires durant 24 heures. Parmi les patients qui ont reçu en concomitance le célécoxib, on a considéré que 48 % ne répondaient pas au lisinopril à la dernière visite en clinique (critère utilisé : tension diastolique > 90 mmHg ou accrue de > 10 % par rapport à la valeur initiale, le tout déterminé au moyen d'un sphygmomanomètre), comparativement à 27 % des patients sous placebo; cette différence était statistiquement significative.

Antiplaquettaires : L'association d'un antiplaquettaire avec un AINS comporte un risque accru d'hémorragie lié à l'inhibition de la fonction plaquettaire. Aux posologies recommandées, le célécoxib n'altère généralement pas la numération plaquettaire, le temps de prothrombine ou

temps de Quick (TQ), le temps de céphaline, ni l'agrégation plaquettaire (voir **ESSAIS CLINIQUES, Études spéciales, Fonction plaquettaire et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Effets antiplaquettaires**).

Autres interactions médicamenteuses : On ne dispose d'aucune donnée sur les interactions médicamenteuses entre le célécoxib et les agents suivants : acétaminophène, acide valproïque, agents myélosuppresseurs, agents néphrotoxiques, alcool, aminosides, anti-inflammatoires non stéroïdiens, butémide, cholestyramine, colchicine, corticostéroïdes, indapamide, insuline, probénécide, sels d'or, suppléments potassiques et zidovudine (AZT).

Contraceptifs oraux : Selon les résultats d'une étude portant sur les interactions, le célécoxib n'a pas eu d'effet d'importance clinique sur les paramètres pharmacocinétiques d'un prototype de contraceptif oral renfermant 1 mg de noréthindrone et 0,035 mg d'éthinylœstradiol.

Cyclosporine et tacrolimus : Bien que l'interaction de ces agents avec le célécoxib n'ait pas été étudiée, l'administration concomitante de la cyclosporine ou du tacrolimus avec n'importe quel AINS peut accroître l'effet néphrotoxique de ces immunomodulateurs en raison de l'effet de l'AINS sur les prostaglandines rénales. On doit donc surveiller la fonction rénale lorsque le célécoxib et l'un ou l'autre de ces agents sont administrés en concomitance.

Dextrométhorphan et métoprolol : L'administration concomitante de célécoxib à 200 mg deux fois par jour a fait augmenter de 2,6 fois et de 1,5 fois la concentration plasmatique du dextrométhorphan et du métoprolol (substrats de la CYP 2D6), respectivement. Ces augmentations sont attribuables à l'inhibition par le célécoxib de leur biotransformation par la CYP 2D6. Il peut donc s'avérer nécessaire de réduire la dose de ces médicaments au début du traitement par le célécoxib et d'en augmenter la dose une fois l'administration du célécoxib terminée.

Digoxine : On ne possède aucune donnée sur les interactions pouvant découler de l'administration concomitante du célécoxib et de la digoxine. Toutefois, une augmentation du taux sérique de digoxine a été observée lorsque cet agent a été administré conjointement avec certains AINS.

Diurétiques : Les essais cliniques, de même que les données de pharmacovigilance après la mise en marché, indiquent que les AINS peuvent diminuer les effets des diurétiques. Ce phénomène est attribuable à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales. Même si l'on n'a pas entrepris d'études prospectives sur l'administration du célécoxib avec des diurétiques, aucun effet indésirable évocateur d'une hausse de la tension artérielle n'a été relevé au cours des essais cliniques menés auprès de sujets arthritiques recevant du célécoxib en concomitance avec un diurétique (n = 485). On n'a pas non plus observé d'effet indésirable révélateur d'une rétention sodée ou d'une insuffisance rénale au cours des essais cliniques menés chez des patients traités par du célécoxib en concomitance avec un diurétique.

Fluconazole : L'administration concomitante de fluconazole à la dose de 200 mg par jour a doublé la concentration plasmatique du célécoxib. Cette hausse est imputable à l'inhibition par le fluconazole de la biotransformation du célécoxib par l'enzyme 2C9 du cytochrome P₄₅₀ (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Biotransformation). Chez les patients traités par le fluconazole, on doit donc amorcer le traitement par le célécoxib avec la moitié de la plus faible dose recommandée, et la dose maximale recommandée est de 100 mg par jour.

Glucocorticoïdes : Certaines études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'effets indésirables digestifs, comme l'ulcération et les hémorragies. Cette mise en garde s'applique tout particulièrement aux personnes âgées (> 65 ans).

Hypoglycémiant oraux : L'étude des effets du célécoxib sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du glyburide et du tolbutamide n'a mis en évidence aucune interaction d'importance clinique.

Kétoconazole : Le célécoxib n'a pas eu d'effet notable sur la pharmacocinétique du kétoconazole.

Lithium : Dans le cadre d'une étude menée auprès de sujets en bonne santé, les sujets recevant une dose de 450 mg de lithium 2 f.p.j. et une dose de 200 mg de célécoxib 2 f.p.j. ont vu leur concentration plasmatique de lithium à l'état d'équilibre augmenter d'environ 17 % par rapport à ceux prenant uniquement du lithium. On doit donc surveiller étroitement les patients traités par le lithium au moment d'amorcer ou de mettre fin à un traitement par le célécoxib.

Méthotrexate : Le célécoxib n'a pas eu d'effet notable sur la pharmacocinétique du méthotrexate.

Phénytoïne : Le célécoxib n'a pas eu d'effet notable sur la pharmacocinétique de la phénytoïne.

Interactions médicament-aliment

La prise des capsules de célécoxib avec un repas à forte teneur en gras retarde l'atteinte de la concentration plasmatique maximale d'environ 1 à 2 heures et entraîne une hausse de l'absorption totale (ASC) de 10 à 20 %. Chez le sujet à jeun, l'administration de doses supérieures à 200 mg est suivie d'une hausse de la C_{max} et de l'ASC qui n'est plus proportionnelle à la dose; ce phénomène serait attribuable à la faible hydrosolubilité du composé.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune étude n'a été faite sur les interactions entre le célécoxib et les remèdes ou suppléments à base de plantes médicinales.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

L'existence d'interactions avec des épreuves de laboratoire n'a pas été établie.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Maladie cardiovasculaire ou facteurs de risque cardiovasculaire : Il ne faut PAS instaurer de traitement par TEVA-CELECOXIB, en particulier à des doses supérieures à 200 mg/jour, en présence d'une maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque [classes II à IV de la NYHA], cardiopathie ischémique) ou d'une maladie vasculaire cérébrale préexistante, ou de facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (p. ex., hypertension, hyperlipidémie, diabète et tabagisme) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Mises en garde et précautions importantes**).

Insuffisance hépatique : Chez les patients présentant une dysfonction hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 à 6), on doit amorcer le traitement par les capsules TEVA-CELECOXIB à la dose la plus faible. Chez les patients présentant un degré modéré de dysfonction hépatique (score de Child-Pugh de 7 à 9), la dose quotidienne recommandée doit être réduite de 50 % et ne pas dépasser 100 mg, 1 f.p.j. (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, **Populations particulières et états pathologiques**). TEVA-CELECOXIB est contre-indiqué chez les patients atteints d'une dysfonction hépatique grave (score de Child-Pugh > 9) (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine > 30 mL/min (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, **Populations particulières et états pathologiques**). TEVA-CELECOXIB est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Personnes âgées (> 65 ans) : Chez les sujets âgés, fragiles et affaiblis, on doit réduire la posologie au niveau le plus faible permettant de maîtriser les symptômes, et ajuster celle-ci au besoin (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Populations particulières**, **Personnes âgées**).

Carence en CYP 2C9 : On doit faire preuve de prudence si l'on prescrit le célécoxib à des patients dont on soupçonne ou dont on sait par leurs antécédents qu'ils métabolisent lentement les substrats de la CYP 2C9. Chez ces patients, on doit amorcer le traitement par le célécoxib avec la moitié de la plus faible dose recommandée, et la dose maximale recommandée est de 100 mg par jour (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Populations particulières**).

Posologie recommandée et ajustement posologique – Chez l'adulte de 18 ans ou plus

TEVA-CELECOXIB ne doit être utilisé qu'à la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Arthrose : La dose quotidienne recommandée de TEVA-CELECOXIB (célécoxib) est de 200 mg administrés en une dose unique ou fractionnés en 2 prises (100 mg, 2 f.p.j.). La dose maximale est de 200 mg par jour.

Polyarthrite rhumatoïde : La dose initiale recommandée de TEVA-CELECOXIB (célécoxib) est de 100 mg, 2 f.p.j., laquelle peut ensuite passer à 200 mg, 2 f.p.j., au besoin. La dose maximale est de 200 mg, 2 f.p.j.

Spondylarthrite ankylosante : La dose quotidienne recommandée de TEVA-CELECOXIB (célécoxib) est de 200 mg administrés en une dose unique ou fractionnés en deux prises (100 mg, 2 f.p.j.). La dose maximale est de 200 mg par jour.

Douleur aiguë : La dose recommandée de TEVA-CELECOXIB (célécoxib) est de 400 mg en une seule prise le premier jour, suivis de 200 mg, 1 f.p.j., les jours suivants, durant 7 jours au maximum. On peut indiquer aux patients de prendre une dose additionnelle de 200 mg par jour, au besoin. La dose maximale est de 400 mg par jour pendant 7 jours tout au plus.

Administration

TEVA-CELECOXIB peut être pris avec ou sans aliments.

Dose oubliée

Les patients qui oublient une ou plusieurs doses de TEVA-CELECOXIB (célécoxib) ne doivent pas prendre une dose plus forte pour compenser la ou les doses oubliées, mais plutôt prendre la dose oubliée aussitôt que possible, puis prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé avec le célécoxib durant les essais cliniques. Chez 12 patients, l'administration de doses allant jusqu'à 2400 mg/jour pendant une période pouvant atteindre 10 jours n'a entraîné aucune toxicité grave.

Les symptômes d'un surdosage aigu par les AINS se limitent habituellement à de la léthargie, de la somnolence, des nausées, des vomissements et des douleurs épigastriques. Ces symptômes sont en général corrigés par des mesures de soutien appropriées. Des hémorragies digestives peuvent survenir. Des cas d'hypertension, d'insuffisance rénale aiguë, d'insuffisance respiratoire et de coma sont possibles, mais rares. Des réactions anaphylactoïdes s'étant produites à la suite de l'ingestion de doses thérapeutiques d'AINS, elles peuvent également se manifester en cas de surdose.

En cas de surdose par un AINS, on doit mettre en œuvre les mesures symptomatiques et de soutien appropriées. Il n'existe pas d'antidote spécifique. On ne dispose d'aucune donnée sur l'élimination du célécoxib par hémodialyse, mais étant donné qu'il se lie fortement aux protéines plasmatiques (> 97 %), il est peu probable que la dialyse soit utile en cas de surdose. Chez les patients traités dans les 4 heures qui sont symptomatiques ou qui ont pris une surdose massive, on peut provoquer des vomissements ou administrer du charbon activé (60 à 100 g chez l'adulte; 1 à 2 g/kg chez l'enfant) ou un purgatif osmotique, ou tenter toutes ces mesures. En raison du fort pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques, la diurèse forcée, l'alcalinisation de l'urine, l'hémodialyse ou l'hémoperfusion risquent de ne pas être efficaces.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le célécoxib est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui a démontré son action anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique chez l'animal. On croit que le mode d'action du célécoxib serait attribuable à l'inhibition de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2). Dans les tissus enflammés, il se produit un taux élevé de synthèse de la COX-2 par l'intermédiaire de médiateurs de l'inflammation. La COX-2 exerce également une activité physiologique dans un nombre limité de tissus, notamment ceux de l'appareil reproducteur féminin, les reins et, probablement, l'endothélium vasculaire. La COX-2 exerce la même action catalytique que la COX-1. La COX-1 est exprimée sous forme d'enzyme constitutive dans la plupart des tissus, y compris le tube digestif, les reins, les poumons, l'encéphale et les plaquettes. Les prostaglandines synthétisées par la COX-1 jouent un rôle essentiel dans le maintien des fonctions physiologiques telles que l'agrégation plaquettaire et sont au nombre des facteurs assurant le maintien de la barrière muqueuse protectrice du tube digestif. Aux concentrations thérapeutiques (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**), le célécoxib inhibe la COX-2, mais pas la COX-1.

Pharmacocinétique

On a étudié la pharmacocinétique du célécoxib sur une population d'environ 1500 sujets. Les paramètres pharmacocinétiques ont été mesurés chez des volontaires (hommes et femmes) en bonne santé, jeunes et âgés, mais aussi chez des malades et chez des populations particulières, notamment chez des sujets présentant une dysfonction rénale ou hépatique.

Absorption : La concentration plasmatique maximale du célécoxib est atteinte 3 heures environ après son administration par voie orale. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) sont à peu près proportionnelles à la dose dans la gamme posologique étudiée allant de 100 à 200 mg. Cependant, l'administration de plus fortes doses chez le sujet à jeun est suivie d'une hausse de la C_{max} et de l'ASC, mais qui n'est plus proportionnelle à la dose; ce phénomène serait attribuable à la faible hydrosolubilité du composé. En raison de cette faible solubilité, on n'a pas entrepris d'étude de biodisponibilité absolue. L'état d'équilibre du célécoxib à la suite de son administration répétée est atteint en 5 jours ou moins.

Le tableau 3 présente les paramètres pharmacocinétiques du célécoxib dans un groupe de sujets sains.

Tableau 3
Résumé de la pharmacocinétique d'une dose unique de 200 mg de célécoxib administrée à des sujets sains¹

Paramètres pharmacocinétiques du célécoxib (moyenne [% CV]) (Intervalle de confiance à 95 %)				
C_{max} (ng/mL)	T_{max}, h	t_{1/2}, h	V_{éq}/F (L)	CL/F (L/h)
705 (38) (484,2 – 925,0)	2,8 (37) (1,95 – 3,71)	11,2 (31) (8,3 – 14,0)	429 (34) (307,2 – 551,5)	27,7 (28) (21,3 – 34,1)

¹ Sujets à jeun (n = 36; 19-52 ans)

Effets des aliments : La prise des capsules de célécoxib avec un repas à forte teneur en gras retarde l'atteinte de la concentration plasmatique maximale d'environ 1 à 2 heures et entraîne une hausse de l'absorption totale (ASC) de 10 à 20 %. La prise concomitante d'antiacides renfermant de l'aluminium ou du magnésium diminue la concentration plasmatique du célécoxib, ce qui se traduit par une réduction de 37 % de la C_{max} et de 10 % de l'ASC. On peut prendre les capsules de célécoxib sans tenir compte de l'heure des repas.

Distribution : Chez les sujets sains, le célécoxib se lie en très forte proportion aux protéines plasmatiques (~ 97 %) après son administration aux doses recommandées. Des études *in vitro* montrent qu'il se lie principalement à l'albumine et, à un moindre degré, à l'alpha₁-glycoprotéine acide. Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre (V_{éq}/F) est d'environ 400L, ce qui indique la distribution étendue du composé dans les tissus. Le célécoxib n'a pas d'affinité particulière pour les globules rouges.

Biotransformation : La biotransformation du célécoxib se fait principalement sous la médiation de l'enzyme 2C9 du cytochrome P₄₅₀ dans le foie. On retrouve trois métabolites dans le plasma chez l'humain : un alcool primaire, son acide carboxylique et son glucuronide correspondants. Les métabolites sont dénués d'action inhibitrice à l'égard de la COX-1 et de la COX-2. L'activité de l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P₄₅₀ est réduite chez les patients porteurs d'un polymorphisme génétique, comme les personnes homozygotes pour l'allèle CYP2C9*3. On doit user de prudence si l'on prescrit le célécoxib à des patients dont on soupçonne ou dont on sait par leurs antécédents qu'ils présentent une carence en CYP 2C9, puisque la clairance métabolique plus lente chez ces patients risque d'augmenter anormalement la concentration du médicament dans le plasma. Chez les métaboliseurs lents des médicaments biotransformés par la CYP 2C9, la dose maximale recommandée est de 100 mg par jour (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Carence en CYP 2C9 et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique menée chez des sujets sains porteurs des allèles CYP 2C9*1/*1, CYP 2C9*1/*3 ou CYP 2C9*3/*3 à qui on a administré du célécoxib à 200 mg 1 f.p.j., la médiane de la C_{max} a été environ 4 fois plus élevée et celle de l'ASC (0 à 24 heures), environ 7 fois plus élevée, chez les sujets porteurs de l'allèle CYP 2C9*3/*3 que chez ceux porteurs des autres variantes alléliques. Dans trois études distinctes portant sur l'évaluation d'une dose unique menées auprès de 5 sujets porteurs de l'allèle CYP 2C9*3/*3, on a observé une augmentation de l'ASC (0 à 24 heures) environ 3 fois plus élevée chez ces derniers que chez les sujets dont l'activité enzymatique était normale (bons métaboliseurs). On estime que la

fréquence de personnes homozygotes porteuses de l'allèle CYP 2C9*3/*3 varie entre 0,3 et 1,0 % dans les différents groupes ethniques.

Excrétion : Le célécoxib est principalement éliminé par biotransformation hépatique; la molécule sous forme inchangée se retrouve en très faible quantité (< 3 %) dans l'urine et dans les fèces. À la suite de l'administration par voie orale d'une dose unique de célécoxib radiomarké, on a retrouvé 57 % environ de la dose dans les fèces et 27 %, dans l'urine. Le métabolite carboxylique est le principal métabolite retrouvé dans l'urine et dans les fèces (73 % de la dose), le glucuronide se retrouvant également en faible quantité dans l'urine. La faible solubilité du composé en prolonge la phase d'absorption, ce qui rend plus difficile la détermination de la demi-vie terminale ($t_{1/2}$). La demi-vie du célécoxib est d'environ 11 heures à la suite de la prise du médicament à jeun. La clairance plasmatique apparente (CL/F) est d'environ 500 mL/min.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées : Chez les personnes âgées (plus de 65 ans), on note une hausse de la C_{max} et de l'ASC à l'état d'équilibre respectivement de 40 et de 50 % par rapport à celles des sujets jeunes. Par ailleurs, la C_{max} et l'ASC du célécoxib sont plus élevées chez les femmes âgées que chez les hommes âgés, mais ces différences sont principalement imputables au plus faible poids corporel des femmes. En règle générale, il n'y a pas lieu de régler la posologie. Cependant, chez les patients âgés pesant moins de 50 kg, on devrait amorcer le traitement avec la plus faible dose recommandée, et comme avec tout autre AINS, faire montre de prudence lorsqu'on prescrit des doses plus élevées.

Race : Une méta-analyse des études de pharmacocinétique a mis en évidence une ASC du célécoxib supérieure de 40 % chez les sujets de race noire par rapport aux sujets de race blanche. On ne connaît pas la cause ni la portée clinique de cette observation.

Insuffisance hépatique : Chez des sujets présentant une dysfonction hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 à 6) ou modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9), une étude de pharmacocinétique a montré que l'ASC du célécoxib à l'état d'équilibre est accrue respectivement de 40 et de 180 % par rapport à celle de volontaires sains appariés. Chez les patients présentant un degré modéré de dysfonction hépatique, on doit donc amorcer le traitement avec une dose réduite. On ne recommande pas l'usage du célécoxib chez les patients présentant une dysfonction hépatique grave, car l'administration du produit chez cette population n'a pas fait l'objet d'études (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Insuffisance rénale : Dans le cadre d'une étude comparative en mode croisé, les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique (FG : 35 – 60 mL/min) ont présenté une ASC inférieure de 40 % environ à celle des sujets dont la fonction rénale était normale. On n'a pas établi de corrélation entre la filtration glomérulaire et la clairance du célécoxib. On n'a pas étudié la pharmacocinétique du célécoxib chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

Garder dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition :

Capsules TEVA-CELECOXIB (célécoxib) à 100 mg

Chaque capsule contient un ingrédient médicamenteux, le célécoxib (100 mg), et les ingrédients non médicinaux suivants : AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, dioxyde de titane, gélatine, gomme laque, laurylsulfate de sodium, mannitol en poudre, polyvidone, propylèneglycol, solution d'ammoniaque (forte) et stéarylfumarate de sodium.

Capsules TEVA-CELECOXIB (célécoxib) à 200 mg

Chaque capsule contient un ingrédient médicamenteux, le célécoxib (200 mg), et les ingrédients non médicinaux suivants : alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, dioxyde de fer jaune, dioxyde de titane, gélatine, gomme laque, laurylsulfate de sodium, mannitol en poudre, polyvidone, propylèneglycol, solution d'ammoniaque (forte) et stéarylfumarate de sodium.

Formes pharmaceutiques et conditionnement :

Capsules TEVA-CELECOXIB (célécoxib) à 100 mg

Capsules en gélatine dure blanche portant la lettre « N » sur un côté et le chiffre « 100 » sur l'autre, imprimés à l'encre bleue.

Capsules TEVA-CELECOXIB (célécoxib) à 200 mg

Capsules en gélatine dure blanche portant la lettre « N » sur un côté et le chiffre « 200 » sur l'autre, imprimés à l'encre dorée.

Les capsules TEVA-CELECOXIB à 100 mg et à 200 mg sont présentées dans des flacons de 100 et de 500 capsules, et en plaquettes alvéolées de doses unitaires contenant 30 capsules.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : célécoxib

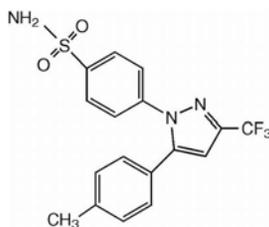
Nom chimique : 4-[5-(4-méthylphényl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-1-yl] benzènesulfonamide

Formule moléculaire : $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$

Masse moléculaire : 381,17 g/mol

Formule développée :

TEVA-CELECOXIB (célécoxib) est un pyrazole comportant 2 aryles de substitution; sa formule développée est la suivante :



Description : Poudre blanc cassé à jaune pâle

pH et solubilité : Légèrement soluble dans le méthanol et dans le dichlorométhane. Le célécoxib est une molécule neutre au pH physiologique. Selon le système de classification de la Pharmacopée des États-Unis (USP), le célécoxib est « presque insoluble » dans l'eau (son coefficient de partition n-octanol/eau est de 10 000 au pH physiologique [7,0]).

Point de fusion : 160 °C – 165 °C

pKa : Le célécoxib est faiblement acide avec un pKa de 11,1.

Chiralité : Le célécoxib étant achiral, la pharmacologie dépendante des stéréoisomères est sans objet.

ESSAIS CLINIQUES

Arthrose : Des essais cliniques ont comparé l'efficacité clinique du célécoxib à celle d'un placebo et de médicaments d'usage courant dans le traitement des signes et des symptômes de la gonarthrose et de la coxarthrose. Ces essais, qui ont réuni une population d'environ 4200 patients, ont duré jusqu'à 12 semaines. Par rapport au placebo, l'administration de célécoxib s'est accompagnée d'une diminution marquée de l'arthralgie et de l'intensité de la maladie, de même que d'une amélioration de la capacité fonctionnelle du patient et des paramètres de qualité de vie liés à la santé. On a observé des effets cliniques notables au chapitre de l'arthralgie 24 heures à peine après la prise de la première dose de célécoxib. La dose de 200 mg, 2 f.p.j., n'a pas été plus efficace que la dose de 100 mg, 2 f.p.j. Au cours des essais portant sur l'administration répétée de doses de 100 mg, 2 f.p.j., de célécoxib pour le traitement de l'arthrose, on a observé un soulagement important de la douleur dès la fin du premier jour de traitement. Cet effet analgésique, qui s'est maintenu par rapport au placebo, s'est révélé comparable à celui du naproxène, administré à la dose de 500 mg, 2 f.p.j., du diclofénac, administré à la dose de 75 mg, 2 f.p.j., et de l'ibuprofène, administré à la dose de 800 mg, 3 f.p.j.

La dose quotidienne totale de 200 mg a montré la même efficacité, qu'elle soit fractionnée en 2 doses de 100 mg ou administrée en une seule prise de 200 mg. L'âge, le sexe, la gravité ou la durée de l'arthrose n'ont pas eu d'incidence sur la réponse au célécoxib. Un essai en mode sans insu de longue durée (jusqu'à 12 mois), regroupant 2500 patients recevant des doses allant jusqu'à 400 mg par jour, a permis de confirmer la persistance de l'efficacité du célécoxib.

Les patients arthrosiques suivant le traitement par le célécoxib, à la dose de 100 mg, 2 f.p.j., ou de 200 mg, 1 f.p.j., ont vu leur capacité fonctionnelle s'améliorer, comme l'ont corroboré les scores mesurant la douleur, la raideur articulaire et la gêne fonctionnelle ainsi que l'indice de WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*). Le questionnaire MOS-SF-36 (*Short Form 36 Item Health Survey*), dont les paramètres mesurent la qualité de vie, a fait ressortir des améliorations dans les domaines de la capacité physique fonctionnelle, de la capacité physique d'accomplir ses tâches (*Role-physical*), de la douleur générale, de la vitalité et du fonctionnement social.

Polyarthrite rhumatoïde : Des essais cliniques ont comparé l'efficacité clinique du célécoxib à celle d'un placebo et de médicaments d'usage courant dans le traitement des signes et des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Ces essais, qui ont porté sur une population d'environ 2100 patients, ont duré jusqu'à 24 semaines. Par rapport au placebo, l'administration de célécoxib s'est accompagnée d'une diminution marquée de la douleur, de la sensibilité et de la tuméfaction articulaires, de l'intensité de la maladie et de la raideur matinale. L'indice ACR 20 (*American College of Rheumatology 20% Responder Index*) pour la PR a mis en évidence une amélioration au chapitre de la capacité fonctionnelle du patient et des paramètres de la qualité de vie relatifs à la santé. Les doses de 100 mg et de 200 mg administrées toutes deux 2 f.p.j. ont eu la même efficacité et leurs effets ont été équivalents à ceux du naproxène administré à la dose de 500 mg, 2 f.p.j. Même si les doses de 100 mg, 2 f.p.j., et de 200 mg, 2 f.p.j., ont été d'une efficacité globale similaire, certains patients ont bénéficié d'avantages additionnels en suivant le schéma posologique à 200 mg, 2 f.p.j. Par contre, on n'a pas observé d'amélioration de l'efficacité par la prise d'une dose de 400 mg plutôt que de 100 ou de 200 mg, 2 f.p.j.

À l'issue d'autres études, on a conclu que l'efficacité du célécoxib administré à la dose de 200 mg, 2 f.p.j., était comparable à celle du diclofénac (75 mg, 2 f.p.j.) et de l'ibuprofène (800 mg, 3 f.p.j.). L'âge, le sexe, la gravité ou la durée de la PR n'ont pas eu d'incidence sur la réponse au célécoxib. Un essai en mode sans insu allant jusqu'à 12 mois et regroupant environ 1900 patients souffrant de PR a permis de confirmer la persistance de l'efficacité du célécoxib.

Les patients atteints de PR traités par le célécoxib à la dose de 200 mg, 2 f.p.j., ont vu leur capacité fonctionnelle s'améliorer, comme l'a corroboré leur score à l'indice d'invalidité fonctionnelle du HAQ (*Health Assessment Questionnaire*). L'indice MOS-SF-36, dont les paramètres mesurent la qualité de vie, a mis en évidence une amélioration dans les domaines de la capacité physique fonctionnelle, de la capacité physique d'accomplir ses tâches (*Role-physical*), de la douleur générale, de la vitalité et du fonctionnement social. La dose de 200 mg de célécoxib 2 f.p.j. a procuré une amélioration supérieure à celle de la dose de 100 mg, 2 f.p.j., selon l'indice d'invalidité du HAQ et les scores du MOS-SF-36 dans les domaines de la capacité physique fonctionnelle et de la douleur générale.

Spondylarthrite ankylosante : L'emploi du célécoxib pour le traitement symptomatique de la spondylarthrite ankylosante a été étudié auprès de 896 patients lors d'essais cliniques comparatifs contre placebo et agents actifs (diclofénac, naproxène ou kétoprofène), dont un essai de 6 semaines et trois essais de 12 semaines. Administré à raison de 100 mg 2 f.p.j., de 200 mg 1 f.p.j., et de 400 mg 1 f.p.j., le célécoxib s'est révélé statistiquement supérieur au placebo pour tous les paramètres d'efficacité, y compris l'intensité de la douleur globale (échelle visuelle analogique – EVA), l'évolutivité globale de la maladie (EVA) et l'atteinte fonctionnelle (indice fonctionnel de Bath). Le tableau 4 présente les résultats obtenus pour chacun des paramètres d'efficacité retenus.

Tableau 4 : Paramètres d'évaluation de l'efficacité clinique du célécoxib lors d'essais sur la spondylarthrite ankylosante

	Placebo	Célécoxib 200 mg (dose totale quotidienne) ^b	Célécoxib 400 mg ³ (dose totale quotidienne) ^c	Kétoprofène 100 mg 2 f.p.j.	Naproxène 500 mg 2 f.p.j.	Diclofénac 150 mg (dose totale quotidienne) ^d
Étude 193	n = 156	n = 137	n = 161	--	n = 157	--
<i>Intensité de la douleur globale^a</i>						
12 ^e semaine	-9,9	-30,0*	-30,4*	--	-36,3*	--
<i>Scores à l'indice fonctionnel de Bath lié à la spondylarthrite ankylosante (BASFI)</i>						
Variation moyenne à la 12 ^e semaine	1,6	-8,6*	-12,5*	--	-16,1*. ^Ω	--
<i>Évolutivité globale de la maladie (EVA)</i>						
Variation moyenne à la 12 ^e semaine	-6,0	-21,5*	-22,7*	--	-27,8*. ^Ω	--
<i>Analyse du taux de réponse (critères ASAS-20)</i>						
Réponse à la 12 ^e semaine,	41 (26)	60 (44)*	86 (53)*	--	98 (62)*. ^Ω	--

	Placebo	Célécoxib 200 mg (dose totale quotidienne) ^b	Célécoxib 400 mg [‡] (dose totale quotidienne) ^c	Kétoprofène 100 mg 2 f.p.j.	Naproxène 500 mg 2 f.p.j.	Diclofénac 150 mg (dose totale quotidienne) ^d
n (%)						
Étude 137	n = 76	n = 80		n = 90		
Intensité de la douleur globale^a						
6 ^e semaine	-11,9	-25,7*	--	-22,5	--	--
Scores à l'indice fonctionnel de Bath lié à la spondylarthrite ankylosante (BASFI)						
Variation moyenne à la 6 ^e semaine	1,3	-11,9*	--	-6,0*	--	--
Étude 243 (FAS)	--	n = 126 (n = 151)	n = 124 (n = 147)	--	--	n = 123 (n = 154)
Intensité de la douleur globale^a						
12 ^e semaine	--	-29,1**	-31,7**	--	--	-32,7
Scores à l'indice fonctionnel de Bath lié à la spondylarthrite ankylosante (BASFI) (population en intention de traiter)						
Variation moyenne à la 12 ^e semaine	--	-0,8 ^Δ	-0,9 ^Δ	--	--	-0,9 ^Δ
Analyse du taux de réponse (critères ASAS-20)						
Réponse à la 12 ^e semaine, n (%)	--	69 (45,4) ^Δ	79 (53,4) ^Δ	--	--	90 (58,4) ^Δ
Étude 247	--	n = 107	n = 108	--	--	n = 115
Intensité de la douleur globale^a						
12 ^e semaine	--	-25,8**	-30,6**	--	--	-28,2
Scores à l'indice fonctionnel de Bath lié à la spondylarthrite ankylosante (BASFI)						
Variation moyenne à la 12 ^e semaine	--	-14,1 ^Δ	-16,1 ^Δ	--	--	-17,1 ^Δ
Analyse du taux de réponse (critères ASAS-20)						
Réponse à la 12 ^e semaine, n (%)	--	55 (51,4) ^Δ	65 (60,2) ^Δ	--	--	66 (57,4) ^Δ

‡ La dose totale quotidienne de 400 mg n'est pas approuvée au Canada pour cette indication.

* Variation statistiquement significative par rapport au placebo ($p < 0,05$), selon une analyse de covariance en fonction des variables suivantes : effets du traitement et du centre, et valeurs initiales.

** Les écarts par rapport au diclofénac n'étaient pas statistiquement significatifs ($p > 0,5$), selon une analyse de covariance (pour l'étude 243, les variables étaient la valeur initiale et l'âge, et les facteurs étaient le traitement, le sexe et les centres; pour l'étude 247, la variable était la valeur initiale, et les facteurs étaient le traitement et les centres.

^Ω Variation statistiquement significative comparativement au célécoxib à 200 mg, 1 f.p.j. ($p < 0,05$).

^Δ Aucune différence significative entre les groupes de traitement.

^a Mesuré au moyen de l'échelle visuelle analogique de 100 mm (évaluation du patient). Toutes les valeurs représentent la variation de la moyenne des moindres carrés entre le début et la fin du traitement, avec

report en aval de la dernière observation dans le cas des patients qui ont abandonné le traitement avant la fin.

- ^b Célécoxib à 100 mg 2 f.p.j. dans l'étude 137, ou à 200 mg 1 f.p.j. dans les études 193, 243 et 247.
- ^c Célécoxib à 200 mg 2 f.p.j. (études 243 et 247) ou à 400 mg 1 f.p.j. (étude 193).
- ^d Diclofénac à libération prolongée, 75 mg 2 f.p.j. dans l'étude 243, ou diclofénac à 50 mg 3 f.p.j. dans l'étude 247.

Analgsie : Dans des modèles de douleur aiguë consécutive à une chirurgie buccale ou orthopédique, le célécoxib a soulagé la douleur qualifiée de modérée à grave par les patients. Des doses uniques de célécoxib ont soulagé la douleur en 30 à 60 minutes. Lors d'études répétées où on a administré des doses multiples de célécoxib contre la douleur causée par une chirurgie orthopédique, celui-ci s'est révélé efficace pour réduire la douleur, sans ajout d'autres analgsiques.

Études spéciales

Expérience clinique avec des doses supérieures aux doses thérapeutiques pour l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde (800 mg/jour), administrées en concomitance avec de l'AAS : Étude CLASS (*Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*)

Modèle de l'étude : Une étude prospective portant sur les résultats à long terme a été menée chez environ 5800 patients atteints d'arthrose et 2200 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les patients ont reçu 400 mg de célécoxib, 2 f.p.j. (ce qui représente des doses 4 fois et 2 fois supérieures aux doses quotidiennes recommandées pour l'arthrose [200 mg] et la polyarthrite rhumatoïde [400 mg], respectivement), 800 mg d'ibuprofène, 3 f.p.j., ou 75 mg de diclofénac, 2 f.p.j. (soit les doses thérapeutiques courantes pour l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde), durant une période médiane de 9 mois dans le cas du célécoxib et du diclofénac, et de 6 mois en ce qui concerne l'ibuprofène. Le principal paramètre évalué était la fréquence des complications ulcéreuses (hémorragie gastro-intestinale, perforation ou obstruction). Parmi les paramètres également prévus au protocole, on retrouve la fréquence des ulcères symptomatiques (ulcères gastroduodénaux dépistés par la présence de symptômes touchant le tube digestif supérieur tels que les douleurs abdominales, la dyspepsie, les nausées, la diarrhée ou les vomissements) et les baisses d'importance clinique du taux d'hémoglobine (> 2 g/dL) et/ou de l'hématocrite (≥ 10 points). Les patients pouvaient prendre en concomitance de faibles doses d'AAS (≤ 325 mg), principalement en prophylaxie cardiovasculaire.

Résultats de l'étude : Aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée entre les 3 groupes au chapitre de la fréquence des complications ulcéreuses, et ce, pour l'ensemble des patients. Les résultats pour toute la durée de l'étude sont présentés au tableau 5.

L'analyse secondaire a révélé que la fréquence des complications ulcéreuses et des ulcères symptomatiques était plus faible chez les patients du groupe célécoxib que chez l'ensemble des patients du groupe ibuprofène et chez ceux ne prenant pas d'AAS. Environ 22 % des patients prenaient de faibles doses d'AAS.

Dans les groupes recevant en concomitance de l'AAS à faibles doses, les taux de complications ulcéreuses et d'ulcères symptomatiques ont été 4 fois plus élevés que chez les patients ne prenant

pas d'AAS (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interaction médicament-médicament, L'acide acétylsalicylique [AAS] et les autres AINS**).

Les doses de célécoxib évaluées ont été associées à une fréquence significativement moindre d'intolérabilité gastro-intestinale comparativement au diclofénac, mais pas à l'ibuprofène (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Tableau 5
Complications ulcéreuses et ulcères symptomatiques chez les patients arthrosiques et polyarthritiques
(Taux après 12 mois [%], manifestations/nombre de patients)

	Doses supérieures aux doses thérapeutiques (arthrose : 4 X; PR : 2 X)	Doses thérapeutiques courantes	
	Célécoxib 400 mg, 2 f.p.j.	Ibuprofène 800 mg, 3 f.p.j.	Diclofénac 75 mg, 2 f.p.j.
Tous les patients (exposition)	2320 années-patients	1112 années- patients	1081 années- patients
<i>Complications ulcéreuses</i>	0,43 (17/3987)	0,55 (11/1985)	0,50 (10/1996)
<i>Complications ulcéreuses et ulcères symptomatiques</i>	1,05* (42/3987)	1,76 (35/1985)	1,30 (26/1996)
Patients ne prenant pas d'AAS (exposition)	1803 années- patients	874 années- patients	841 années- patients
<i>Complications ulcéreuses</i>	0,26 [†] (8/3105)	0,64 (10/1573)	0,26 (4/1551)
<i>Complications ulcéreuses et ulcères symptomatiques</i>	0,68 [‡] (21/3105)	1/72 (27/1573)	0,64 (10/1551)
Patients ne prenant pas d'AAS (exposition)	517 années- patients	248 années- patients	240 années- patients
<i>Complications ulcéreuses</i>	1,02 (9/882)	0,24 (1/412)	1,35 (6/445)
<i>Complications ulcéreuses et ulcères symptomatiques</i>	2,38 (21/882)	1,94 (8/412)	3,60 (16/445)

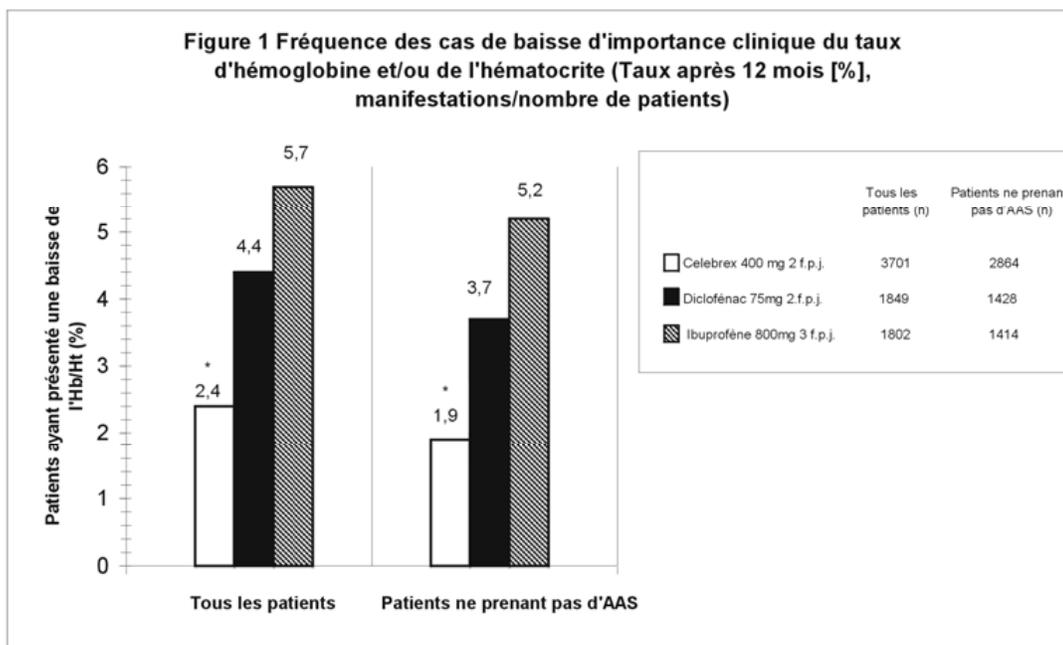
* $p = 0,017$ p/r à l'ibuprofène

[†] $p = 0,037$ p/r à l'ibuprofène

[‡] $p < 0,001$ p/r à l'ibuprofène

Durant une étude prospective à long terme, le célécoxib (à des doses 4 fois et 2 fois supérieures aux doses recommandées pour l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde, respectivement) a également été associé à une fréquence significativement moindre des cas de baisse d'importance clinique du taux d'hémoglobine (> 2 g/dL) ou de l'hématocrite (≥ 10 points) que l'ibuprofène et le diclofénac (voir la figure 1), sans égard à l'usage d'AAS. Les taux correspondants obtenus lors des essais cliniques comparatifs sur l'arthrite (d'une durée de 1 à 6 mois, la plupart ayant duré 3 mois) ont été de 0,4 % avec le placebo, de 0,9 % avec le célécoxib, et de 1,7 %, 3,3 % et 5,2 % avec le naproxène, le diclofénac et l'ibuprofène, respectivement. Les doses de célécoxib

administrées durant ces essais allaient jusqu'à 400 mg, 2 f.p.j. Des différences significatives semblables ont été observées en l'absence d'ulcère hémorragique, chez les patients ne prenant pas d'AAS et chez les patients arthrosiques et polyarthritiques.



* $p < 0,05$ p/r à l'ibuprofène et le diclofénac

Essai CONDOR (Celecoxib versus Omeprazole and Diclofenac for at-risk Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis patients) mené chez les patients atteints d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde présentant un risque accru de complications gastro-intestinales

Dans le cadre d'une étude prospective de 24 semaines sur l'innocuité menée avec répartition aléatoire chez des patients âgés de 60 ans et plus ou ayant des antécédents d'ulcères gastroduodénaux (ne prenant pas d'AAS), le pourcentage de patients qui présentaient des diminutions du taux d'hémoglobine (≥ 2 g/dL) et/ou de l'hématocrite (≥ 10 %), d'origine gastro-intestinale présumée ou confirmée, était moins élevé dans le groupe traité par le célécoxib à 200 mg 2 f.p.j. ($n = 2238$) que dans le groupe de patients recevant en concomitance du diclofénac SR à 75 mg 2 f.p.j. et de l'oméprazole à 20 mg 1 f.p.j. ($n = 2246$) [0,2 % p/r à 1,1 % – origine gastro-intestinale confirmée, $p = 0,004$; 0,4 % p/r à 2,4 % – origine gastro-intestinale présumée, $p = 0,0001$]. La fréquence des complications digestives observées à l'examen clinique, telles que la perforation, l'obstruction et l'hémorragie, était très faible, et il n'y avait pas de différence significative entre les groupes traités (4 à 5 par groupe).

Études endoscopiques : Des explorations endoscopiques du tube digestif supérieur prévues au protocole ont été effectuées chez plus de 4500 patients arthritiques participant à 5 essais à répartition aléatoire, d'une durée de 12 à 24 semaines, comparant le célécoxib à d'autres médicaments d'usage courant, ainsi qu'à un placebo dans 2 cas. Pour environ 1400 des patients ayant reçu du célécoxib à des doses allant de 50 à 400 mg, 2 f.p.j., on dispose de données endoscopiques obtenues après 12 semaines de traitement; pour 184 patients, les données ont été

obtenues après 24 semaines de traitement. Les AINS de comparaison comprenaient le naproxène (500 mg, 2 f.p.j.), le diclofénac (75 mg, 2 f.p.j.) et l'ibuprofène (800 mg, 3 f.p.j.).

Au cours de tous les essais comparant le célécoxib à un AINS, on a obtenu avec le célécoxib un taux d'ulcération gastroduodénale vérifiée par endoscopie inférieur à celui de l'AINS comparé, et ce, pour toutes les doses de célécoxib (voir les tableaux 6, 7 et 8). En ce qui a trait aux essais comparatifs avec placebo, les taux obtenus ont été similaires (voir le tableau 6). Les études ont été conçues pour déceler les différences entre le célécoxib et les AINS de comparaison; par conséquent, elles n'étaient pas assez puissantes pour déceler les petites différences par rapport au placebo. Dans le cadre de ces essais, on a également étudié des doses de célécoxib supérieures à la dose thérapeutique maximale recommandée de 200 mg, 2 f.p.j. La fréquence d'ulcères vérifiés par endoscopie avec ces doses (2 à 4 fois la dose maximale recommandée) est restée semblable à celle associée au placebo. Le délai d'observation n'a pas eu d'incidence sur le taux d'ulcération gastroduodénale vérifiée par endoscopie, comme le montre l'essai d'une durée de 24 semaines dans lequel le taux rapporté avec le célécoxib a été nettement inférieur à celui du diclofénac SR et du même ordre que ceux observés avec le placebo dans d'autres études.

Au cours des 3 essais comparatifs avec le naproxène administré à la dose de 500 mg, 2 f.p.j., tout comme dans l'essai comparatif avec l'ibuprofène à la dose de 800 mg, 3 f.p.j., le traitement par le célécoxib s'est accompagné d'une fréquence moins élevée d'ulcères à l'endoscopie pendant toute la durée de l'étude, la différence étant statistiquement significative. On a mené 2 essais comparatifs avec le diclofénac administré à la dose de 75 mg, 2 f.p.j. Dans l'un d'entre eux, on a constaté une différence statistiquement significative, le taux d'ulcères à l'endoscopie étant plus élevé dans le groupe traité par le diclofénac au moment de l'évaluation (après 6 mois de traitement). Dans l'autre, on n'a pas observé de différence statistiquement significative entre les 2 groupes au chapitre des taux cumulatifs d'ulcères après 1, 2 et 3 mois de traitement. On n'a pas établi de corrélation entre la fréquence d'ulcération et la dose de célécoxib pour la gamme posologique étudiée.

Le tableau 6 indique les taux d'ulcères vérifiés par endoscopie dans 2 études de 12 semaines effectuées chez des patients dont les endoscopies préthérapeutiques avaient donné un résultat négatif.

Tableau 6
Fréquence des ulcères gastroduodénaux vérifiés par endoscopie chez des patients atteints d'arthrose ou de PR

	Études de 3 mois	
	Étude n° 1 (n = 1108)	Étude n° 2 (n = 1049)
Placebo	2,3 % (5/217)	2,0 % (4/200)
Célécoxib : 50 mg, 2 f.p.j	3,4 % (8/233)	--
Célécoxib : 100 mg, 2 f.p.j	3,1 % (7/227)	4,0 % (9/223)
Célécoxib : 200 mg, 2 f.p.j	5,9 % (13/221)	2,7 % (6/219)
Célécoxib : 400 mg, 2 f.p.j	--	4,1 % (8/197)
Célécoxib : 500 mg, 2 f.p.j.	16,2 % (34/210)*	17,6 % (37/210)*

* $p \leq 0,05$ par rapport à tous les autres traitements

Remarque : Les études statistiques n'ont été conçues que pour déceler les différences entre le célécoxib et les AINS de comparaison; par conséquent, elles n'étaient pas assez puissantes pour déceler les petites différences par rapport au placebo.

Le tableau 7 résume les données de 2 essais de 12 semaines réalisés auprès de patients présentant une endoscopie préthérapeutique négative et qui ont subi des endoscopies à intervalles de 4 semaines pour déterminer le risque d'ulcération en fonction du temps.

Tableau 7
Fréquence des ulcères gastroduodénaux vérifiés par endoscopie
lors d'études de 3 mois en série chez des patients atteints d'arthrose ou de PR

	4 ^e semaine	8 ^e semaine	12 ^e semaine	Fin de l'étude
Étude n° 3 (n = 523)				
Célécoxib : 200 mg, 2 f.p.j.	4,0 % (10/252)*	2,2 % (5/227)*	1,5 % (3/196)*	7,5 % (20/266)*
Naproxène : 500 mg, 2 f.p.j.	19,0 % (47/247)	14,2 % (26/182)	9,9 % (14/141)	34,6 % (89/257)
Étude n° 4 (n = 1062)				
Célécoxib : 200 mg, 2 f.p.j.	3,9 % (13/337) [†]	2,4 % (7/296) [†]	1,8 % (5/274) [†]	7,0 % (25/356) [†]
Diclofénac : 75 mg, 2 f.p.j.	5,1 % (18/350)	3,3 % (10/306)	2,9 % (8/278)	9,7 % (36/372)
Ibuprofène : 800 mg, 3 f.p.j.	13,0 % (42/323)	6,2 % (15/241)	9,6 % (21/219)	23,3 % (78/334)

* $p \leq 0,05$ à l'issue des analyses intermédiaires et cumulatives entre le célécoxib et le naproxène.

[†] $p \leq 0,05$ à l'issue des analyses intermédiaires et cumulatives entre le célécoxib et l'ibuprofène.

Le tableau 8 résume les résultats d'une étude de 6 mois à double insu après répartition aléatoire de 430 patients atteints de PR qui comportait un examen endoscopique après 6 mois de traitement.

Tableau 8
Fréquence des ulcères gastroduodénaux vérifiés par endoscopie dans une étude de 6 mois chez des patients atteints de PR

Étude n° 5 (n = 430)	6^e mois
Célécoxib : 200 mg, 2 f.p.j.	4 % (8/212)
Diclofénac : 400 mg, 2 f.p.j.	15 % (33/218)*

* Différence statistiquement significative par rapport au célécoxib; $p < 0,001$

La corrélation entre les résultats des examens endoscopiques et la fréquence relative de réactions indésirables graves du tube digestif supérieur survenant avec différents agents reste à définir (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif**).

Emploi avec l'acide acétylsalicylique (AAS) : Les patients exposés à des facteurs de risque cardiovasculaire, y compris ceux ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral et les patients dont l'état nécessitait de faibles doses d'AAS en prophylaxie cardiovasculaire, ont été admis à l'étude portant sur les résultats à long terme (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Ainsi, approximativement 22 % des patients participant à cette étude prenaient de l'AAS (≤ 325 mg/jour). Comme c'est le cas pour les AINS de comparaison, le taux d'ulcères et de complications ulcéreuses (perforation, obstruction et hémorragie) chez les patients traités par le célécoxib a été plus élevé chez les utilisateurs d'AAS que chez les non-utilisateurs (voir **ESSAIS CLINIQUES, Études spéciales**).

Environ 11 % des patients (440/4000) participant à 4 des 5 études endoscopiques prenaient de l'AAS (325 mg/jour). Dans les groupes de traitement par le célécoxib, on a observé un taux plus élevé d'ulcères à l'endoscopie chez ceux qui prenaient à la fois de l'AAS et du célécoxib que chez ceux traités uniquement par le célécoxib. Toutefois, ce taux accru d'ulcères chez les personnes prenant de l'AAS est demeuré inférieur à ceux observés dans les groupes recevant un médicament de comparaison, que celui-ci soit associé ou non à de l'AAS.

Fonction plaquettaire : Au terme de 4 essais réalisés auprès de 118 sujets, on a conclu que le célécoxib est dénué d'effet sur la fonction plaquettaire. Ainsi, une dose unique de 800 mg et des doses répétées de 600 mg, 2 f.p.j. (soit 3 fois la plus forte dose recommandée) administrées durant une période pouvant aller jusqu'à 7 jours, n'ont pas eu d'effet sur l'agrégation plaquettaire ni sur le temps de saignement par rapport au placebo. Par contre, on a relevé une importante réduction de l'agrégation plaquettaire et une prolongation du temps de saignement à la suite de l'administration du naproxène (500 mg, 2 f.p.j.), de l'ibuprofène (800 mg, 3 f.p.j.) et du diclofénac (75 mg, 2 f.p.j.).

Innocuité cardiovasculaire – Méta-analyse des études sur le traitement chronique :

Les résultats de méta-analyses d'essais cliniques de grande envergure révèlent que, comparativement au placebo, l'administration de célécoxib à des doses élevées (> 200 mg/jour) est associée à une tendance à la hausse du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, de mortalité d'origine cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes**).

Aucun essai clinique comparatif spécialement conçu pour évaluer l'innocuité cardiovasculaire du traitement chronique par le célécoxib n'a été réalisé. Toutefois, on a mené une méta-analyse des données sur l'innocuité tirées de 41 essais cliniques maintenant terminés et dont la durée allait jusqu'à 1 an, ce qui représente un total de 44 308 patients (24 933 patients [56,3 %] ayant reçu du célécoxib, 13 990 patients [31,6 %] ayant reçu un AINS, 4057 patients [9,2 %] ayant reçu un placebo et 1328 patients [3,0 %] ayant reçu du rofécoxib).

Dans le cadre de cette analyse, la fréquence du paramètre d'évaluation combiné (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel et accident vasculaire cérébral non mortel) s'est révélée semblable pour le traitement par le célécoxib (N = 19 773) et pour celui par un AINS non sélectif (N = 13 990) (RR = 0,86, IC à 95 % : 0,59 - 1,26). Ce schéma de manifestations s'est maintenu que les patients aient utilisé ou non de l'AAS (à 325 mg). Par rapport aux AINS non sélectifs combinés, la fréquence des infarctus du myocarde non mortels a cependant affiché une tendance à la hausse (RR = 1,49, IC à 95 % : 0,82 - 2,70) pour le célécoxib, mais celle des accidents vasculaires cérébraux a été significativement plus faible (RR = 0,33, IC à 95 % : 0,14 - 0,78) et celle de la mortalité cardiovasculaire, comparable (RR = 0,72, IC à 95 % : 0,37 - 1,39).

En outre, la fréquence du paramètre d'évaluation combiné (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel et accident vasculaire cérébral non mortel) s'est chiffrée à 0,31 % pour le célécoxib (N = 7462) et à 0,20 % pour le placebo (N = 4057) (RR = 1,26, IC à 95 % : 0,57 - 2,80). Ce schéma de manifestations s'est maintenu que les patients aient utilisé ou non de l'AAS (à 325 mg). Par rapport au placebo, la fréquence des infarctus du myocarde non mortels a affiché

une tendance à la hausse (RR = 1,24, IC à 95 % : 0,27 - 5,76) pour le célécoxib, tout comme celle de la mortalité cardiovasculaire (RR = 1,74, IC à 95 % : 0,49 - 6,17), tandis que celle des accidents vasculaires cérébraux a été semblable (RR = 0,80, IC à 95 % : 0,19 - 3,31).

ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Une étude croisée et à répartition aléatoire a été menée en vue de comparer la biodisponibilité d'une dose unique de deux préparations de célécoxib en capsules à 200 mg chez 28 hommes âgés de 18 à 55 ans, en bonne santé et à jeun. Les données pharmacocinétiques calculées pour ces deux préparations de célécoxib sont présentées ci-dessous.

Comparaison des données de biodisponibilité

Célécoxib (1 × 200 mg) D'après les données mesurées Sans correction pour la teneur Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Produit évalué*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance, 90 %
ASC _T (ng*h/mL)	6323,57 6757,97 (38)	6198,21 6613,08 (38)	102,02	97,49 - 106,77
ASC _I (ng*h/mL)	6412,89 6849,12 (38)	6350,65 6883,15 (36)	100,98	96,42 - 105,76
C _{max} (ng/mL)	735,51 802,25 (41)	670,73 720,86 (41)	109,66	98,20 - 122,45
T _{max} [§] (h)	2,57 (40)	2,66 (42)		
T _{1/2} [§] (h)	8,98 (29)	9,13 (23)		

* Capsules Teva-Celecoxib à 200 mg.

† Capsules Celebrex[®] à 200 mg (Pharmacia Canada Inc.; achetées au Canada).

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV [%]) seulement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

Le célécoxib a fait l'objet d'une série d'études pharmacologiques chez l'animal visant : 1) à examiner sa cinétique et son mode d'action inhibiteurs; 2) à déterminer ses effets anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques *in vivo*; 3) à évaluer son pouvoir cytotoxique digestif en particulier, et ses effets potentiels sur différents systèmes physiologiques ciblés par l'action des AINS, en général. Un des principaux buts de ces études était de comprendre l'action pharmacologique du célécoxib au chapitre de sa capacité à exercer une inhibition sélective des isoenzymes de la COX *in vivo*, *ex vivo* et *in vitro*. On a effectivement démontré qu'il exerce une inhibition sélective à l'endroit de la COX-2 par rapport à la COX-1 dans plusieurs systèmes tant *in vivo* qu'*in vitro*, ce qui étaye les caractéristiques pharmacodynamiques novatrices de cet agent. À l'issue de ces études, on s'attend à ce que le célécoxib soit un agent anti-inflammatoire, analgésique, antipyrétique et antiprolifératif efficace et doté d'un potentiel moindre d'effets indésirables sur les fonctions digestive, rénale et plaquettaire chez l'humain.

On a démontré l'action analgésique du célécoxib en se servant du modèle d'hyperalgésie du coussinet plantaire chez le rat avec injection de carrhagénine et stimulation thermique. On a également constaté une action analgésique à l'aide du modèle de dorsiflexion chez la souris avec l'emploi de 2 irritants, mais le célécoxib n'a eu aucun effet sur la composante du SNC de la réponse douloureuse à la dorsiflexion. La naloxone n'a pas supprimé les effets analgésiques du célécoxib, ce qui permet de conclure que le mode d'action analgésique du célécoxib ne fait pas intervenir les récepteurs opiacés. C'est le modèle de pincement de la queue chez la souris – où l'on n'observe habituellement de réponse qu'aux opiacés, comme la morphine, ou aux anesthésiques locaux – qui a permis de conclure à un mode d'action non dépendant des récepteurs opiacés en raison de l'absence d'effet du célécoxib dans ce modèle. Le célécoxib a atteint une concentration dans les tissus cérébraux qui était plus du double de celle du plasma aux intervalles de temps choisis pour évaluer l'analgésie, ce qui montre la pénétration de cet agent dans le SNC. Administré par voie intrathécale (dans la moelle épinière lombaire) à des rats avant l'injection de carrhagénine dans le coussinet plantaire, le célécoxib a empêché la hausse des PGE₂ dans le LCR, a diminué l'œdème plantaire inflammatoire et a procuré une analgésie au stimulus thermique, ce qui indique qu'une partie de son efficacité analgésique pourrait s'exercer sur la moelle épinière.

Pharmacologie chez l'humain

Effet sur la muqueuse du tube digestif supérieur : Voir **ESSAIS CLINIQUES, Études spéciales**.

Fonction plaquettaire : On a évalué les effets du célécoxib sur la fonction plaquettaire au cours de 4 études dont l'une des principales caractéristiques vient du fait que l'on a administré le célécoxib à des doses supérieures à celles recommandées pour leurs effets anti-inflammatoires et analgésiques.

L'agrégation plaquettaire, le temps de saignement et les taux de thromboxane sérique et sanguin sont les paramètres qui ont servi à mesurer les effets du composé sur la fonction plaquettaire. Au terme de ces études, on a conclu que le célécoxib, administré en une dose unique ou en doses répétées jusqu'à 3 fois supérieures à la plus forte dose recommandée, n'a pas produit de réduction, ni notable, ni constante, de l'agrégation plaquettaire en présence de collagène ou d'arachidonate. Par contre, les AINS comme le naproxène, l'ibuprofène, le diclofénac et l'AAS ont tous réduit de façon marquée l'agrégation plaquettaire.

Le temps de saignement faisait également partie des paramètres étudiés. Les résultats obtenus ont corroboré ceux des analyses sur l'agrégation plaquettaire. En effet, le célécoxib n'a pas modifié de façon notable le temps de saignement par rapport au placebo, contrairement aux AINS étudiés, qui l'ont prolongé.

Le taux sérique de TxB_2 a été réduit par les AINS de comparaison mentionnés ci-dessus, ce qui n'a pas été le cas de façon constante avec le célécoxib. D'autre part, les baisses observées avec le célécoxib étaient insuffisantes pour affecter la fonction plaquettaire. Dans ces études, l'analyse de régression linéaire des concentrations plasmatiques de célécoxib n'a pas fait ressortir de corrélation entre celles-ci et la fonction plaquettaire.

Fonction rénale : On a entrepris des études spéciales afin d'évaluer les effets du célécoxib sur la fonction rénale chez des groupes plus exposés aux effets hémodynamiques rénaux indésirables des AINS. On a donc évalué les effets du célécoxib sur la fonction rénale de sujets âgés en bonne santé, de patients présentant une insuffisance rénale chronique stable et de patients suivant un régime hyposodé avec restriction de liquide. Le célécoxib n'a pas eu d'effets nocifs sur la filtration glomérulaire (FG) chez les sous-groupes considérés comme particulièrement exposés aux effets hémodynamiques rénaux indésirables des AINS. Des doses de 200 et de 400 mg, 2 f.p.j., n'ont pas eu d'effet perceptible sur la FG, ni chez les sujets âgés en bonne santé, ni chez ceux présentant une dysfonction rénale modérée ou une déplétion sodée légère. L'administration du célécoxib s'est accompagnée de réductions transitoires de la natriurie. Toutefois, on n'a pas observé cet effet de façon constante et les variations, de faible amplitude, se sont produites chez des patients dont l'apport en sodium alimentaire était rarement rigoureusement contrôlé.

L'administration du célécoxib a été associée à une diminution de l'excrétion urinaire de la 6-céto-PGF_{1a} et de la PGE₂, mais, contrairement à celle du naproxène, elle n'a pas eu d'effet notable sur le taux sérique du TxB_2 ni sur l'excrétion urinaire du 11-déhydro TxB_2 . Ces résultats concordent avec l'absence d'effet inhibiteur du célécoxib sur la COX-1, par opposition à l'action non spécifique qu'exerce le naproxène sur la COX.

Action analgésique : Voir **ESSAIS CLINIQUES, Arthrose et Polyarthrite rhumatoïde.**

TOXICOLOGIE

Toutes les manifestations observées au cours des études sur le célécoxib réalisées chez l'animal concordent avec l'action pharmacodynamique du composé (soit l'inhibition de la synthèse des PG) et sont survenues à la suite d'expositions et de concentrations plasmatiques maximales du composé actif (c'est-à-dire le célécoxib) dépassant celles requises pour obtenir l'effet

thérapeutique escompté. Le célécoxib n'est pas mutagène ni cancérigène chez les rongeurs. Les lésions digestives ne sont observables qu'à la suite d'une exposition supérieure à celle requise aux fins thérapeutiques. Les études chez l'animal ont fait ressortir des différences majeures entre le célécoxib et les AINS comparés notamment : 1) une marge d'innocuité supérieure au chapitre des lésions digestives chez les espèces vulnérables; 2) l'absence de lésion du fundus gastrique et du gros intestin après l'administration par gavage ou en capsules; 3) l'absence d'effet sur l'hémostase; 4) l'absence de nécrose médullaire rénale dans les études de toxicité chronique chez les rongeurs et 5) l'absence de dystocie. Toutes ces observations permettent d'affirmer que le célécoxib est sans danger chez l'humain.

Pour les expositions et les concentrations plasmatiques maximales prévues à la suite de l'administration des doses thérapeutiques (200 et 400 mg/jour), on n'a observé aucun signe de toxicité ni aucun effet pharmacodynamique nocif imputables au célécoxib chez l'animal.

Au cours des études de toxicité chronique de 6 mois chez le rat, on n'a observé aucun signe de lésion des voies digestives avec une exposition ou une concentration plasmatique maximale 3 à 6 fois supérieures à celles prévues à la suite de l'administration des doses thérapeutiques. Il en a été de même chez le chien après 12 mois d'administration, avec des expositions et des concentrations plasmatiques maximales moyennes de 2 à 5 fois supérieures à celles prévues à la suite de l'administration des doses thérapeutiques.

Des taux d'exposition plus élevés ont produit des lésions des voies digestives limitant les doses chez le rat et chez le chien. La lésion digestive causée par le célécoxib a une morphologie similaire à celle observée avec les AINS courants et ne constitue donc pas un nouveau type de lésion. Dans l'étude de toxicité chronique chez le rat, on a observé des lésions digestives et des mortalités à la suite d'une exposition à une concentration du composé 6 à 12 fois supérieure à celle prévue après l'administration des doses thérapeutiques. Les lésions ont davantage affecté les femelles en raison d'un degré d'exposition plus élevé relevant du dimorphisme propre à l'espèce. Au cours d'une étude de toxicité subaiguë d'une durée de 4 semaines chez le chien, on a constaté des lésions digestives et des mortalités à la suite d'une exposition environ 4 à 9 fois supérieure à celle prévue après l'administration des doses thérapeutiques. Chez le chien, la lésion de la muqueuse digestive, qui est une conséquence prévue de l'inhibition de la COX-1, s'est révélée réversible à l'arrêt de l'administration du célécoxib. Toutefois, le fort taux d'exposition requis pour produire de telles lésions concorde avec la théorie pharmacologique de l'inhibition spécifique de la COX-2 par le célécoxib dans la gamme posologique thérapeutique.

Le célécoxib n'a pas entraîné d'effet pharmacodynamique indésirable sur le système nerveux central ni sur la fonction respiratoire à des concentrations plasmatiques respectivement 2 à 5 fois, et 3 à 6 fois plus élevées que celles prévues à la suite de l'administration des doses thérapeutiques. Chez le chien, des doses suffisantes pour causer des lésions digestives et la mort n'ont pas altéré le temps de saignement dans le modèle étudié. On a observé certains effets cardiovasculaires chez des animaux anesthésiés recevant du célécoxib par voie intraveineuse. Ainsi, des hausses légères et sporadiques de la pression télédiastolique ventriculaire gauche se sont produites chez le chien et des hausses de la tension artérielle systolique et diastolique moyenne sont survenues chez le cobaye. Ces effets se sont manifestés à des concentrations plasmatiques respectivement 3 à 7 fois, et 3 à 6 fois supérieures à la C_{max} prévue à la suite de l'administration des doses thérapeutiques. Ces variations ne sont nullement indicatrices d'un

effet pouvant avoir une portée clinique et on ne s'attend pas à les voir chez les patients traités aux doses usuelles.

Chez des rats mâles et femelles, on a observé une baisse de la natriurie (effet anti-natriurétique) à des concentrations plasmatiques de célécoxib dépassant au moins de 3 fois la C_{max} obtenue après l'administration des doses thérapeutiques. Cet effet anti-natriurétique est une conséquence pharmacodynamique prévisible de l'inhibition des prostaglandines rénales. Au cours des études de toxicité chronique chez le rat, l'effet anti-natriurétique s'est manifesté après 6 semaines d'administration exposant l'animal à des concentrations 2 à 4 fois supérieures à celles attendues à la suite de l'administration des doses thérapeutiques. Par contre, on n'a pas observé d'effet anti-natriurétique après 13 ou 26 semaines d'exposition à un taux respectivement 6 et 9 fois plus élevé que celui produit par la dose thérapeutique quotidienne maximale (400 mg/jour).

Cancérogénèse : Les études menées chez le rat et la souris afin d'évaluer le pouvoir cancérogène du célécoxib n'ont pas mis en évidence de signe de cancérogénèse ni d'augmentation de la fréquence des tumeurs propres à ces espèces après une durée minimale d'administration du composé de 104 semaines. Cette évaluation a porté sur des rats dont le taux d'exposition tout au long de l'étude dépassait celui prévu après l'administration des doses thérapeutiques de 4 à 9 fois dans le cas des mâles, et de 5 à 10 fois, dans celui des femelles. Des lésions digestives et des mortalités sont venues confirmer le dépassement de la dose maximale tolérable (DMT) chez les mâles comme chez les femelles. Les lésions se sont révélées plus fréquentes chez les femelles exposées aux fortes doses de célécoxib en raison du dimorphisme propre à l'espèce. Elles ont considérablement abaissé le taux de survie des mâles dans les groupes recevant les 2 doses les plus fortes, et des femelles à toutes les doses. Chez les mâles, on a établi la DSENO (dose sans effet nocif observable) sur l'appareil digestif à un taux d'exposition excédant de 1 à 2 fois celui prévu à la suite de l'administration des doses thérapeutiques. Comme le degré d'exposition des femelles tout au long de l'étude était en général supérieur à celui exempt d'effet chez les mâles, on n'a pas pu établir de DSENO dans leur cas.

L'évaluation de la cancérogénèse a porté sur des souris exposées en moyenne à un taux dépassant celui prévu après l'administration des doses thérapeutiques de 1 à 2,5 fois dans le cas des mâles, et de 1 à 2 fois dans celui des femelles. On a constaté le dépassement de la DMT dans tous les groupes de doses par la présence de lésions touchant tous les segments des voies digestives. Ces lésions ont concouru à une diminution considérable du taux de survie dans tous les groupes de doses à l'exception du groupe de la plus faible dose. La fréquence des lésions s'est révélée comparable chez les mâles et chez les femelles parce qu'on a suivi des posologies différentes pour compenser le dimorphisme de l'espèce. L'ajout du célécoxib à la nourriture des animaux a peut-être causé une exposition topique directe des voies digestives, ce qui expliquerait d'une part, la présence de lésions tout le long des voies digestives, et d'autre part, le plus faible taux d'exposition provoquant des lésions chez la souris.

Aucune autre forme de toxicité ou de lésion irréversible n'a été mise en évidence chez le rat, la souris ou le chien recevant du célécoxib. On n'a relevé aucun cas de nécrose médullaire rénale chez le rat et la souris, mais on a observé cet effet chez 2 chiens, en association avec des lésions et des hémorragies digestives graves. Les lésions digestives survenues chez ces 2 chiens ont

entraîné une septicémie, une embolie bactérienne et une hypovolémie (secondaire à l'hémorragie) qui sont des facteurs prédisposant la médullaire rénale aux lésions.

Reproduction et tératologie : Chez le rat, le célécoxib n'a produit aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles, ni sur la fonction reproductrice des mâles à la suite d'un taux d'exposition 3,5 à 7 fois plus élevé chez les mâles, et 19 à 38 fois plus élevé chez les femelles, que celui prévu à la suite de l'administration des doses thérapeutiques. On n'a observé aucun effet reproductible sur l'ovulation. Par contre, chez les femelles exposées au célécoxib à un taux 5 à 11 fois supérieur à celui prévu à la suite de l'administration des doses thérapeutiques, on a noté une diminution de la viabilité embryonnaire reflétée par l'expulsion d'embryons avant et après l'implantation. Cet effet n'était plus perceptible après une période de rétablissement et l'arrêt de l'administration du composé. On peut donc probablement l'imputer à l'interruption de processus physiologiques essentiels à l'implantation et au maintien de la gravidité et qui sont sous la dépendance des prostaglandines, et non pas à la conséquence d'altérations permanentes de la fonction reproductrice chez la femelle. En ce qui a trait aux effets sur les premiers stades de la reproduction, on a établi la DSENO à un taux d'exposition de 4 à 8 fois supérieur à celui prévu après l'administration des doses thérapeutiques.

Les études de tératologie effectuées chez le rat et le lapin avec le célécoxib n'ont mis en évidence aucun signe de tératogenèse à un taux d'exposition environ 3 fois plus élevé que celui prévu après l'administration des doses thérapeutiques. À l'issue de 3 études de tératologie sur 4 chez le rat, on a constaté des hernies diaphragmatiques aux doses exposant les animaux à un taux 6 à 12 fois supérieur à celui qu'on obtient après l'administration des doses thérapeutiques. On a également relevé cette malformation, mais à une fréquence moindre, au cours de l'évaluation périnatale de la progéniture en vie. On a observé une augmentation du taux de côtes ondulées dans une étude de tératologie chez le rat, que l'on n'a pas relevée dans une deuxième étude. Ce phénomène est réversible, et on ne considère pas qu'il s'agit d'un effet indésirable pouvant avoir une portée clinique chez l'humain. Au cours des études de tératologie chez le lapin, on a observé un faible taux de malformations du septum interventriculaire (MSI) et d'autres anomalies du genre, y compris une dilatation aortique et une sténose de l'artère pulmonaire après l'absorption de doses près de 5 fois supérieures aux doses thérapeutiques. Étant donné que le faible taux de MSI observé à l'issue des études sur le célécoxib ne peut être clairement différencié du taux généralement observé chez les animaux témoins, la relation de cause à effet avec le célécoxib est incertaine. Au cours des études de tératologie, on a établi que les DSENO chez le rat (10 mg/kg/j) et chez le lapin (60 mg/kg/j) se situent à un taux d'exposition environ 3 fois supérieur à celui prévu à la suite de l'administration des doses thérapeutiques.

L'évaluation périnatale a fait ressortir une durée de gestation légèrement prolongée chez les rates recevant du célécoxib, mais ce phénomène n'était pas proportionnel à la dose et il est resté dans les limites observées avec des témoins d'études antérieures. On n'a observé aucun cas de dystocie ni aucun prolongement de la parturition dans cette étude. On n'a pas davantage relevé d'effets du célécoxib sur l'apparence physique des ratons à l'exception des hernies diaphragmatiques mentionnées précédemment. À la suite de l'administration de célécoxib aux femelles F₀, on n'a observé aucun effet indésirable au chapitre de la survie, du développement physique, du comportement et de la capacité reproductrice de la génération F₁, ou du développement et de la survie de la progéniture F₂. Les concentrations plasmatiques les plus élevées mesurées chez les femelles traitées et chez les nouveau-nés sont respectivement à peu

près 1 à 2 fois, et 5 à 10 fois supérieures à la C_{\max} prévue après l'administration des doses thérapeutiques.

Mutagenèse : Le célécoxib ne s'est pas révélé mutagène à l'issue de l'épreuve d'Ames sur les bactéries; il ne s'est pas révélé mutagène non plus sur les cellules mammaliennes. On n'a pas observé de signe d'effet clastogène, c'est-à-dire de cassure chromosomique durant la mitose *in vitro*, ni *in vivo* chez le rat exposé à un taux dépassant celui prévu après l'administration des doses thérapeutiques de 6 à 12 fois dans le cas des mâles, et de 16 à 33 fois, dans celui des femelles. Ces résultats concordent avec l'absence de pouvoir cancérogène du célécoxib constaté à l'issue des études de cancérogenèse.

RÉFÉRENCES

1. Anderson GD, Hauser SD, McGarity KL, *et al.* Selective inhibition of cyclooxygenase (COX)-2 reverses inflammation and expression of COX-2 and interleukin 6 in rat adjuvant arthritis. *J Clin Invest* 1996;97:2672-79.
2. Barkhuizen A, Steinfeld S, Robbins J, *et al.* Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:1805–12.
3. Bolten WW. Scientific rationale for specific inhibition of COX-2. *J Rheumatol* 1998;25(51):2-7.
4. Burr A, Kent J, Knight D, *et al.* A Multicenter, Double-Blind, Parallel Group Study Comparing The Incidence Of Clinically Significant Upper Gastrointestinal Event Between Celecoxib 400mg BID and Ibuprofen 800 mg TID or Diclofenac 75 mg BID. Data on file, Pharmacia.
5. Camerlain M, Myhal D. COX-2 selectivity: A new class of NSAIDs. *Can J Diag* 1998;(10):118-25.
6. Carson JL, Willet LR. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. An overview of the epidemiological evidence. *Drugs* 1993;46:243-48.
7. Chan F, Cryer B, Goldstein J, Lanas A, Peura D, Scheiman J, *et al.* A novel composite endpoint to evaluate the gastrointestinal (GI) effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs through the entire GI tract. *J Rheumatol* 2010;37(1)167-74.
8. Chan F, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*. 2010 Jul 17, 376(9736):173-9.
9. Copeland RA, Williams JM, Gannaras J, *et al.* Mechanism of selective inhibition of inducible isoform of prostaglandin G/H synthas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:11202-6.
10. Crofford LJ. COX-1 and COX-2 tissue expression: Implications and predictions. *J Rheuma* 1997;24(Supp 49):15-9.
11. Crofford LJ, Wilder RL, Ristimaki AP, *et al.* Cyclooxygenase-1 and-2 expression in rheumatoid synovial tissues. Effects of interleukin-1 beta, phorbol ester, and corticosteroids. *J Clin Invest* 1994; 93:1095-101.
12. Dinchuk JE, Car BD, Focht RJ, *et al.* Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase II. *Nature* 1995;378:406-9.

13. Dougados M, Béhier J-M, Jolchine I, *et al.* Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001;44:180-5.
14. Fu JY, Masferrer JL, Seibert K, *et al.* The induction and suppression of prostaglandin H₂ synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem* 1990;265:16737-40.
15. Gierse JK, Hauser SD, Creely DP, *et al.* Expression and selective inhibition of the constitutive and inducible forms of human cyclo-oxygenase. *J Biochem* 1995; 305:479-84.
16. Gierse JK, McDonald JJ, Hauser SD, *et al.* A single amino acid difference between cyclooxygenase (COX-1) and -2 (COX-2) reverses the selectivity of COX-2 specific inhibitors. *J Biol Chem* 1996;271(26):15810-4.
17. Grossman CJ, Wiseman J, Lucas FS, *et al.* Inhibition of constitutive and inducible cyclooxygenase activity in human platelets and mononuclear cells by NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Inflamm Res* 1995;44:253-7.
18. Harris RC, McKanna JA, Akai Y, *et al.* Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J Clin Invest* 1994;94:2504-10.
19. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999;353:307-14.
20. Hla T, Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Pharmacol* 1992;89:7384-8.
21. Information Letter, Health Protection Branch. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. DD-33; August 21, 1985.
22. Jouzeau J-Y, Terlain B, Abid A, *et al.* Cyclo-oxygenase isoenzymes: How recent findings affect thinking about nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs* 1997;53(4):563-82.
23. Kargman S, Charleson S, Cartwright M, *et al.* Characterization of prostaglandin G/H synthase 1 and 2 in rat, dog, monkey, and human gastrointestinal tracts. *Gastroenterology* 1996;111:445-54.
24. Kaufmann WE, Worley PF, Pegg J, *et al.* COX-2, a synaptically induced enzyme, is expressed by excitatory neurons at postsynaptic sites in rat cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:2317-21.
25. Kurumbail RG, Stevens AM, Gierse JK., *et al.* Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature* 1996;384:644-8.
26. Lane NE. Pain management in osteoarthritis: The role of COX-2 inhibitors. *J Rheumatol* 1997;24(49):20-49.

27. Laneuville O, Breuer DK, DeWitt DL, *et al.* Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271:927-34.
28. Langenbach R, Morham SG, Tiano HF, *et al.* Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration. *Cell* 1995;83:483-92.
29. Lipsky PE, Isakson PC. Outcome of specific COX-2 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24(49):9-14.
30. Masferrer JL, Seibert K, Zweifel B, *et al.* Endogenous glucocorticoids regulate an inducible cyclooxygenase enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:3917-21.
31. Masferrer JL, Zweifel BS, Manning PT, *et al.* Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 *in vivo* is antiinflammatory and nonulcerogenic. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:3228-32.
32. Meade EA, Smith WL, DeWitt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isoenzymes by aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* 1993;268(9):6610-4.
33. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, *et al.* Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:11693-7.
34. Moore *et al.* Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports. *Arthritis Research & Therapy* 2005; R644-R665.
35. Morham SG, Langenbach R, Loftin CD, *et al.* Prostaglandin synthase 2 gene disruption causes severe renal pathology in the mouse. *Cell* 1995;83:473-82.
36. O'Banion KM, Winn VD, Young DA. cDNA cloning and functional activity of a glucocorticoid-regulated inflammatory cyclooxygenase. *Biochem* 1992;89:4888-92.
37. Otto JC, Smith WL. Prostaglandin endoperoxide synthases-1 and -2. *J Lipid Mediators Cell Signal* 1995;12:139-56.
38. Picot D, Loll PJ, Garavito RM. The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H2 synthase-1. *Nature* 1994;367:243-9.
39. Portanova JP, Zhang Y, Anderson GD, *et al.* Selective neutralization of prostaglandin E2 blocks inflammation, hyperalgesia, and interleukin 6 production *in vivo*. *J Exp Med* 1996;184:883-901.

40. Rome LH, Lands, WEM. Structural requirements for time-dependent inhibition of prostaglandin biosynthesis by anti-inflammatory drugs. *Proc Natl Acad Sci* 1975;72:4863-5.
41. Solomon S, Pfeffer M, McMurray J *et al* for the APC and PreSAP Trial Investigators. Effect of Celecoxib on Cardiovascular Events and Blood Pressure in Two Trials for the Prevention of Colorectal Adenomas. *Circulation*. 2006; 114; 1028-1035.
42. Seibert K, Zhang Y, Leahy K., *et al*. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:12013-7.
43. Simon LS, Lanza FL, Lipsky PE, *et al*. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor. *Arthritis Rheum* 1998;9:1591-1602.
44. Sirois J, Richards JS. Purification and characterization of a novel, distinct isoform of prostaglandin endoperoxide synthase induced by human chorionic gonadotropin in granulosa cells of rat preovulatory follicles. *J Biol Chem* 1992;267:6382-8.
45. Smith WL, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases- 1 and -2. *Adv Immunol* 1996;62:167-215.
46. Vane JR, Mitchell JA, Appleton I, *et al*. Inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric-oxide synthase in inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 2046-50.
47. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin- like drugs. *Nature New Biol* 1971;231:232-5.
48. White WB, Faich G, Whelton A, *et al*. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol* 2002;89:425-30.
49. Xie WL, Chipman JG, Robertson DL, *et al*. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2692-6.
50. Solomon SD *et al*. Cardiovascular Risk Associated with Celecoxib in a Clinical Trial for Colorectal Adenoma Prevention. *New England Journal of Medicine* 2005;352:1071-80.
51. Monographie de Celebrex[®]. Pfizer Canada inc., Kirkland, Québec. Date de révision : 31 mai 2017. N^o de contrôle : 202594.
52. Étude de biodisponibilité comparative portant sur une dose unique de deux préparations de célécoxib chez des sujets à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr TEVA-CELECOXIB Capsules de célécoxib

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-CELECOXIB et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-CELECOXIB. Si vous avez des questions au sujet de votre santé, des médicaments que vous prenez ou des renseignements contenus dans le présent dépliant, votre médecin et votre pharmacien sont les professionnels de la santé les mieux informés et le plus en mesure d'y répondre.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre professionnel de la santé vous a prescrit TEVA-CELECOXIB pour au moins une des raisons suivantes :

- soulager la douleur causée par l'arthrose;
- soulager la douleur articulaire et réduire l'enflure causée par la polyarthrite rhumatoïde;
- soulager la douleur causée par la spondylarthrite ankylosante;
- soulager la douleur causée par une entorse, une chirurgie orthopédique (intervention sur un os ou une articulation) (MAIS PAS une opération à cœur ouvert) ou une extraction dentaire, pendant une courte période (7 jours, au maximum).

Les effets de ce médicament :

TEVA-CELECOXIB (célécoxib) est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui réduit l'enflure, la rougeur et la douleur articulaires causées par certaines substances chimiques produites par votre organisme et qui portent le nom de *prostaglandines*. Aux doses prescrites, TEVA-CELECOXIB n'affecte pas les prostaglandines qui favorisent la couche protectrice de l'estomac, réduisant ainsi le risque d'hémorragie gastrique.

TEVA-CELECOXIB étant un AINS, ce médicament NE GUÉRIRA PAS votre maladie et ne l'empêchera pas d'évoluer, mais il pourra soulager la douleur et diminuer l'enflure tant et aussi longtemps que vous continuerez à le prendre.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

NE PRENEZ PAS TEVA-CELECOXIB si l'une ou l'autre des circonstances suivantes s'applique à votre cas :

- Pontage coronarien (prévu ou récent);
- Insuffisance cardiaque grave et non maîtrisée;
- Allergie au célécoxib ou à tout autre ingrédient de TEVA-CELECOXIB;
- Allergie aux sulfamides;

- Allergie à l'aspirine (acide acétylsalicylique [AAS]) ou à un autre AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien);
- Grossesse de plus de 28 semaines (au troisième trimestre);
- Allaitement (prévu ou en cours);
- Ulcère actif;
- Saignements de l'estomac ou des intestins (en cours);
- Hémorragie cérébrale ou tout autre type de trouble hémorragique;
- Maladie inflammatoire des intestins (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse);
- Maladie du foie (évolutive ou grave);
- Maladie du rein (grave ou en aggravation);
- Taux élevé de potassium dans le sang.

La sûreté d'emploi et l'efficacité de TEVA-CELECOXIB NE SONT PAS établies chez les patients de moins de 18 ans. Par conséquent, l'emploi de TEVA-CELECOXIB n'est pas recommandé chez ces patients.

L'incidence de crises cardiaques, d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), de caillots sanguins dans les jambes ou les poumons et d'infections ou d'autres complications était plus élevée chez les patients qui ont pris des médicaments appartenant à la même classe que TEVA-CELECOXIB après un pontage aortocoronarien (un certain type de chirurgie cardiaque) que chez ceux qui N'ONT PAS pris ce type d'agents.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le célécoxib.

Les ingrédients non médicinaux sont :

TEVA-CELECOXIB (célécoxib) en capsules de 100 mg : Chaque capsule contient 100 mg de célécoxib ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, dioxyde de titane, gélatine, gomme laque, laurylsulfate de sodium, mannitol en poudre, polyvidone, propylène glycol, solution d'ammoniaque (forte) et stéaryl fumarate de sodium.

TEVA-CELECOXIB (célécoxib) en capsules de 200 mg : Chaque capsule contient 200 mg de célécoxib ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, dioxyde de fer jaune, dioxyde de titane, gélatine, gomme laque, laurylsulfate de sodium, mannitol en poudre, polyvidone, propylène glycol, solution d'ammoniaque (forte) et stéaryl fumarate de sodium.

Les formes pharmaceutiques sont :

Capsules de 100 mg et de 200 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Si l'une ou l'autre des situations suivantes s'appliquent à vous, à l'heure actuelle ou dans le passé, il serait bon que vous discutiez avec votre professionnel de la santé des options thérapeutiques autres que la prise de TEVA-CELECOXIB :

- Crise cardiaque ou angine;
- AVC ou mini-AVC;
- Perte de la vue;
- Insuffisance cardiaque congestive;
- Grossesse en cours (de moins de 28 semaines);
- Ulcère ou hémorragie aux intestins.

Consultez également votre professionnel de la santé si vous prenez une dose de TEVA-CELECOXIB supérieure à 200 mg/jour ou si vous avez pris TEVA-CELECOXIB régulièrement au cours des 18 derniers mois. Le risque d'effets indésirables de nature cardiovasculaire tels que ceux qui ont été décrits ci-dessus augmente dans ces deux cas.

Avant d'utiliser TEVA-CELECOXIB, consultez votre médecin ou pharmacien si l'une des situations suivantes vous concerne :

- Maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins (qu'on appelle aussi maladie cardiovasculaire), y compris une hypertension non maîtrisée, une insuffisance cardiaque, une cardiopathie ischémique établie ou une artériopathie périphérique;
- Facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (voir ci-dessus), tels que : hypertension, taux anormalement élevés de gras (cholestérol, triglycérides) dans le sang;
- Diabète sucré ou régime à teneur réduite en sucre;
- Athérosclérose;
- Troubles circulatoires au niveau des membres;
- Usage du tabac, c'est-à-dire que vous fumez ou avez déjà fumé;
- Maladie rénale ou troubles urinaires;
- Antécédents d'ulcère ou de saignements dans l'estomac ou les intestins;
- Antécédents d'hémorragie cérébrale;
- Troubles hémorragiques;
- Antécédents familiaux d'allergie aux sulfamides;
- Antécédents familiaux d'allergie aux AINS, par exemple AAS, célécoxib, diclofénac, diflunisal, étodolac, fénoprofène, flurbiprofène, ibuprofène, indométacine, kétoprofène, kétorolac, acide méfénamique, meloxicam, nabumétone, naproxène, oxaprozine, piroxicam, rofécoxib, sulindac, ténoxiam, acide tiaprofénique, tolmétine ou valdécoxib (liste NON complète);
- Antécédents familiaux d'asthme, de polypes nasaux,

d'inflammation prolongée des sinus (sinusite chronique) ou d'urticaire;

- Troubles digestifs (troubles de l'estomac ou des intestins);
- Grossesse en cours;
- Tout autre problème médical.

TEVA-CELECOXIB pourrait diminuer la fertilité; par conséquent, son emploi n'est pas recommandé chez les femmes qui éprouvent de la difficulté à devenir enceintes.

De plus, avant de prendre ce médicament, vous devez avertir votre professionnel de la santé si vous planifiez une grossesse.

Consignes à suivre durant le traitement

- Mentionnez à tout médecin, dentiste, pharmacien ou autre professionnel de la santé que vous prenez ce médicament, en particulier si vous devez subir une chirurgie cardiaque.
- NE CONSOMMEZ PAS de boissons alcoolisées pendant le traitement, car cela vous exposerait davantage aux troubles d'estomac.
- Si vous êtes atteint d'une maladie cardiovasculaire ou que vous présentez des risques de maladie cardiovasculaire, votre médecin réévaluera régulièrement la nécessité de poursuivre le traitement par TEVA-CELECOXIB. Les personnes qui présentent ces caractéristiques ne doivent pas recevoir de doses de TEVA-CELECOXIB supérieures à 200 mg/jour.

Cherchez à obtenir immédiatement un traitement médical d'urgence si, à quelque moment que ce soit, vous présentez des signes ou des symptômes de problèmes touchant le cœur ou les vaisseaux sanguins, tels qu'une douleur dans la poitrine, de l'essoufflement ou des troubles de la parole.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Consultez votre professionnel de la santé et votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments (en vente libre ou non), comme l'un des agents suivants (liste NON complète) :

- Acide acétylsalicylique (aspirine) ou autre AINS, p. ex. diclofénac, ibuprofène, indométacine, kétorolac, méloxicam ou naproxène;
- Antiacides ou inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole);
- Antidépresseurs (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS]), p. ex. citalopram, paroxétine, fluoxétine ou sertraline;
- Antihypertenseurs comme des: inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), p. ex. énalapril, lisinopril, péridopril ou ramipril, ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA), p. ex. candésartan, irbésartan, losartan ou valsartan; et bêtabloquants, p. ex. métoprolol;

- Anticoagulants (pour prévenir les caillots sanguins), p. ex. warfarine, apixaban, rivaroxaban, dabigatran, AAS ou clopidogrel;
- Corticostéroïdes (y compris les glucocorticoïdes), p. ex. prednisone;
- Cyclosporine;
- Digoxine;
- Diurétiques, p. ex. furosémide ou hydrochlorothiazide;
- Fluconazole;
- Lithium;
- Dextrométhorphan (ingrédient de certains médicaments contre la toux);
- Tacrolimus.

La prise de TEVA-CELECOXIB avec un anticoagulant tel que la warfarine augmente le risque d'hémorragie, qui peut être fatale, en particulier chez les personnes âgées.

Il est possible que votre professionnel de la santé vous prescrive une faible dose d'AAS comme anticoagulant, afin de prévenir le risque cardiovasculaire pendant le traitement par TEVA-CELECOXIB. Si tel est le cas, ne prenez que la quantité d'AAS prescrite, car le risque de lésions ou de troubles gastriques est plus élevé si vous prenez à la fois TEVA-CELECOXIB et de l'AAS que si vous prenez seulement TEVA-CELECOXIB.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie : Patients de 18 ans ou plus seulement.

Trouble médical	Dose de départ	Dose maximale (par jour)	Durée maximale du traitement (jours)
Arthrose (18 ans ou plus)	200 mg une fois par jour ou 100 mg deux fois par jour	200 mg	Non spécifiée
Polyarthrite rhumatoïde (18 ans ou plus)	100 mg deux fois par jour	400 mg	Non spécifiée
Spondylarthrite ankylosante (18 ans ou plus)	200 mg une fois par jour ou 100 mg deux fois par jour	200 mg	Non spécifiée
Douleur (18 ans ou plus)	400 mg le premier jour, puis 200 mg une fois par jour par la suite	400 mg	7 jours

Prenez TEVA-CELECOXIB conformément aux directives de votre professionnel de la santé. **NE DÉPASSEZ PAS la dose prescrite et N'EN PRENEZ PAS plus souvent qu'il ne vous l'a recommandé ou pendant une période plus longue. L'idéal serait que vous preniez la plus faible dose possible pendant la plus courte période possible.** La prise d'une trop grande quantité de TEVA-CELECOXIB peut augmenter le risque d'effets indésirables et parfois même dangereux, en particulier chez les personnes âgées et chez celles qui sont atteintes d'autres maladies ou qui prennent d'autres médicaments.

Si vous devez prendre TEVA-CELECOXIB pendant plus de 7 jours, consultez votre professionnel de la santé périodiquement afin de vérifier si ce médicament vous convient ou s'il entraîne des effets indésirables.

Ce médicament n'a été prescrit qu'à vous seul. N'EN DONNEZ JAMAIS à une autre personne, car cela pourrait lui nuire, même si elle a des symptômes semblables aux vôtres.

TEVA-CELECOXIB N'EST PAS recommandé pour les patients de moins de 18 ans, car l'innocuité et l'efficacité de ce médicament N'ONT PAS été établies dans cette population.

TEVA-CELECOXIB peut être pris avec ou sans aliments.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, prenez-la dès que vous y pensez, puis poursuivez le traitement en prenant votre prochaine dose à l'heure prévue.

Surdosage

Si vous dépassez la dose prescrite, consultez immédiatement votre professionnel de la santé.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

TEVA-CELECOXIB peut causer certains effets indésirables, en particulier à l'occasion d'un traitement prolongé ou de la prise de doses élevées. L'apparition de tels effets indésirables peut nécessiter une attention médicale. Signalez tout symptôme ou effet indésirable à votre professionnel de la santé.

TEVA-CELECOXIB peut causer de la somnolence ou de la fatigue. Vous devrez donc redoubler de prudence si vous conduisez ou exercez toute autre activité qui exige de la vigilance. **ABSTENEZ-VOUS** de conduire ou de faire fonctionner des machines si vous éprouvez de la somnolence, des étourdissements ou une sensation de tête légère après avoir pris TEVA-CELECOXIB.

TEVA-CELECOXIB peut augmenter la sensibilité à la lumière. Par conséquent, l'exposition au soleil ou aux lampes solaires peut causer un coup de soleil, des cloques, des éruptions, de la rougeur, des démangeaisons cutanées ou un changement de couleur de la peau ainsi qu'une altération de la vue. Si vous faites une réaction au soleil, consultez votre professionnel de la santé.

Comme TEVA-CELECOXIB peut fausser les résultats des analyses de laboratoire, votre médecin déterminera quand se feront ces analyses et en interprétera les résultats. Elles pourraient servir à vérifier le fonctionnement de vos reins ou de votre foie, la quantité de cellules dans votre sang et d'autres fonctions.

Votre médecin peut décider du moment de la grossesse où il faudra mesurer la quantité de liquide amniotique.

Consultez votre professionnel de la santé IMMÉDIATEMENT en cas de frissons, de fièvre, de douleur musculaire ou d'autres symptômes pseudogrippaux, en particulier si ceux-ci se manifestent avant ou pendant une éruption cutanée. Ces symptômes peuvent être des signes avant-coureurs d'une RÉACTION ALLERGIQUE GRAVE à ce médicament.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE		
Symptôme/Effet	CESSEZ la prise de ce médicament et obtenez IMMÉDIATEMENT une attention médicale d'urgence	CESSEZ la prise de ce médicament et consultez votre professionnel de la santé
Selles sanguinolentes ou goudroneuses (noires)	✓	
Essoufflement, respiration sifflante, difficulté à respirer ou impression de serrement dans la poitrine	✓	
Éruptions cutanées, urticaire, enflure ou démangeaisons	✓	
Vue brouillée ou autres troubles visuels	✓	
Mal de tête intense soudain ou aggravation subite d'un mal de tête, vomissements, étourdissements, évanouissement, trouble de la vue ou de l'élocution, ou faiblesse ou engourdissement dans le visage, un bras ou une jambe	✓	
Modification des urines (quantité ou couleur) (rouge foncé ou brunes)	✓	
Douleur ou difficulté au moment d'uriner		✓
Enflure des pieds ou du bas des jambes; prise de poids		✓
Indigestion ou vomissements persistants, nausées, maux d'estomac ou diarrhée		✓
Jaunissement de la peau ou des yeux, avec		✓

ou sans démangeaisons de la peau		
Malaises, fatigue ou perte d'appétit		✓
Maux de tête, raideur de la nuque		✓
Confusion mentale ou dépression		✓
Étourdissements ou sensation de tête légère (vertige)		✓
Troubles de l'audition		✓
Pneumonite (les symptômes comprennent des difficultés respiratoires, une toux sèche et la fatigue)		✓

Cette liste d'effets secondaires N'EST PAS exhaustive. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-CELECOXIB, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez ce médicament à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

NE GARDEZ AUCUN médicament périmé ou dont vous n'avez plus besoin. Retournez-les à votre pharmacien pour qu'il en dispose.

Rangez ce médicament hors de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3
Courriel : druginfo@tevacanada.com
Télécopieur : 1-416-335-4472

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Dernière révision : 14 août 2017