

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{Pr}**ELYXYB^{MC}**

Solution orale de célécoxib

Solution, 120 mg/4,8 mL (25 mg/mL), pour administration orale

Norme reconnue

Code ATC : M01AH01

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

Traitement de la migraine

Scilex Pharmaceuticals Inc.
960, San Antonio Road, Suite 100
Palo Alto, CA
94303

Date d'approbation initiale :
09 AVR 2025

Date de révision :

Distributeur canadien : Cardinal Health Canada Inc.
1330 Meyerside Dr, Mississauga, ON L5T 1C9, Canada

Numéro de contrôle de la présentation : 280702

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

S.O.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique	7
4.4 Administration	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières	18
7.1.1 Femmes enceintes	18
7.1.2 Allaitement.....	19
7.1.3 Enfants	19
7.1.4 Personnes âgées	19
8 EFFETS INDÉSIRABLES	20
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	20
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	20
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	20
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres	

	données quantitatives	21
	8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	22
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
	9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	23
	9.3 Interactions médicament-comportement	23
	9.4 Interactions médicament-médicament	23
	9.5 Interactions médicament-aliment	32
	9.6 Interactions médicament-plante médicinale	33
	9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	33
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	33
	10.1 Mode d'action.....	33
	10.2 Pharmacodynamie	33
	10.3 Pharmacocinétique.....	33
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	35
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	35
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	36
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	36
14	ESSAIS CLINIQUES.....	36
	14.1 Études cliniques par indication.....	36
	14.2 Études de biodisponibilité comparatives.....	38
15	MICROBIOLOGIE.....	39
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	40
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	44

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ELYXYB (solution orale de célécoxib) est indiqué pour le traitement aigu de la migraine avec ou sans aura chez les adultes.

ELYXYB n'est pas indiqué pour la prophylaxie de la migraine.

Pour les patients présentant un risque accru de présenter des événements indésirables cardiovasculaires (CV) ou gastro-intestinaux (GI), d'autres stratégies de prise en charge qui ne comprennent PAS l'utilisation d'AINS, y compris ELYXYB, doivent être envisagées en premier (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

La sécurité et l'efficacité du traitement de plusieurs crises de migraine avec ELYXYB sur une période d'un mois n'ont pas été étudiées. Par conséquent, ELYXYB doit être utilisé le moins de jours possible par mois, au besoin, selon les objectifs de traitement individuels, afin de minimiser le risque potentiel d'événements indésirables cardiovasculaires ou gastro-intestinaux (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'ELYXYB dans la population pédiatrique n'ont pas été étudiées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de la pharmacovigilance du célécoxib laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

ELYXYB est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Le contexte de la douleur péri-opératoire lors d'un pontage aortocoronarien (PAC). Bien qu'ELYXYB n'ait PAS été étudié chez des patients ayant subi une telle intervention, l'emploi d'un AINS inhibiteur sélectif de la COX-2 dans ce contexte a entraîné 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).
- Le troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et de 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.
- Les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y

compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 « [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#) ».

- Les patients qui ont des réactions de type allergique démontrées aux sulfamides.
- Antécédents de crise d'asthme, d'urticaire ou de réactions de type allergique après la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre AINS (c.-à-d. la survenue d'un syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS – rhinosinusite, urticaire ou angioœdème, polypose nasale, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez des personnes présentant ces problèmes. Les personnes qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus sont exposées à un risque de réaction sévère même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction indésirable. Il faut tenir compte du risque de réaction croisée entre différents AINS (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Réactions anaphylactoïdes](#)).
- La présence d'un ulcère gastrique, duodénal ou gastroduodénal 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/s) 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).
- Une hyperkaliémie avérée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydro-électrolytique](#)).
- Les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- **Risque d'événements indésirables cardiovasculaires (CV) :**

Cardiopathie ischémique, maladie cérébrovasculaire, insuffisance cardiaque congestive (classes II à IV de la NYHA) :

Le célécoxib, en particulier à des doses supérieures à 200 mg par jour, est associé à une incidence accrue d'accidents thrombotiques CV graves (tels que l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral), qui peuvent être mortels. Ce risque accru est comparable à celui associé aux doses élevées de diclofénac (≥ 150 mg par jour) ou d'ibuprofène ($\geq 2\ 400$ mg par jour). Les doses de célécoxib > 200 mg/jour ne doivent PAS être utilisées chez les patients atteints d'une cardiopathie ischémique (y compris, mais sans s'y limiter, un infarctus aigu du myocarde, des antécédents d'infarctus du myocarde et/ou d'angine de poitrine), d'une maladie vasculaire cérébrale (y compris, mais sans s'y limiter, un accident vasculaire cérébral, des crises

ischémiques cérébrales transitoires et/ou une cécité monoculaire transitoire), d'une insuffisance cardiaque congestive (classes II à IV de la NYHA) et/ou des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.

Une méta-analyse d'essais cliniques à répartition aléatoire comparant plusieurs AINS différents a conclu que le célécoxib est associé à un risque cardiovasculaire plus élevé que le placebo. Des études observationnelles de grande envergure basées sur la population appuient également ces résultats.

Un risque accru d'accidents thrombotiques CV peut survenir tôt dans le traitement et augmenter avec la durée du traitement. Les patients atteints d'une maladie CV ou présentant des facteurs de risque de maladie CV peuvent être plus à risque (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)). Afin de minimiser le risque d'événement cardiovasculaire indésirable, utilisez ELYXYB pendant le moins de jours par mois possible, en fonction des objectifs de traitement individuels. Pour les patients présentant un risque élevé de développer un événement cardiovasculaire indésirable, d'autres stratégies de prise en charge qui n'incluent PAS les AINS doivent être envisagées en premier lieu.

L'utilisation d'un AINS, comme ELYXYB, peut favoriser la rétention de sodium de façon proportionnelle à la dose, par un mécanisme rénal, ce qui peut entraîner l'élévation de la tension artérielle ou l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. Voir également [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydro-électrolytique](#).

Pontage aortocoronarien (PAC) : ELYXYB est contre-indiqué dans le contexte d'un pontage aortocoronarien (PAC) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- **Risque d'événements indésirables gastro-intestinaux (GI) :** L'utilisation d'AINS, comme ELYXYB, est associée à une incidence accrue d'événements indésirables GI, tels qu'une ulcération peptique/duodénale, une perforation, une obstruction et un saignement gastro-intestinal. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif](#).
- **Risques associés à la grossesse :** Il convient de faire preuve de prudence lors de la prescription d'ELYXYB pendant les premier et deuxième trimestres de grossesse. L'utilisation d'AINS à partir de la 20^e semaine de gestation peut entraîner un dysfonctionnement rénal fœtal conduisant à un oligoamnios et à une insuffisance rénale néonatale (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)). ELYXYB est contre-indiqué au cours du troisième trimestre en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (prolongation de l'accouchement). Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La sécurité et l'efficacité du traitement de plusieurs crises de migraine avec ELYXYB sur une période d'un mois n'ont pas été étudiées. Par conséquent, ELYXYB doit être utilisé le moins de jours possible par mois, au besoin, selon les objectifs de traitement individuels, afin de

minimiser le risque potentiel d'événements indésirables cardiovasculaires ou gastro-intestinaux (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- ELYXYB n'est pas indiqué pour la prophylaxie de la migraine.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes

La dose recommandée d'ELYXYB est de 120 mg (4,8 mL), prise par voie orale, avec ou sans nourriture.

La dose maximale sur une période de 24 heures est de 120 mg (4,8 mL). L'innocuité et l'efficacité d'une deuxième dose sur une période de 24 heures n'ont pas été étudiées.

ELYXYB doit être utilisé le plus petit nombre de jours par mois, au besoin.

Insuffisance hépatique :

Légère : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classes Child-Pugh 5-6).

Modérée : La prudence est de mise lors de l'administration de célécoxib à des patients présentant une insuffisance hépatique modérée en fonction des antécédents liés à l'administration de célécoxib chez ces patients. La dose maximale recommandée d'ELYXYB chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh 7-9) est de 60 mg (2,4 mL) (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#); [4.4 Administration](#)).

Grave : ELYXYB est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe Child-Pugh > 9) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Insuffisance rénale : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est > 30 mL/min (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)). ELYXYB est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine estimée < 30 mL/min) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Métaboliseurs lents de la CYP2C9 ou utilisation concomitante d'inhibiteurs de la CYP2C9 : On doit user de prudence lors de l'administration de célécoxib à des patients dont on soupçonne ou dont on sait par leurs antécédents ou leur expérience avec d'autres substrats de la CYP2C9 qu'ils métabolisent lentement les substrats de la CYP2C9, ou à des patients traités simultanément par des inhibiteurs de la CYP2C9. La dose maximale recommandée chez ces patients est de 60 mg (2,4 mL) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#); [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#); [9.4 Interactions médicament-médicament](#); [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)).

Enfants (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Personnes âgées (> 65 ans)

La prudence est de mise lors de la sélection de la dose chez les patients âgés, compte tenu de la fréquence accrue des dysfonctionnements hépatiques et rénaux dans cette population (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#); [7.1.4 Personnes âgées](#); [10.3 Pharmacocinétique](#),

[Populations particulières et états pathologiques](#)).

4.4 Administration

Les patients doivent boire la totalité du contenu du flacon d'ELYXYB.

ELYXYB peut être pris avec ou sans nourriture.

Dose réduite (c.-à-d. patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, qui sont des métaboliseurs lents de la CYP2C9 ou qui prennent en concomitance des inhibiteurs de la CYP2C9) : Les patients doivent utiliser une seringue pour administration orale afin de mesurer avec précision la quantité prescrite d'ELYXYB. Les patients peuvent se procurer des seringues pour administration orale auprès de leur pharmacie. Les patients doivent être informés qu'une cuillère à thé ordinaire n'est pas un dispositif de mesure précis. La portion inutilisée d'ELYXYB doit être jetée.

5 SURDOSAGE

Les symptômes suivant un surdosage aigu d'AINS, y compris le célécoxib, se limitent habituellement à la léthargie, à la somnolence, aux nausées, aux vomissements et à des douleurs épigastriques, qui sont généralement corrigés par des mesures de soutien. Des hémorragies digestives peuvent survenir. Une hypertension, une insuffisance rénale aiguë, une dépression respiratoire et un coma peuvent survenir, mais sont rares. Des réactions anaphylactoïdes peuvent survenir à la suite d'un surdosage.

En cas de surdose par un AINS, on doit mettre en œuvre les mesures symptomatiques et de soutien appropriées pour les patients. Il n'existe pas d'antidote spécifique. On ne dispose d'aucune donnée sur l'élimination du célécoxib par hémodialyse, mais compte tenu qu'il se lie fortement aux protéines plasmatiques (> 97 %), il est peu probable que la dialyse soit utile en cas de surdose. 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. On peut provoquer des vomissements ou administrer du charbon activé (60 à 100 g chez l'adulte, 1 à 2 g par kg de poids corporel chez l'enfant) ou un purgatif osmotique chez les patients symptomatiques traités dans les 4 heures suivant l'ingestion ou chez les patients qui ont pris une surdose massive.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Solution, 120 mg/4,8 mL (25 mg/mL)	Acésulfame de potassium, arôme de banane, arôme de gomme à mâcher, alcool éthylique, glycérine, monocaprylate de glycéryle, L-menthol, glycérides de lauroyl polyoxyl-32,

		triglycérides à chaîne moyenne, glycyrrhizinate de monoammonium, arôme de menthe poivrée, huile de ricin polyoxyle 35, huile de ricin hydrogénée polyoxyle 40, gallate de propyle, eau purifiée et sucralose.
--	--	---

Chaque dose unitaire d'ELYXYB contient 120 mg de célécoxib dans 4,8 mL de solution offerte dans un flacon de 10 mL.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

Les patients fragiles ou affaiblis peuvent moins bien tolérer les effets secondaires et, par conséquent, des précautions particulières doivent être prises pour traiter cette population. **Afin de minimiser le risque d'événement indésirable, ELYXYB doit être utilisé pendant le moins de jours par mois possible, en fonction des objectifs de traitement individuels.** Comme pour les autres AINS, la prudence est de mise dans le traitement des patients âgés qui sont plus susceptibles de souffrir d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#); [7.1.4 Personnes âgées](#)). Chez les patients à risque élevé, il convient d'envisager d'autres schémas de traitement ne comportant pas d'AINS.

Utilisation concomitante d'autres AINS : ELYXYB 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 [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Il n'existe aucune preuve constante que l'utilisation concomitante d'aspirine réduit le risque accru d'événements thrombotiques CV graves associés à l'utilisation d'AINS (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Événements cardiovasculaires et thrombotiques](#)).

L'utilisation concomitante d'aspirine et d'un AINS, comme ELYXYB, augmente le risque d'événements gastro-intestinaux (GI) graves (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif](#)).

Cancérogène et mutagène

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#); [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Génotoxicité](#).

Appareil cardiovasculaire

ELYXYB est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements indésirables cardiovasculaires (comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou des événements thrombotiques) pouvant être mortels. Le risque peut augmenter avec la durée d'utilisation. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire peuvent être exposés à un risque accru.

La prudence est de mise lors de la prescription d'ELYXYB à des patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie cérébrovasculaire ou de néphropathie, tels que ceux 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/s
- infarctus aigu du myocarde, antécédents d'infarctus du myocarde et/ou angine
- accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire et/ou cécité monoculaire transitoire

L'utilisation d'un AINS, comme ELYXYB, peut provoquer de l'hypertension ou aggraver une hypertension préexistante, ce qui peut, dans un cas comme dans l'autre, augmenter le risque d'événements cardiovasculaires tel que décrit ci-dessus. Par conséquent, on doit mesurer régulièrement la tension artérielle. Il faut envisager d'interrompre le traitement par ELYXYB si celui-ci entraîne l'apparition ou l'aggravation d'une hypertension.

Comme les autres AINS, ELYXYB peut provoquer de la rétention hydrique et de l'œdème, et pourrait exacerber l'insuffisance cardiaque congestive par le jeu d'un mécanisme rénal (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydro-électrolytique](#)).

Pour les patients présentant un risque élevé de développer un événement cardiovasculaire indésirable, d'autres stratégies de prise en charge qui n'incluent PAS l'emploi d'un AINS doivent être envisagées en premier lieu. **Afin de minimiser le risque d'événement cardiovasculaire indésirable, ELYXYB doit être utilisé pendant le moins de jours par mois possible, en fonction des objectifs de traitement individuels.**

Événements cardiovasculaires et thrombotiques : Le célécoxib, en particulier à des doses supérieures à 200 mg par jour, est associé à un risque accru d'accidents thrombotiques cardiovasculaires (CV) graves (tels que l'infarctus du myocarde et un accident vasculaire cérébral), qui peuvent être mortels. Ce risque accru est comparable à celui associé aux doses élevées de diclofénac (≥ 150 mg par jour) ou d'ibuprofène ($\geq 2\ 400$ mg par jour). Des études observationnelles ont révélé que ce risque accru d'accidents thrombotiques CV a commencé dès les premières semaines de traitement. Ce risque a augmenté avec la durée du traitement par AINS.

Des essais cliniques portant sur plusieurs AINS sélectifs et non sélectifs de cyclo-oxygénase (COX-2) d'une durée allant jusqu'à trois ans ont montré un risque accru d'accidents thrombotiques cardiovasculaires (CV) graves, y compris un infarctus du myocarde (IM) ainsi qu'un AVC pouvant être mortels. Selon les données disponibles, on ne sait pas si le risque d'accidents thrombotiques CV est comparable pour tous les AINS. L'augmentation relative d'accidents thrombotiques CV graves par rapport aux valeurs initiales, due à l'utilisation d'AINS, semble être semblable chez les patients qui présentent une maladie CV ou des facteurs de risque de maladie CV et chez ceux qui n'en présentent pas. Cependant, chez les patients qui présentaient une maladie CV avérée ou des facteurs de risque, le risque absolu d'événements thrombotiques CV graves était plus élevé, compte tenu de leur taux initial plus élevé. Des études observationnelles ont révélé que ce risque accru d'accidents thrombotiques CV graves a commencé dès les premières semaines de traitement. L'augmentation du risque thrombotique CV a été observée plus systématiquement à des doses plus élevées.

Dans le cadre d'un essai portant sur le célécoxib en gélules, le risque de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral a été multiplié par trois dans les groupes de

traitement recevant 400 mg de célécoxib deux fois par jour et 200 mg de célécoxib deux fois par jour que dans le groupe recevant le placebo. Les augmentations dans les deux groupes recevant le célécoxib par rapport aux patients recevant le placebo étaient principalement attribuables à une incidence accrue d'infarctus du myocarde.

Dans le cadre d'un essai visant à évaluer le risque thrombotique cardiovasculaire relatif d'un inhibiteur de la COX-2, le célécoxib, comparativement aux AINS non sélectifs naproxène et ibuprofène, il a été démontré que le célécoxib à 100 mg deux fois par jour était non inférieur au naproxène à 375 à 500 mg deux fois par jour et à l'ibuprofène à 600 à 800 mg trois fois par jour quant au critère d'évaluation composite de l'APTC (Antiplatelet Trialists' Collaboration) regroupant les décès d'origine cardiovasculaire (y compris d'origine hémorragique), les infarctus du myocarde non mortels et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) non mortels.

Les médecins et les patients doivent rester vigilants en ce qui concerne l'apparition de tels événements, tout au long du traitement, même en l'absence de symptômes CV antérieurs. Les patients doivent être informés des symptômes d'événements CV graves et des mesures à prendre s'ils surviennent.

Il n'existe aucune preuve constante que l'utilisation concomitante d'aspirine réduit le risque accru d'événements thrombotiques CV graves associés à l'utilisation d'AINS.

Contexte péri-opératoire lors d'un pontage aortocoronarien (PAC) : Deux vastes essais cliniques contrôlés portant sur un AINS sélectif de la COX-2 administré au cours des 10 à 14 jours suivant un PAC ont révélé une incidence accrue d'infarctus du myocarde et d'AVC. Les AINS, y compris ELYXYB, sont contre-indiqués dans le contexte de la douleur péri-opératoire lors d'un PAC (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)).

Patients ayant subi un infarctus du myocarde (IM) : Des études observationnelles menées au moyen du Registre national du Danemark ont démontré que les patients traités par des AINS au cours de la période suivant un IM présentaient un risque accru de nouvel infarctus, de décès d'origine CV et de mortalité toutes causes confondues dès la première semaine de traitement. Dans cette même cohorte, l'incidence des décès au cours de la première année suivant l'IM était de 20 par 100 années-personnes chez les patients traités par AINS, comparativement à 12 par 100 années-personnes chez les patients non exposés aux AINS. Bien que le taux absolu de décès ait diminué quelque peu après la première année suivant l'IM, le risque relatif accru de décès chez les utilisateurs d'AINS a persisté au moins au cours des quatre années ultérieures de suivi.

Éviter d'utiliser ELYXYB chez les patients ayant récemment subi un IM, à moins que les bienfaits l'emportent sur le risque d'événements thrombotiques CV récurrents. Si ELYXYB est utilisé chez des patients ayant récemment subi un IM, surveiller les signes d'ischémie cardiaque.

Système endocrinien et métabolisme

Corticostéroïdes : ELYXYB n'est pas un substitut des corticostéroïdes. 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 [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Métaboliseurs lents de la CYP2C9 : On doit user de prudence lors de l'administration de célécoxib à des patients dont on soupçonne ou dont on sait par leurs antécédents ou leur expérience avec d'autres

substrats de la CYP2C9 qu'ils métabolisent lentement les substrats de la CYP2C9 (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)). Il est recommandé d'ajuster la dose chez les patients qui sont des métaboliseurs lents de la CYP2C9 (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#); [4.4 Administration](#)).

Appareil digestif

Il existe un risque continu de manifestations toxiques digestives graves (parfois mortelles), comme des ulcérations gastroduodénales ou duodénales, 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 ELYXYB. Des troubles bénins des voies digestives supérieures, comme de la dyspepsie, sont courants et peuvent se manifester en tout temps. Les professionnels de la santé doivent rester vigilants à l'égard des ulcérations et des saignements chez les patients traités par ELYXYB, même en l'absence de symptômes antérieurs de l'appareil digestif. La plupart des cas de mortalité rapportés spontanément à la suite de manifestations digestives sont survenus chez des patients âgés ou affaiblis; par conséquent, une attention particulière devrait être apportée au traitement de cette population. **Afin de minimiser le risque d'événement gastro-intestinal indésirable, ELYXYB doit être utilisé pendant le moins de jours par mois possible, en fonction des objectifs de traitement individuels.** Chez les patients à risque élevé, il convient d'envisager d'autres schémas de traitement ne comportant pas d'AINS (voir [7.1.4 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 ELYXYB 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 qui présentent un événement indésirable grave des voies digestives supérieures lors d'un traitement par AINS ne présentent aucun symptôme. Néanmoins, le traitement de courte durée comporte des risques.

On doit faire preuve de prudence en prescrivant ELYXYB à des patients qui ont des antécédents d'ulcère gastroduodéal ou d'hémorragies digestives, car ces patients, lorsqu'ils prennent un AINS, 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 les suivants : 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 ELYXYB advenant de tels effets.

L'utilisation concomitante d'aspirine et d'un AINS, comme ELYXYB, augmente le risque d'événements gastro-intestinaux (GI) graves.

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 par un AINS. En cas de symptômes urinaires ne s'expliquent pas autrement, on doit interrompre le traitement par ELYXYB afin de vérifier si les symptômes disparaissent. Cela doit être fait avant de procéder à des examens urologiques ou à un traitement.

Système sanguin

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, comme ceux 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 ELYXYB.

Anticoagulants : L'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragie et commande la prudence. L'administration concomitante d'ELYXYB et d'anticoagulants exige une surveillance étroite du Rapport international normalisé (RIN) et de l'effet anticoagulant (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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.

Dans le cadre de l'expérience post-commercialisation, on a signalé des cas d'hémorragies graves (dont certains ont été mortels), principalement chez des personnes âgées, chez des patients recevant du célécoxib en concomitance avec de la warfarine ou des agents similaires (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

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. Le célécoxib n'altère généralement pas la numération plaquettaire, le temps de prothrombine (TP), ni le temps de céphaline, et ne semble pas inhiber l'agrégation plaquettaire.

L'efficacité du célécoxib et des autres AINS en tant qu'antiplaquettaires n'a pas été démontrée; par conséquent, ils ne doivent PAS être substitués à l'AAS ni à d'autres antiplaquettaires pour la prophylaxie des maladies thromboemboliques cardiovasculaires. Les traitements antiplaquettaires (p. ex., l'ASA) 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 [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

La prise concomitante d'ELYXYB et de faibles doses d'AAS augmente le risque d'ulcération et d'autres complications gastro-intestinales (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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 ELYXYB, 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 le taux d'hémoglobine ou l'hématocrite des patients qui suivent un traitement de longue durée par un AINS au moindre signe ou symptôme d'anémie ou de

perte sanguine. Dans des essais cliniques contrôlés, l'incidence de l'anémie était de 0,6 % avec les gélules de célécoxib et de 0,4 % avec le placebo. Des événements hémorragiques graves et potentiellement mortels ont été signalés, principalement chez les personnes âgées, chez des patients recevant des gélules de célécoxib en concomitance avec de la warfarine ou des agents similaires (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#); [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Comme pour les autres AINS, 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. 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 les gélules de célécoxib, la fréquence des hausses à la limite de la normale dans les résultats des enzymes hépatiques s'est située à 6 % dans le cas de CELEBREX et à 5 % dans le cas du placebo. Environ 0,2 % des patients prenant du célécoxib et 0,3 % des témoins recevant un placebo ont présenté des hausses notables des taux d'ALAT et d'ASAT.

Un patient qui présente des symptômes et/ou des signes de dysfonctionnement hépatique, ou dont les épreuves de la fonction hépatique révèlent des anomalies, devra être évalué afin de dépister toute réaction hépatique plus grave qui pourrait survenir durant le traitement par ELYXYB. On a rapporté 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 ELYXYB si les anomalies des résultats des épreuves de la fonction hépatique persistent ou s'aggravent, en cas d'apparition de signes cliniques et de symptômes évocateurs d'une hépatopathie (p. ex., nausées, fatigue, prurit, ictère, sensibilité dans le quadrant supérieur droit et/ou symptômes pseudogrippaux) ou en cas de manifestations systémiques (p. ex., éosinophilie associée à une éruption cutanée) (voir [2 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 (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Système immunitaire

Allergies aux sulfamides : Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Réactions anaphylactoïdes : Comme c'est le cas en général avec les AINS, des réactions anaphylactoïdes se sont produites chez des patients qui n'ont jamais été exposés au célécoxib. Dans le cadre de l'expérience post-commercialisation, on a signalé de très rares cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes et d'œdème de Quincke chez des patients recevant des gélules de célécoxib. On ne doit PAS administrer ELYXYB 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 polyposé nasale, et qui, après avoir pris de l'AAS ou d'autres AINS, sont pris d'un bronchospasme sévère pouvant être fatal (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Méningite aseptique : On a observé, dans de rares cas et avec certains AINS, des symptômes de méningite aseptique (raideur cervicale, céphalées sévères, 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.

Intolérance à l'AAS : On ne doit pas administrer ELYXYB 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 sont survenues chez de telles personnes. En outre, les personnes souffrant des problèmes médicaux susmentionnés sont exposées à un risque de réaction sévère, même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction indésirable (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Infection : Comme les autres AINS, ELYXYB peut masquer les signes et les symptômes d'une infection sous-jacente.

Surveillance et examens de laboratoire

Système cardiovasculaire (hypertension) : On doit surveiller régulièrement la tension artérielle durant le traitement par ELYXYB.

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

L'administration concomitante d'ELYXYB et d'anticoagulants exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN) et de l'effet anticoagulant.

Fonction hépatique : Les patients qui présentent des symptômes ou des signes d'insuffisance hépatique, ou dont les épreuves de la fonction hépatique révèlent des anomalies, devront être suivis étroitement afin de dépister toute réaction hépatique plus sévère qui pourrait survenir durant le traitement par ELYXYB. On devra cesser le traitement par ELYXYB si les anomalies des résultats des épreuves de la fonction hépatique persistent ou s'aggravent.

Grossesse : Il est conseillé de surveiller attentivement le volume de liquide amniotique des femmes enceintes qui reçoivent ELYXYB pendant la seconde moitié du deuxième trimestre de la grossesse (à partir d'environ 20 semaines), car ELYXYB peut entraîner une diminution du volume de liquide amniotique, voire un oligoamnios (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#); [7.1.1 Femmes enceintes](#)). ELYXYB est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Fonction rénale : On doit surveiller la fonction rénale (créatinine sérique et teneur du sang en urée, etc.) des patients à risque élevé, tels les personnes âgées, 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 la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). On devra cesser le traitement par ELYXYB 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 ELYXYB, au moindre signe ou symptôme de néphropathie.

Système nerveux

Certains patients peuvent éprouver 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 ELYXYB. Les patients qui éprouvent ces symptômes doivent faire preuve de prudence dans la conduite d'activités exigeant de la vigilance.

Céphalée par surconsommation de médicaments : La surconsommation de médicaments contre les crises de migraine (p. ex., ergotamine, triptans, opioïdes, AINS ou une combinaison de ces médicaments pendant 10 jours ou plus par mois), y compris ELYXYB, peut entraîner l'exacerbation des céphalées (céphalée par surconsommation de médicaments). Les céphalées de surconsommation de médicaments peuvent se manifester sous la forme de maux de tête quotidiens de type migraineux ou par une augmentation marquée de la fréquence des crises de migraine. La désintoxication des patients, y compris le retrait des médicaments surconsommés et le traitement des symptômes de sevrage (qui comprennent souvent une aggravation transitoire des maux de tête), peut s'avérer nécessaire.

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 ELYXYB chez tout patient qui présente de tels symptômes et les soumettre à un examen des yeux. Les patients qui suivent un traitement de longue durée par ELYXYB doivent subir des examens périodiques de la vue.

Considérations péri-opératoires

Pontage aortocoronarien (PAC) : Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#).

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 congestive, 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 personnes âgées. 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 essais cliniques menés avec les gélules de célécoxib ont montré des effets rénaux similaires à ceux observés avec les AINS comparateurs (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

On doit faire preuve de prudence quand on amorce un traitement par un AINS, tel qu'ELYXYB, chez des patients gravement déshydratés. On recommande de rétablir l'hydratation du patient avant l'instauration du 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 d'ELYXYB 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, on ne recommande pas le traitement par ELYXYB, comme pour les AINS, chez les patients atteints d'une néphropathie grave. On doit surveiller 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 la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Équilibre hydro-électrolytique : L'utilisation des AINS, tels qu'ELYXYB, 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 congestive. La prudence est donc de rigueur quand on administre ELYXYB chez les personnes en insuffisance cardiaque congestive, les patients dont la fonction cardiaque est déficiente, les hypertendus, les personnes âgées et celles atteintes de toute autre affection prédisposant à la rétention hydrique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

Le traitement par les AINS, y compris ELYXYB, comporte un risque d'hyperkaliémie, surtout chez les sujets atteints d'affections telles que le diabète 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

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

Appareil respiratoire

Bien que rares, les réactions asthmatiques à l'AAS sont un indice 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.

Sensibilité/résistance

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

Appareil cutané

Réactions cutanées graves : L'utilisation de certains AINS, comme ELYXYB, a été associée à de rares cas post-commercialisation de réactions cutanées graves, mortelles ou menaçant le pronostic vital, notamment :

- syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
- syndrome de Stevens-Johnson,
- épidermolyse bulleuse toxique,
- dermatite exfoliative,
- érythème polymorphe et
- pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).

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. Ces réactions peuvent être réversibles si l'on interrompt l'administration de l'agent causal et si l'on instaure un traitement approprié. On doit informer les patients de cesser de prendre leur AINS en cas d'éruption cutanée et de consulter leur médecin sur-le-champ, 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.

Le syndrome d'hypersensibilité se caractérise généralement, mais pas exclusivement, par de la fièvre, une éruption cutanée, une adénopathie ou une enflure du visage. Les autres manifestations cliniques possibles sont l'hépatite, la néphrite, les anomalies hématologiques, la myocardite et la myosite. Ce syndrome ressemble parfois à une infection virale aiguë, et s'accompagne souvent d'éosinophilie. Or, comme sa présentation varie fortement d'un cas à l'autre, il peut toucher des organes, appareils ou systèmes non mentionnés ici. Il est important de noter que les premiers signes et symptômes d'hypersensibilité, comme la fièvre et l'adénopathie, peuvent survenir en l'absence d'éruption cutanée. Il convient donc de cesser l'emploi d'ELYXYB dès les premiers signes d'éruptions cutanées, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

ELYXYB est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et de la possibilité de prolongation de l'accouchement (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). Il est recommandé de prescrire ELYXYB avec prudence durant le premier et le deuxième de la grossesse, en particulier du milieu à la fin du deuxième trimestre de la grossesse (à partir de la 20^e semaine environ), car il peut causer un dysfonctionnement rénal menant à l'oligoamnios chez le fœtus et, dans certains cas, un dysfonctionnement rénal ou une insuffisance rénale chez le nouveau-né (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

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.

Des études publiées et des rapports post-commercialisation indiquent que la prise d'AINS par la mère à partir d'environ 20 semaines de grossesse a été associée à un dysfonctionnement rénal menant à l'oligoamnios chez le fœtus et, dans certains cas, à un dysfonctionnement rénal ou une insuffisance rénale chez le nouveau-né. On a 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. Quelques rapports de cas ont également fait état de dysfonctionnement rénal néonatal et d'insuffisance rénale sans oligoamnios associés à la prise d'AINS durant la grossesse, dont certains ont été irréversibles, même après l'arrêt du traitement.

Ces effets indésirables sont généralement observés après quelques jours ou semaines de traitement, mais de rares cas d'oligoamnios ont été signalés à peine 48 heures après le début de la prise d'AINS. Parmi les complications possibles d'un oligoamnios prolongé, citons la contracture des membres et un retard de la maturation pulmonaire. Certains cas d'insuffisance rénale néonatale signalés après la commercialisation des produits ont nécessité une intervention invasive comme une exsanguinotransfusion ou une dialyse.

Si, après avoir soigneusement soupesé les bienfaits et les risques du traitement, on juge qu'il est nécessaire d'administrer un AINS au cours de la seconde moitié du deuxième trimestre de la grossesse (à partir d'environ 20 semaines), il faut l'utiliser pendant le moins de jours par mois possible, en fonction des objectifs de traitement individuels. Si ELYXYB est utilisé pendant plus de 48 heures, on recommande en outre d'envisager la surveillance échographique du volume de liquide amniotique. En cas d'oligoamnios, il faut cesser le traitement par l'AINS et assurer un suivi médical approprié.

7.1.2 Allaitement

ELYXYB est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les patients âgés de plus de 65 ans (appelés dans ce document sujets âgés ou personnes âgées) 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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité d'ELYXYB a été évaluée chez 574 patients ayant reçu une dose d'ELYXYB dans le cadre de deux essais à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo (Études 006 et 007) menés chez des patients adultes souffrant de migraine (voir [14.1 Études cliniques par indication](#)).

Les effets indésirables les plus fréquents (touchant au moins 1 % des patients ayant reçu ELYXYB et survenus plus fréquemment avec ELYXYB qu'avec le placebo) observés dans les études de phase III étaient la dysgueusie et les nausées.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Le [tableau 1](#) énumère tous les événements indésirables, sans égard au lien de causalité, survenus chez ≥ 1 % des patients ayant reçu une dose unique d'ELYXYB dans ces études et qui se sont produits à une incidence supérieure à celle observée dans les groupes placebo.

Tableau 1 – Événements indésirables associés au traitement (EIAT) signalés par ≥ 1 % des patients traités par une dose unique d'ELYXYB dans les essais cliniques contrôlés par placebo

Classe de système organique Terme privilégié	ELYXYB 120 mg n = 574 (%)	Placebo n = 565 (%)
Affections gastro-intestinales		
Nausées	2,4	1,9
Affections du système nerveux		
Dysgueusie	3,0	1,2

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants sont survenus chez 0,1 à 1,0 % des patients traités par ELYXYB, indépendamment du lien de causalité :

Affections hématologiques et du système lymphatique : Anémie

Affections cardiaques : Palpitations, tachycardie sinusale, tachycardie, extrasystoles ventriculaires

Affections oculaires : Hémorragie conjonctivale, vision floue

Affections gastro-intestinales : Douleur abdominale, douleur abdominale haute, diarrhée, sécheresse buccale, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-œsophagien pathologique, hypoesthésie orale, vomissements

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Œdème facial, douleur faciale, fatigue, irritation au site d'administration du dispositif médical, pyrexie

Affections du système immunitaire : Allergie saisonnière

Infections et infestations : Infection de l'oreille (otite), infection fongique, gastro-entérite, grippe, rhinopharyngite, pharyngite, pharyngite streptococcique, sinusite, infection des voies urinaires, vaginite bactérienne, infection virale des voies respiratoires supérieures

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : Foulures musculaires, abrasion cutanée

Épreuves de laboratoire : Élévation du taux d'alanine aminotransférase, élévation du taux de l'aspartate aminotransférase, élévation du taux sanguin de bilirubine, élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase, élévation de la tension artérielle, présence de cellules dans l'urine, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, élévation du taux d'hémoglobine glyquée, hausse des résultats aux épreuves de fonction hépatique, présence de globules blancs dans l'urine

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hypokaliémie

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Arthralgie, maux de dos, myalgie

Affections du système nerveux : Étourdissements, hypoesthésie, léthargie, compression nerveuse, paresthésie, hyperactivité psychomotrice, sédation, somnolence, tremblements

Affections psychiatriques : Anxiété, hypervigilance, insomnie, phonophobie

Affections du rein et des voies urinaires : Dysurie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Toux, irritation de la gorge, respiration sifflante

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Prurit, éruption érythémateuse

Affections vasculaires : Sensation de froid périphérique

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusion des essais cliniques

Aucun résultat hématologique, biochimique clinique ou d'analyse d'urine cliniquement significatif n'a été identifié pour les études cliniques portant sur ELYXYB.

Lors d'essais cliniques menés avec des gélules de célécoxib, une incidence accrue d'hyperchlorémie a été observée chez les patients recevant du célécoxib par rapport à ceux recevant un placebo. D'autres anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire observées plus fréquemment chez les patients traités par le célécoxib comprenaient une hypophosphatémie et une élévation du taux d'urée. Ces anomalies dans les analyses de laboratoire ont également été observées chez les patients ayant reçu des AINS comparateurs dans le cadre de ces études. La signification clinique de ces anomalies n'a pas été établie.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Ci-dessous figurent d'autres rapports d'événements indésirables graves associés temporellement au célécoxib après la commercialisation du produit à l'échelle mondiale. Étant donné que ces événements sont signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer avec précision leur fréquence ni d'établir clairement un lien de causalité avec l'exposition au célécoxib.

Affections hématologiques et du système lymphatique : Agranulocytose, anémie aplasique, pancytopenie, leucopénie. Des cas d'hémorragies graves (dont certains mortels) ont été signalés, principalement chez des personnes âgées, en association avec une augmentation du temps de prothrombine chez des patients recevant CELEBREX en même temps que de la warfarine ou des agents similaires (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Affections de l'oreille et du labyrinthe : Diminution de l'audition

Affections oculaires : Conjonctivite

Affections cardiaques : Insuffisance cardiaque congestive, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, arythmie, syncope, événements thrombotiques artériels

Affections gastro-intestinales : Hémorragie gastro-intestinale, pancréatite aiguë, ulcère gastrique, ulcère duodénal, ulcère œsophagien

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Douleur thoracique

Affections hépatobiliaires : Insuffisance hépatique (avec issue fatale), hépatite fulminante (avec issue fatale), nécrose hépatique, cholestase, hépatite cholestatique (avec issue fatale), hépatite, ictère

Affections du système immunitaire : Réactions allergiques graves, choc anaphylactique

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Myosite

Affections du système nerveux : Aggravation de l'épilepsie, méningite aseptique, agueusie, anosmie

Affections psychiatriques : Confusion, hallucinations

Affections du rein et des voies urinaires : Néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, syndrome néphrotique, glomérulonéphrite aiguë, syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes, hyponatrémie

Affections des organes de reproduction et du sein : Troubles menstruels, diminution de la fertilité chez les femmes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes](#)), réduction du volume du liquide amniotique, réduction de la production d'urine fœtale

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Bronchospasme, pneumonite

Événements indésirables cardiovasculaires graves : Des méta-analyses et des données pharmacoépidémiologiques indiquent un risque accru d'événements artériothrombotiques associés à l'utilisation du célécoxib, en particulier à des doses > 200 mg/jour (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Œdème de Quincke, cas isolés d'exfoliation cutanée, notamment : syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique, érythème polymorphe, éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS, ou syndrome d'hypersensibilité),

pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), éruption bulleuse, dermatite bulleuse

Affections vasculaires : Vascularite, hémorragie cérébrale, embolies pulmonaires (dont certaines ayant entraîné la mort), bouffées vasomotrices

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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 l'enzyme 2C9. Par conséquent, il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose de célécoxib lorsqu'il est administré avec des inhibiteurs de la CYP 2C9.

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 CYP2D6. Certaines interactions *in vivo* avec les médicaments dont la biotransformation dépend de cette même enzyme CYP2D6 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 ni 3A4 du cytochrome P450.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions médicament-comportement n'ont pas été étudiées.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
<p>Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS (p. ex., ibuprofène)</p>	<p>EC</p>	<p>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.</p> <p>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 célécoxib seul.</p>	<p>L'utilisation concomitante d'ELYXYB et de tout autre AINS, y compris les produits en vente libre (tels que l'AAS et l'ibuprofène), pour leurs effets analgésiques 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.</p> <p>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.</p> <p>Par conséquent, les patients recevant un traitement concomitant par ELYXYB et tout autre AINS (y compris l'AAS) doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter tout signe de saignement.</p>

Nom propre/nom usuel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Antiacides	EC	<p>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.</p> <p>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 le célécoxib et l'oméprazole en association.</p>	L'administration concomitante n'est pas recommandée.

Nom propre/nom usuel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Anticoagulants	EC	<p>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 célécoxib et la warfarine ou des médicaments similaires en concomitance (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).</p>	<p>Après avoir amorcé ou modifié le traitement par ELYXYB 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. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin, Anticoagulants.</p>

Nom propre/nom usuel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Antihypertenseurs	T	<p>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.</p> <p>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.</p>	<p>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.</p>

Nom propre/nom usuel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Antiplaquettaires	T	L'association d'un antiplaquettaire avec un AINS comporte un risque accru d'hémorragie lié à l'inhibition de la fonction plaquettaire. À la posologie recommandée, le célécoxib n'altère généralement pas la numération plaquettaire, le temps de prothrombine, ni le temps de céphaline, et il ne semble pas inhiber non plus l'agrégation plaquettaire (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin, Effets anti-plaquettaires).	Surveiller les patients en vue de déceler tout signe d'hémorragie. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin, Effets anti-plaquettaires .
Cyclosporine et tacrolimus	T	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.	Surveiller l'état des patients pour apporter tout ajustement posologique nécessaire et déceler tout signe d'altération de la fonction rénale.

Nom propre/nom usuel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Substrats de la CYP2D6 (p. ex., dextrométhorphan et métoprolol)	EC	L'administration concomitante de célécoxib à 200 mg 2 f.p.j. a fait augmenter de 2,6 fois et de 1,5 fois la concentration plasmatique du dextrométhorphan et du métoprolol (substrats de la CYP2D6), respectivement. Ces augmentations sont attribuables à l'inhibition par le célécoxib de leur biotransformation par la CYP2D6.	Il peut 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	T	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.	Surveiller le taux de digoxine sérique.
Diurétiques	T	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.	Surveiller les patients pour déceler tout signe d'altération de la fonction rénale et vérifier l'efficacité du diurétique, y compris son effet antihypertenseur.

Nom propre/nom usuel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la CYP2C9 (p. ex., fluconazole)	EC	L'administration concomitante de fluconazole à la dose de 200 mg 1 f.p.j. 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 10.3 Pharmacocinétique, Métabolisme).	Le traitement par ELYXYB doit être instauré à la moitié de la dose recommandée chez les patients recevant du fluconazole, avec une dose maximale recommandée de 60 mg. Voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique ; 4.4 Administration .
Glucocorticoïdes	EC	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.	Surveiller l'état des patients, surtout s'ils ont plus de 65 ans, pour déceler tout signe d'hémorragie. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif .

Nom propre/nom usuel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de l'ECA (p. ex., lisinopril)	EC	<p> 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 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 200 mg de célécoxib 2 f.p.j. en concomitance, 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. </p>	<p> Pendant l'utilisation concomitante d'ELYXYB et de lisinopril, la tension artérielle doit être surveillée afin de s'assurer que la tension artérielle souhaitée est atteinte. </p> <p> La prudence est recommandée. </p>

Nom propre/nom usuel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Lithium	EC	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.	Surveiller la concentration plasmatique du lithium au moment de l'instauration ou de la cessation d'un traitement par ELYXYB.
Méthotrexate	EC	L'utilisation concomitante d'AINS et de méthotrexate peut accroître le risque d'effets toxiques du méthotrexate (p. ex., neutropénie, thrombopénie, dysfonction rénale).	Surveiller les patients en vue de déceler tout signe d'effet toxique du méthotrexate.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)	T	L'administration concomitante des AINS et des ISRS peut accroître le risque d'ulcération et de saignements gastro-intestinaux. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif .	Surveiller les patients en vue de déceler tout signe d'hémorragie.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique.

Autres études sur les interactions médicament-médicament

Les effets du célécoxib sur la pharmacocinétique et/ou la pharmacodynamie du glyburide, du kétoconazole, de la phénytoïne, du tolbutamide et des contraceptifs oraux (noréthindrone/éthinyloestradiol) ont été étudiés *in vivo* à l'aide de gélules orales de célécoxib et aucune interaction pertinente sur le plan clinique n'a été trouvée.

9.5 Interactions médicament-aliment

La prise d'ELYXYB avec un repas à forte teneur en gras retarde l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (c.-à-d. T_{max}) de 2 heures, avec une diminution d'environ 50 % de la C_{max} et aucune modification de l'absorption totale (c.-à-d. ASC) par rapport aux conditions de jeûne.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été étudiées.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été étudiées.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le célécoxib est un anti-inflammatoire non stéroïdien doté de propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques. Le mécanisme d'action par lequel le célécoxib exerce ses effets thérapeutiques chez les patients migraineux n'est pas entièrement élucidé, mais il pourrait impliquer l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, principalement par l'inhibition de la cyclooxygénase-2 (COX-2).

La COX-2 joue un rôle physiologique dans un nombre limité de tissus, y compris ceux de l'appareil reproducteur féminin, des reins et peut-être de l'endothélium vasculaire. La COX-2 a la même activité catalytique que la COX-1. La COX-1 est exprimée de manière constitutive dans la plupart des tissus, notamment le tractus gastro-intestinal, les reins, les poumons, le cerveau et les plaquettes. Les prostaglandines produites par la COX-1 jouent un rôle clé dans le maintien de fonctions physiologiques telles que l'agrégation plaquettaire et font partie des facteurs qui maintiennent la barrière muqueuse gastro-intestinale. Aux concentrations thérapeutiques atteintes avec ELYXYB, le célécoxib inhibe la COX-2 et n'inhibe pas la COX-1.

10.2 Pharmacodynamie

L'efficacité des AINS en tant qu'antiplaquettaires n'a pas été démontrée; par conséquent, ils ne doivent PAS être substitués à l'AAS ni à d'autres antiplaquettaires pour la prophylaxie des maladies thromboemboliques cardiovasculaires.

10.3 Pharmacocinétique

Le célécoxib présente une augmentation de l'exposition proportionnelle à la dose après l'administration par voie orale d'une dose unique de 120 mg ou de 240 mg (2 fois la dose recommandée) d'ELYXYB.

Absorption

Après l'administration de 120 mg d'ELYXYB à jeun chez 24 sujets en bonne santé, le délai médian avant l'atteinte des concentrations plasmatiques maximales (T_{max}) de célécoxib était de 1 heure (plage de 0,67 à 3,00).

Effet des aliments : La prise d'ELYXYB avec un repas à forte teneur en gras retarde l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) de 2 heures, avec une diminution d'environ 50 % de la C_{max} et aucune modification de l'absorption totale (ASC) par rapport aux conditions de jeûne. Cet effet n'a pas été considéré comme pertinent sur le plan clinique.

Distribution

Des études menées chez des sujets sains indiquent que le célécoxib est fortement lié aux protéines (~97 %). Des études *in vitro* montrent que le célécoxib se lie principalement à l'albumine et, à un

moins degré, à l'alpha-₁ glycoprotéine acide. Le volume apparent de distribution après l'administration d'une dose unique d'ELYXYB à jeun (V_z/F) est d'environ 288 L, ce qui indique la distribution étendue du composé dans les tissus. Le célécoxib n'a pas d'affinité particulière pour les globules rouges.

Métabolisme

La biotransformation du célécoxib se fait principalement sous la médiation de la CYP2C9. On retrouve trois métabolites dans le plasma chez l'humain : un alcool primaire, son acide carboxylique et son glucuronide correspondants. Ces métabolites sont dénués d'action inhibitrice à l'égard de la COX-1 et de la COX-2. On doit user de prudence si l'on prescrit le célécoxib à des patients avérés ou soupçonnés d'être des métaboliseurs lents du cytochrome P450 2C9 par leurs antécédents, car ils peuvent présenter des concentrations plasmatiques anormalement élevées en raison d'une clairance métabolique réduite. La dose maximale recommandée chez les métaboliseurs lents de la CYP2C9 est de 60 mg (2,4 mL) par jour (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Métaboliseurs lents de la CYP2C9](#); [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#); [10.3 Pharmacocinétique, populations et conditions particulières](#)).

Élimination

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 selles. À la suite de l'administration par voie orale d'une dose unique de célécoxib radiomarqué, on a retrouvé 57 % environ de la dose dans les selles et 27 %, dans l'urine. Le métabolite carboxylique est le principal métabolite retrouvé dans l'urine et dans les selles (73 % de la dose), le glucuronide se retrouvant également en faible quantité dans l'urine. La $t_{1/2}$ d'élimination apparente moyenne du célécoxib après l'administration d'ELYXYB était d'environ 6 heures, indépendamment de l'état posologique (repu ou à jeun) et semblable à celle observée pour les gélules de célécoxib avec de la nourriture. La clairance plasmatique apparente (CL/F) est d'environ 500 mL/min.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- **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 pour les gélules orales de célécoxib. 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 relèvent principalement du plus faible poids corporel des femmes. En règle générale, il n'y a pas lieu de régler la posologie chez les personnes âgées. 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.
- **Polymorphisme génétique** : L'activité de l'enzyme 2C9 du cytochrome P450 est réduite chez les patients porteurs d'un polymorphisme génétique, ce qui entraîne une diminution de l'activité enzymatique, comme chez les personnes homozygotes pour l'allèle CYP2C9*2 et chez les personnes hétérozygotes ou homozygotes pour l'allèle CYP2C9*3. Des données limitées provenant de 4 rapports publiés comprenant un total de 8 sujets homozygotes porteurs de l'allèle CYP2C9*3/*3 ont montré des taux systémiques de célécoxib 3 à 7 fois plus élevés chez

ces sujets que chez les sujets porteurs des allèles CYP2C9*1/*1 ou *1/*3. La pharmacocinétique du célécoxib n'a pas été évaluée chez les sujets porteurs d'autres allèles de la CYP2C9, tels que *2, *5, *6, *9 et *11. On estime que la fréquence de personnes homozygotes porteuses de l'allèle *3/*3 varie entre 0,3 % et 1,0 % dans les différents groupes ethniques.

- **Origine ethnique :** Une méta-analyse des études pharmacocinétiques menées sur les gélules de célécoxib a mis en évidence une ASC du célécoxib supérieure d'environ 40 % chez les Noirs par rapport aux Blancs. On ne connaît pas l'origine ni la portée clinique de cette observation.
- **Insuffisance hépatique :** L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique d'ELYXYB n'a pas été évalué. 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 réalisée avec les gélules de célécoxib 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. Par conséquent, on doit amorcer le traitement par ELYXYB avec une dose réduite chez les patients présentant un degré modéré de dysfonction hépatique. Les patients atteints d'insuffisance hépatique grave n'ont pas fait l'objet d'études. L'utilisation d'ELYXYB chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- **Insuffisance rénale :** Dans le cadre d'une étude comparative en mode croisé portant sur les gélules de célécoxib, les patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique (FG : 35 à 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. Les patients atteints d'insuffisance rénale grave n'ont pas fait l'objet d'études. L'utilisation d'ELYXYB chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à la température ambiante entre 15 °C et 30 °C (59 °F et 86 °F).

Ne pas réfrigérer ni congeler.

Les portions inutilisées doivent être jetées immédiatement après utilisation.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas de directives particulières de manipulation pour ce produit pharmaceutique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

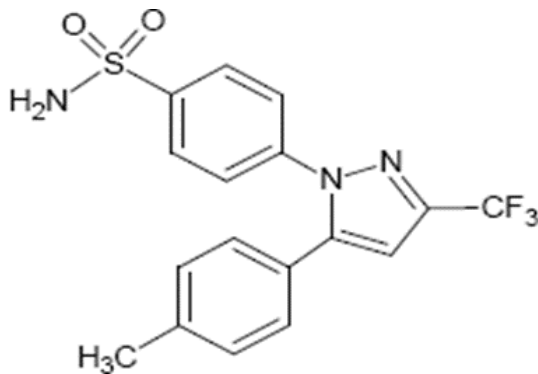
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : célécoxib

Nom chimique : p-[5-p-tolyl-3-(trifluorométhyle) pyrazol-1-yl] benzènesulfonamide.

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$, 381,37

Formule développée : Le célécoxib est un pyrazole comportant deux aryles de substitution; sa formule développée est la suivante :



Propriétés physicochimiques

- Description : Le célécoxib est une poudre cristalline blanche ou presque blanche.
- Plage de fusion : Le point de fusion du célécoxib se situe entre 158 et 163 °C.
- pH et solubilité : Soluble dans l'éthanol anhydre et dans le chlorure de méthylène, et pratiquement insoluble dans l'eau ou une suspension aqueuse 1 % p/v au pH de 6,20
- pK_a : Le célécoxib est faiblement acide avec un pK_a de 11.
- Isomérisme : Le célécoxib ne présente pas d'isomères.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Migraine avec ou sans aura

Tableau 3 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur la migraine, avec ou sans aura

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe M/F
Étude 006	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	ELYXYB 120 mg ou placebo, par voie orale, traitement d'une crise de migraine unique	ELYXYB : 289 Placebo : 283	41,4 (18, 75) 40,4 (18, 73)	52/237 38/245
Étude 007	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	ELYXYB 120 mg ou placebo, par voie orale, traitement d'une crise de migraine unique	ELYXYB : 285 Placebo : 282	40,5 (19, 72) 40,1 (18, 74)	33/252 40/242

L'efficacité d'ELYXYB (solution orale de célécoxib) pour le traitement aigu de la migraine a été démontrée dans deux études à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo, portant sur une seule crise migraineuse (étude 006 et étude 007). Les patients recrutés avaient des antécédents de migraine aiguë, avec 2 à 8 crises migraineuses (avec ou sans aura) et 14 jours de céphalées ou moins par mois, et au moins 48 heures sans céphalées entre les crises migraineuses. Les patients étaient principalement des femmes (86 %) et de race blanche (74 %), avec un âge moyen de 40,6 ans (tranche de 18 à 75 ans). Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir ELYXYB 120 mg ou un placebo. Dans les deux études, les patients ont reçu pour instruction de traiter une migraine d'intensité modérée à sévère dans l'heure suivant le début de la crise.

Les critères d'évaluation principaux étaient la proportion de patients ne ressentant aucune douleur (réduction de la douleur modérée ou sévère jusqu'à l'absence totale de douleur) 2 heures après l'administration de la dose et la proportion de patients ne présentant plus le symptôme le plus gênant (SPG), auto-identifié à la sélection parmi les suivants : nausées, photophobie ou phonophobie, 2 heures après l'administration de la dose. Parmi les patients ayant choisi un SPG, le symptôme le plus fréquemment choisi était la photophobie (56 %), suivi des nausées (25 %) et de la phonophobie (18 %). Les patients pouvaient prendre un médicament de secours 2 heures après la prise du médicament à l'étude. Cependant, les opioïdes, les antipsychotiques, les inducteurs de la CYP2C9, les substrats de la CYP2D6 et le célécoxib étaient interdits. Les résultats sont présentés dans le [tableau 4](#).

Tableau 4 – Résultats des études 006 et 007 sur la migraine, avec ou sans aura

	Étude 006		Étude 007	
	Placebo	ELYXYB 120 mg	Placebo	ELYXYB 120 mg
Sans douleur au bout de 2 heures				
% de répondants	25,8 %	32,9 %	21,7 %	35,6 %
valeur <i>p</i>		0,075		< 0,001
Symptôme le plus gênant disparu au bout de 2 heures				
% de répondants	45,0 %	58,9 %	44,8 %	57,8 %
valeur <i>p</i>		0,003		0,007

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

L'étude 008 était une étude à dose unique conçue pour évaluer la biodisponibilité comparative d'ELYXYB à 120 mg à jeun par rapport aux gélules de Celebrex (célécoxib) à 400 mg avec nourriture, et aussi pour déterminer l'effet de la nourriture sur la biodisponibilité d'une dose unique d'ELYXYB chez des sujets adultes en bonne santé. Les résultats de l'évaluation comparative de la biodisponibilité figurent au [tableau 5](#) et les résultats de l'évaluation de l'effet sur les aliments figurent au [tableau 6](#).

Tableau 5 – Biodisponibilité comparative d'ELYXYB et de Celebrex

Paramètre	Célécoxib À partir des données mesurées Moyenne arithmétique (% CV)			
	ELYXYB (solution orale de célécoxib, 25 mg/mL) 120 mg N = 24	Gélules de Celebrex (célécoxib), 400 mg ¹ N = 23	% du rapport de moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	3 319 (37,2)	12 450 (42,7)	26,92	25,68; 28,21
ASC _I (ng·h/mL)	3 568 (38,5)	12 890 (42,7)	27,70	26,44; 29,01
C _{max} (ng/mL)	993,0 (21,9)	1 811 (40,3)	56,84	51,68; 62,51
T _{MAX} ² (h)	1,00 (0,67; 3,00)	3,50 (1,65; 6,00)	Sans objet	Sans objet

Célécoxib À partir des données mesurées Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	ELYXYB (solution orale de célécoxib, 25 mg/mL) 120 mg N = 24	Gélules de Celebrex (célécoxib), 400 mg ¹ N = 23	% du rapport de moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
T _{1/2} (h)	6,05 (36,9)	6,15 (36,3)	Sans objet	Sans objet

¹ GD Searle LLC, É.-U.

² Médiane (intervalle)

Tableau 6 – Effet des aliments sur la pharmacocinétique d'ELYXYB

Célécoxib À partir des données mesurées Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	ELYXYB (solution orale de célécoxib, 25 mg/mL) à 120 mg à jeun N = 24	ELYXYB (solution orale de célécoxib, 25 mg/mL) à 120 mg avec alimentation N = 24	% du rapport de moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	3 319 (37,2)	3 452 (33,6)	104,96	100,54; 109,58
ASC _I (ng·h/mL)	3 568 (38,5)	3 683 (34,8)	103,85	100,28; 107,55
C _{max} (ng/mL)	993,0 (21,9)	514,4 (33,8)	50,51	46,42; 54,95
T _{MAX} ¹ (h)	1,00 (0,67; 3,00)	3,00 (0,55; 4,00)	Sans objet	Sans objet
T _{1/2} (h)	6,05 (36,9)	5,70 (36,6)	Sans objet	Sans objet

¹ Médiane (intervalle)

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Aucune étude de toxicologie n'a été menée avec ELYXYB. Les marges d'innocuité ont été estimées à partir des expositions obtenues avec les gélules de célécoxib.

Toxicologie générale

Toutes les manifestations observées au cours des études sur le célécoxib pratiquées 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 au célécoxib 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 gélules; 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 la C_{max} prévue 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 la C_{max} prévue 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 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 au rat. 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 s'est révélée réversible à l'arrêt de l'administration du célécoxib. Les lésions digestives sont une conséquence prévue de l'inhibition de la COX-1, 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, notamment de petites augmentations sporadiques de la pression ventriculaire gauche en fin de diastole chez le chien à des concentrations plasmatiques 3 à 7 fois supérieures à la C_{max} prévue à la suite de l'administration des doses thérapeutiques, et des augmentations des tensions artérielles moyennes, systoliques et diastoliques chez le cobaye à des concentrations plasmatiques 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 concentration urinaire de sodium (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. L'effet anti-natriurétique est une conséquence pharmacologique prévisible de l'inhibition des prostaglandines rénales. Au cours des études de plus longue durée 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. 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).

Cancérogénicité

Les études menées chez le rat et la souris afin d'évaluer le pouvoir cancérogène n'ont pas mis en évidence de signe de cancérogenèse ni d'augmentation de la fréquence des tumeurs après une durée minimale d'administration de 104 semaines. L'évaluation de la cancérogénicité du célécoxib 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. Les lésions digestives 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 DSEO (dose sans effet observé) 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 DSEO dans leur cas.

L'évaluation de la cancérogénicité 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, entraînant 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 propre à la souris. 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 deux chiens, en association avec des lésions et des hémorragies digestives sévères. Les lésions digestives survenues chez ces deux 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.

Génotoxicité

Le célécoxib ne s'est pas révélé mutagène à l'issue de l'épreuve d'Ames sur les bactéries, ni sur les cellules mammaliennes. On n'a pas observé de signe d'effet clastogène, ou 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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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, mais 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 gravité, 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 DSEO 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 tératogénicité 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 de côtes ondulées 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 DSEO 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 rats à l'exception des hernies diaphragmatiques mentionnées précédemment. À la suite de l'administration de célécoxib aux femelles F_0 , on n'a observé aucun effet indésirable sur la survie, le développement physique, le comportement et la capacité reproductrice de la génération F_1 , ou le développement et la survie de la progéniture F_2 . Les concentrations plasmatiques les plus élevées mesurées chez les femelles traitées et chez les nouveau-nés sont respectivement environ 1 à 2 fois, et 5 à 10 fois supérieures à la C_{max} prévue après l'administration des doses thérapeutiques.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

^{Pr}**ELYXYB**

Solution orale de célécoxib

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ELYXYB** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**ELYXYB**.

Mises en garde et précautions importantes

ELYXYB peut entraîner des effets secondaires graves, notamment :

- **Problèmes au cœur et aux vaisseaux sanguins :**
 - ELYXYB peut causer des problèmes au cœur et aux vaisseaux sanguins, qui peuvent être mortels, tels que :
 - **Infarctus du myocarde** (crise cardiaque);
 - **Accident vasculaire cérébral** (hémorragie ou caillot de sang dans le cerveau);
 - **Hypertension** (pression artérielle élevée); et
 - **Insuffisance cardiaque congestive** (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait).
 - Le risque de problèmes cardiaques est plus grand si vous prenez ELYXYB pendant une longue période et/ou à fortes doses et/ou si vous avez une maladie cardiaque. Pour réduire ce risque, vous devez utiliser ELYXYB pendant le moins de jours par mois possible, en fonction des besoins.
 - Vous et votre professionnel de santé devez surveiller attentivement votre état de santé pour détecter tout signe ou symptôme de problèmes cardiaques ou vasculaires pendant votre traitement par ELYXYB.
- **Problèmes gastro-intestinaux :** ELYXYB peut causer des problèmes à l'estomac ou aux intestins comme des ulcères, de l'inflammation, des saignements, des trous/une perforation, un blocage ou de la douleur. Ce risque augmente lorsque ELYXYB est pris avec de l'acide acétylsalicylique (AAS).

Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** pour plus d'informations sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

Grossesse :

- **NE PRENEZ PAS** ELYXYB si vous êtes enceinte et à un stade tardif de la grossesse (c.-à-d. 28 semaines ou plus tard).
- Si vous êtes enceinte et à un stade moins avancé de la grossesse (c.-à-d. moins de 28 semaines), prenez uniquement ELYXYB sur l'avis de votre professionnel de la santé.
- Les médicaments comme ELYXYB peuvent être néfastes pour vous et pour votre bébé à naître. Votre professionnel de la santé devra surveiller étroitement votre santé et celle de votre bébé à naître (y compris le volume de liquide amniotique) s'il vous prescrit ELYXYB pendant cette période.
- Prévenez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte, si vous pensez l'être ou si vous souhaitez le devenir pendant votre traitement par ELYXYB.

Pour quoi ELYXYB est-il utilisé?

ELYXYB est utilisé chez les adultes pour le traitement à court terme des migraines. Ces migraines peuvent être accompagnées ou non d'une aura. Il s'agit de l'apparition de points noirs, d'éclairs lumineux, de points scintillants ou d'étoiles. ELYXYB ne doit pas être utilisé pour prévenir ou réduire le nombre de maux de tête que vous ressentez. ELYXYB ne doit être utilisé que pour traiter une crise de

migraine.

Comment ELYXYB agit-il?

ELYXYB fait partie de la classe de médicaments appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Il peut diminuer la quantité de certaines substances chimiques produites par l'organisme qui causent la douleur et l'enflure.

Quels sont les ingrédients dans ELYXYB?

Ingrédients médicinaux : célécoxib

Ingrédients non médicinaux : acésulfame de potassium, arôme de banane, arôme de gomme à mâcher, alcool éthylique, glycérine, monocaprylate de glycéryle, L-menthol, glycérides de lauroyl polyoxyl-32, triglycérides à chaîne moyenne, glycyrrhizinate de monoammonium, arôme de menthe poivrée, huile de ricin polyoxyle 35, huile de ricin hydrogénée polyoxyle 40, gallate de propyle, eau purifiée et sucralose.

ELYXYB est disponible sous la forme posologique suivante :

Solution orale : 120 mg/4,8 mL (25 mg/mL) de célécoxib.

Ne prenez pas ELYXYB si :

- vous avez récemment subi un pontage aorto-coronarien ou prévoyez en subir un;
- vous souffrez d'une insuffisance cardiaque grave non maîtrisée;
- vous avez des saignements dans le cerveau;
- vous êtes enceinte et à un stade tardif de la grossesse (c.-à-d. 28 semaines ou plus tard);
- vous allaitez actuellement ou prévoyez le faire;
- vous êtes allergique au célécoxib ou à l'un des autres ingrédients d'ELYXYB ou de son contenant;
- vous avez des antécédents d'asthme, d'urticaire, d'excroissance nasale, de gonflement des sinus ou des symptômes de réaction allergique après la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS;
- vous êtes allergique à un groupe de médicaments appelés sulfamides ou « sulfa »;
- vous avez un ulcère actif de l'estomac ou de l'intestin;
- vous présentez des saignements de l'estomac ou de l'intestin;
- vous souffrez d'une maladie intestinale inflammatoire (comme la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse);
- vous avez une maladie du foie évolutive ou grave;
- vous souffrez d'une maladie rénale grave ou qui s'aggrave;
- un professionnel de la santé vous a dit que vous aviez un taux élevé de potassium dans le sang;
- vous avez moins de 18 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ELYXYB, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous avez 65 ans ou plus;
- vous souffrez d'une maladie qui vous affaiblit physiquement;
- vous prenez actuellement d'autres médicaments;
- vous faites de l'hypertension (haute pression), avez un taux élevé de cholestérol ou faites du diabète;
- vous avez ou avez déjà eu des crises cardiaques, des douleurs à la poitrine, des maladies cardiaques, un accident vasculaire cérébral ou une insuffisance cardiaque;
- vous souffrez ou avez souffert d'une perte de vision temporaire dans un œil ou dans les deux yeux en raison d'un manque de circulation sanguine dans la rétine (amaurose fugace);
- vous avez une mauvaise circulation sanguine dans les extrémités des membres (mains et pieds);
- vous fumez ou avez déjà fumé;
- vous buvez beaucoup d'alcool;
- vous avez une infection de l'estomac;
- vous avez des problèmes au foie ou aux reins, des problèmes urinaires, vous êtes déshydraté ou suivez un régime pauvre en sel;
- vous avez déjà eu un ulcère ou un saignement de l'estomac ou des intestins (intestin grêle ou côlon);
- vous avez des problèmes de saignement ou de composition du sang;
- vous avez eu des saignements dans le cerveau;
- vous avez des antécédents familiaux d'allergie aux sulfamides;
- vous avez des antécédents familiaux d'allergie aux AINS, comme l'acide acétylsalicylique (AAS), le célécoxib, le diclofénac, le diflunisal, l'étodolac, le fénoprophène, le flurbiprofène, l'ibuprofène, l'indométacine, le kétoprofène, le kétorolac, l'acide méfénamique, le méloxicam, la nabumétone, le naproxène, l'oxaprozine, le piroxicam, le rofécoxib, le sulindac, le ténoxicom, l'acide tiaprofénique, la tolmétine ou le valdécoxib (cette liste N'EST PAS complète);
- vous êtes asthmatique;
- vous êtes enceinte, pensez l'être ou vous prévoyez le devenir;
- vous avez des problèmes du système immunitaire;
- on sait ou on soupçonne que vous métabolisez certains médicaments très lentement (c.-à-d. les substrats du CYP2C9).

Autres mises en garde à connaître :

ELYXYB peut causer des effets secondaires graves, notamment :

- **Problèmes de saignement ou de composition du sang :**
 - ELYXYB peut causer des problèmes de composition du sang (c.-à-d., un faible taux de plaquettes, de globules rouges ou de globules blancs), des saignements et une prolongation des saignements.
 - La prise d'ELYXYB avec les médicaments suivants peut augmenter le risque de saignements :

- Anticoagulants (empêchent la formation de caillots), corticostéroïdes (anti-inflammatoires) ou antidépresseurs comme les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS).
- **Réactions cutanées graves** : L'utilisation de certains AINS, tels qu'ELYXYB a été associée à de rares cas de réactions allergiques ou cutanées graves pouvant mettre la vie en danger. Ces troubles cutanés surviennent généralement au cours du premier mois de traitement. Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous notez des changements sur la peau pendant et après le traitement.

ELYXYB pourrait vous rendre plus sensible au soleil. Toute exposition à la lumière du soleil ou d'une lampe solaire peut causer un coup de soleil, des ampoules sur la peau, une éruption cutanée, de la rougeur, des démangeaisons, une altération de la coloration de la peau ou des troubles de la vision. Si vous éprouvez cette réaction au soleil, consultez votre médecin.

Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** pour plus d'informations sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

Surutilisation d'ELYXYB : Comme pour d'autres traitements de la migraine, une utilisation excessive d'ELYXYB peut provoquer des maux de tête quotidiens ou aggraver vos migraines. Demandez à votre professionnel de santé si vous pensez que c'est le cas pour vous. Il se peut que vous deviez cesser d'utiliser ELYXYB pour corriger le problème.

Bilans de santé et tests : Pendant votre traitement par ELYXYB, vous aurez des rendez-vous réguliers avec votre professionnel de la santé, au cours desquels :

- il mesurera votre tension artérielle;
- il vérifiera vos yeux. ELYXYB peut causer une vision floue ou une baisse de la vue;
- il vous prescrira des analyses de sang et d'urine pour vérifier le fonctionnement de votre foie ainsi que de vos reins et la composition de votre sang.

Intervention chirurgicale : Si vous devez consulter un médecin, un dentiste, un pharmacien ou un autre professionnel de la santé, dites-lui que vous prenez ce médicament. Cela est particulièrement important si vous prévoyez subir une chirurgie cardiaque.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : ELYXYB peut causer des problèmes aux yeux ou au système nerveux. Il peut s'agir de fatigue, de difficulté à dormir, de vision floue, d'étourdissements (vertiges), de difficulté à entendre ou de dépression. Soyez vigilant lorsque vous devez conduire ou faire des activités qui demandent beaucoup d'attention. Si vous éprouvez de la somnolence, des étourdissements ou une sensation de vertige après avoir pris ELYXYB, ne conduisez PAS et ne faites PAS fonctionner de machinerie.

Fertilité de la femme : ELYXYB peut altérer votre fertilité. Vous pourriez donc avoir de la difficulté à concevoir un enfant. Si c'est le cas, il faudra peut-être arrêter de prendre ELYXYB. Si vous avez des questions à ce sujet, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Adultes (65 ans ou plus) : Les effets secondaires tels que les problèmes gastro-intestinaux peuvent être plus fréquents. Votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire d'abord une dose plus faible d'ELYXYB. Il surveillera votre état de santé pendant et après le traitement.

Mentionnez à votre professionnel de la santé de toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ELYXYB :

- l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS, utilisés pour traiter la douleur, la fièvre et l'inflammation, comme le célécoxib, le diclofénac, l'ibuprofène et le naproxène;
- les antiacides, utilisés pour traiter l'excès d'acidité dans l'estomac;
- l'oméprazole, utilisé pour traiter les problèmes d'estomac;
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression comme le citalopram, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline, le lithium;
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension (haute pression), comme l'énalapril, le ramipril, le candésartan, l'irbésartan, le propranolol, le lisinopril et le métoprolol;
- les médicaments utilisés pour éclaircir le sang ou pour prévenir les caillots de sang, comme la warfarine, l'AAS et le clopidogrel;
- les médicaments utilisés pour éliminer le surplus de liquides et de sel de votre corps (également appelés diurétiques) comme le furosémide et l'hydrochlorothiazide;
- les médicaments contre le diabète, comme les sulfonylurées et les autres hypoglycémiant pris par la bouche;
- les médicaments utilisés pour réduire le risque de rejet d'organe, comme le tacrolimus et la cyclosporine;
- les corticostéroïdes (y compris les glucocorticoïdes comme la prednisone), utilisés pour traiter l'inflammation et les réactions excessives du système immunitaire;
- la digoxine, utilisée pour traiter les troubles cardiaques;
- les médicaments utilisés pour traiter les crises d'épilepsie, comme la phénytoïne, la carbamazépine, les barbituriques;
- le méthotrexate, utilisé pour traiter le cancer;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, comme les sulfamides, la rifampicine;
- les contraceptifs oraux, utilisés dans la prévention de la grossesse;
- le dextrométhorphan, ingrédient de certains médicaments contre la toux;
- le fluconazole, utilisé pour traiter les infections fongiques;
- l'alcool.

Comment prendre ELYXYB :

Prenez ELYXYB exactement comme votre professionnel de santé vous l'a indiqué :

- Si votre professionnel de la santé vous a prescrit 120 mg d'ELYXYB, prenez tout le médicament contenu dans le flacon comme décrit ci-dessous dans les **Instructions pour une dose complète (120 mg)**.
- Si votre professionnel de la santé vous a prescrit 60 mg d'ELYXYB, prenez 2,4 mL du médicament, comme décrit ci-dessous dans les **Instructions pour une demi-dose (60 mg)**. Vous aurez besoin d'une seringue d'administration de la pharmacie pour percevoir la bonne quantité de médicament. **N'utilisez pas une cuillère à thé pour mesurer ELYXYB.**
- ELYXYB peut être pris avec ou sans nourriture.

**Instructions pour une dose complète
(120 mg)**

	<p>Étape 1 : Lorsque vous devez prendre ELYXYB, appuyez sur le capuchon et tournez-le vers la gauche (dans le sens contraire des aiguilles d'une montre) pour l'ouvrir.</p>
	<p>Étape 2 : Lorsque vous prenez 120 mg d'ELYXYB, buvez-le directement du flacon. Tenez le flacon à l'envers pendant 10 secondes pour vous assurer de prendre toute la quantité du médicament.</p>
	<p>Étape 3 : Fermez le flacon en tournant le capuchon vers la droite (dans le sens des aiguilles d'une montre) immédiatement après avoir bu le médicament.</p>
	<p>Étape 4 : Jetez (éliminez) le flacon.</p>

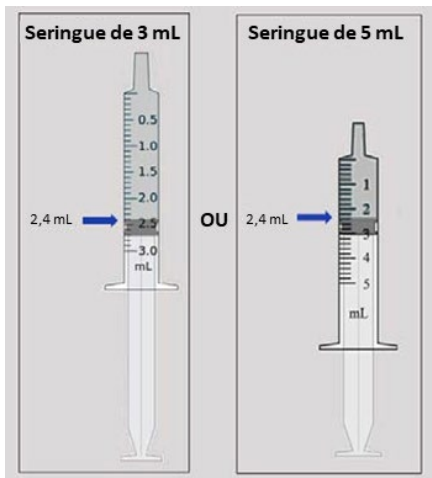


Étape 5 : Après avoir pris ELYXYB, vous pouvez boire jusqu'à 240 mL (8 onces) d'eau.

Instructions pour une demi-dose (60 mg)




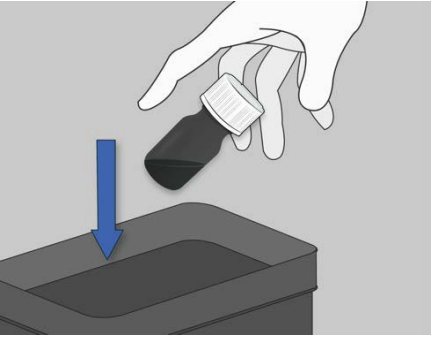

Étape 1 : Lorsque vous devez prendre ELYXYB, appuyez sur le capuchon et tournez-le vers la gauche (dans le sens contraire des aiguilles d'une montre) pour l'ouvrir.



Étape 2 : Utilisez une seringue pour administration orale (3 ou 5 mL) de votre pharmacie pour prélever 2,4 mL d'ELYXYB. Insérez la seringue dans l'ouverture du flacon d'ELYXYB et aspirez 2,4 mL d'ELYXYB directement du flacon dans la seringue. Ce 2,4 mL constituera votre dose de 60 mg.

Remarque : N'utilisez pas une cuillère à thé pour mesurer ELYXYB.

Étape 3 : Placez le 2,4 mL d'ELYXYB contenu dans la seringue pour administration dans votre bouche et avalez-le immédiatement.

	<p>Étape 4 : Fermez bien le flacon en tournant le capuchon vers la droite (dans le sens des aiguilles d’une montre) immédiatement après avoir pris la bonne dose d’ELYXYB.</p> <p>Remarque : Ne conservez pas le flacon pour réutiliser le médicament restant.</p>
	<p>Étape 5 : Jetez (éliminez) le flacon contenant l’ELYXYB inutilisé.</p>
	<p>Étape 6 : Après avoir pris ELYXYB, vous pouvez boire jusqu’à 240 mL (8 onces) d’eau.</p>

Dose habituelle :

- La dose habituelle chez l’adulte est de 120 mg (1 flacon) au besoin.
- La dose maximale est de 120 mg (1 flacon) par jour.
- Prenez ELYXYB pendant le moins de jours par mois possible afin d’éviter les effets secondaires potentiels qui pourraient toucher votre cœur, vos vaisseaux sanguins, votre estomac ou vos intestins.
- Votre professionnel de santé peut vous prescrire une dose réduite en fonction de votre état de santé.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ELYXYB, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1 844 POISON-X (1 844 764-7669), même en l'absence de signes ou de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ELYXYB?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ELYXYB. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires d'ELYXYB peuvent être les suivants :

- Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, maux d'estomac/douleurs abdominales, brûlures d'estomac, indigestion, flatulences
- Altération du goût ou perte de goût
- Maux de tête, vertiges, étourdissements
- Sensation de brûlure/de piqûre/d'engourdissement
- Confusion, difficulté à se concentrer ou à réfléchir, perte de mémoire à court terme, nervosité
- Ecchymoses (bleus)
- Éruptions cutanées
- Soif et sécheresse de la bouche
- Douleur musculaire
- Plaies dans la bouche
- Perte de cheveux
- Augmentation de la transpiration
- Problèmes liés à vos règles (femmes)

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Problèmes gastro-intestinaux (GI) (saignements, blocage, perforations, ulcères ou inflammation dans le tractus gastro-intestinal) : sang dans les vomissements, selles noires goudroneuses ou sanglantes, étourdissements, maux de ventre, ballonnements, perte d'appétit, perte de poids, nausées, vomissements, constipation ou diarrhée, frissons ou fièvre		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Hypertension (tension artérielle élevée) : fatigue, étourdissements ou évanouissement, douleur à la poitrine	√		
PEU COURANT			
Anaphylaxie/hypersensibilité (réactions allergiques graves) : respiration sifflante et douleur ou oppression thoracique se manifestant soudainement; enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, enflure ou réaction/choc anaphylactique			√
Méningite aseptique (inflammation de la membrane qui protège le cerveau non causée par une infection) : maux de tête, raideur au cou, nausées et vomissements, fièvre ou altération de la conscience		√	
Problèmes de la composition du sang (faible numération de globules blancs et/ou rouges ou de plaquettes) : fatigue ou faiblesse, pâleur du teint, formation rapide de bleus ou saignements anormalement longs quand on se blesse, fièvre, frissons		√	
Insuffisance cardiaque congestive (le cœur ne pompe pas le sang efficacement) : essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des chevilles, des jambes ou des pieds, toux, rétention de liquide, perte d'appétit, nausées, battements de cœur rapides ou irréguliers, difficulté à faire un effort physique			√
Cystite (infection de la vessie) : augmentation du besoin d'uriner, douleur dans le bas-ventre ou le		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
bas du dos, besoin fréquent d'uriner la nuit, urine trouble pouvant contenir du sang, sensation de brûlure ou douleur en urinant			
Dépression (tristesse persistante) : difficulté à dormir ou sommeil excessif, changements de l'appétit ou du poids, baisse de la libido (désir sexuel), pensées de mort ou idées suicidaires		√	
Troubles/problèmes rénaux (y compris l'insuffisance rénale) : nausées, vomissements, fièvre, enflure des mains et des pieds, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, augmentation ou réduction du volume d'urine émis, présence de sang dans l'urine, éruption cutanée, gain de poids (dû à la rétention liquidienne), perte d'appétit, changements de l'état mental (sommolence, confusion, coma)		√	
Problèmes au foie (y compris hépatite, insuffisance hépatique, cholestase, nécrose du foie) : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), douleur ou enflure dans la partie supérieure droite du ventre, nausées ou vomissements, urine normalement foncée, fatigue inhabituelle, fièvre, selles de couleur claire		√	
Problèmes aux poumons, asthme : essoufflement plus important, respiration sifflante, difficulté à respirer, toux, serrement de			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
poitrine, rythme cardiaque irrégulier			
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : sensation douloureuse de pression ou de serrement entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de vertige, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation d'évanouissement et battements cardiaques irréguliers possibles			√
Accident vasculaire cérébral (saignement ou caillot de sang dans le cerveau) : engourdissement soudain, faiblesse ou picotements touchant le visage, un bras ou une jambe, surtout d'un seul côté du corps, mal de tête soudain, vision trouble, difficulté à avaler ou à parler, ou léthargie, étourdissements, évanouissement, vomissements, difficulté à comprendre, difficulté à marcher ou perte d'équilibre			√
Acouphène (problèmes d'audition) : comprend un tintement, un bourdonnement, un cliquetis ou un sifflement dans les oreilles, difficulté à entendre		√	
Vertiges (sensation d'étourdissement intense, sensation de tête légère)		√	
RARE			
Réactions cutanées graves : fièvre, éruption cutanée grave, enflure des ganglions lymphatiques, sensation de grippe, cloques et desquamation de la peau pouvant			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
d'abord apparaître dans la bouche et autour des lèvres, du nez, des yeux et des organes génitaux puis s'étendre à d'autres parties du corps, enflure du visage ou des jambes, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou malaise à la poitrine, sensation de soif, besoin d'uriner moins souvent, urine moins abondante ou urine foncée, urticaire, peau rouge ou sèche qui démange, taches de couleur pourpre ou rouge sur la peau			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 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.

Entreposage :

- Conserver entre 15 °C et 30 °C.
- Ne pas réfrigérer ni congeler.

- Les portions inutilisées doivent être jetées immédiatement après utilisation.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'ELYXYB :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [scilexholding.com], ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-285-9177.

Le présent dépliant a été rédigé par Scilex Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 09 AVR 2025