MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDIMAMENT POUR LE PATIENT

# [Pr]pmsc-CELECOXIB

Capsules, 100 mg et à 200 mg, pour une utilisation par voie orale

Code ATC : M01AH01

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

**PHARMASCIENCE INC**
6111 Royalmount Ave., Suite 100
Montréal, Canada,
H4P 2T4

Date of d'approbation initiale:
JUN 23, 2021

Date de révision:
AVR 23, 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 283513

**CHANGEMENTS IMPORTANTS RÉCENTS DANS L'ÉTIQUETTAGE**

| | |
|---|---|
| 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ENCADRÉES | 04/2024 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire, *Grossesse* | 04/2024 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau, *Réactions cutanées graves* | 04/2024 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes | 04/2024 |

**TABLE DES MATIÈRES**

**Les rubriques et les sous-rubriques qui ne sont pas applicables au moment de l'autorisation ne sont pas indiquées**


**CHANGEMENTS IMPORTANTS RÉCENTS DANS L'ÉTIQUETTAGE ..... 2**

**TABLE DES MATIÈRES.....2**

**PARTIE I : NOTICE DE RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ ..... 4**

**1 INDICATIONS ..... 4**

1.1 Pédiatrie ..... 5

1.2 Gériatrie ..... 5

**2 CONTRE-INDICATIONS..... 5**

**3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ENCANDRÉES ..... 6**

**4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... 7**

4.1 Considérations posologiques ..... 7

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique ..... 8

4.4 Administration ..... 9

4.5 Dose oubliée ..... 9

**5 SURDOSAGE..... 9**

**6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE ..... 9**

**7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ..... 10**

**7.1 Populations particulières** ..... 22

7.1.1 Femmes enceintes ..... 22

7.1.2 Allaitement..... 23

7.1.3 Pédiatrie..... 23

7.1.4 Gériatrie ..... 23

**8 EFFETS INDÉSIRABLES ..... 24**
8.1 Aperçu des effets indésirables ..... 24
8.2 Effets indésirables survenus au cours des essais cliniques ..... 25
8.4 Résultats anormaux de laboratoire : Données hématologiques, chimiques cliniques et autres données quantitatives ..... 32
8.5 Effets indésirables post-commercialisation ..... 33

**9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ..... 34**
9.2 Aperçu ..... 34
9.4 Interactions médicament-médicament ..... 35
9.5 Interactions médicament-nourriture ..... 44
9.6 Interactions médicament-herbes ..... 44
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire ..... 44

**10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE ..... 44**
10.1 Mécanisme d'action ..... 44
10.2 Pharmacodynamique ..... 45
10.3 Pharmacocinétique ..... 45

**11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION ..... 48**

**12 INSTRUCTIONS SPÉCIALES POUR LA MANIPULATION ..... 48**

**PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES ..... 49**

**13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES ..... 49**

**14 ESSAIS CLINIQUES ..... 50**

**15 MICROBIOLOGIE ..... 64**

**16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE ..... 64**

**17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI ..... 68**

**RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT ..... 69**

**PARTIE I : NOTICE DE RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

## 1 INDICATIONS

pmsc-CELECOXIB (capsules de célécoxib) est indiquées pour le soulagement des symptômes associés à :

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

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

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

**pmsc-CELECOXIB, particulièrement avec une dose supérieure à 200 mg par jour, est associé avec une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires indésirables graves (comme l'infarctus du myocarde, l'AVC ou des accidents thrombotiques) qui peuvent être fatals. Des doses de pmsc-CELECOXIB > 200 mg/jour ne devraient PAS être utilisées chez les patients ayant une cardiopathie ischémique, une maladie cardiovasculaire, chez les patients avec une insuffisance cardiaque globale (NYHA II-IV) ou les patients avec des facteurs de risque pour les maladies cardiovasculaires. Pour les patients avec un risque élevé de développer des manifestations cardiovasculaires indésirables, d'autres stratégies de gestion qui n'incluent PAS l'utilisation d'AINS, en particulier célécoxib, diclofénac ou ibuprofène devraient d'abord être considérées** (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)**.**

**Pour les patients avec un risque élevé de développer des manifestations gastro-intestinales indésirables, d'autres stratégies de gestion qui n'incluent PAS l'utilisation d'AINS, en particulier pmsc-CELECOXIB devraient d'abord être considérées** (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)**.**

**pmsc-CELECOXIB ne doit être utilisé qu'à la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible afin de réduire au minimum le risque potentiel d'effets indésirables cardiovasculaires ou digestifs** (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

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

**1.1 Pédiatrie**

**Pédiatrie (< 18 ans)** : Sur la base des données soumises et examinées par Santé Canada, la sécurité et l'efficacité du Célécoxib chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication chez les patients pédiatriques et son utilisation n'est pas recommandée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

**1.2 Gériatrie**

**Gériatrie (> 65 ans) :** Les données issues des études cliniques et de l'expérience post-commercialisation suggèrent que l'utilisation dans la population gériatrique est associée à des différences en termes de sécurité (voir 7.1.4 Gériatrie).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

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

- le contexte périopératoire d'un pontage aortocoronarien. Bien que les capsules célécoxib n'ont PAS fait l'objet d'études chez des patients ayant subi une telle intervention, l'emploi d'un autre AINS du groupe des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 étudié dans ce contexte s'est traduit par une augmentation de la fréquence de complications cardiovasculaires ou thromboemboliques, d'infections profondes de la plaie chirurgicale et de complications touchant la plaie sternale (voir 14 ESSAIS CLINIQUES, Sécurité cardiovasculaire - Méta-analyse des études sur l'utilisation chronique).
- le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (prolongation de l'accouchement);
- les femmes qui allaitent en raison du risque d'effets indésirables graves auquel le nourrisson est exposé;
- la présence d'une insuffisance cardiaque grave non maîtrisée;
- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation, notamment tout ingrédient non médicamenteux, ou composants du récipient. For a complete listing, see 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.
- des antécédents de réactions de type allergique aux sulfamides;
- des antécédents de crise d'asthme, d'urticaire ou de réactions de type allergique après la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre anti-inflammatoire non stéroïdien (c.-à-d. la survenue d'un syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS – rhinosinusite, urticaire ou œdème angioneurotique, polypose nasale, asthme). Des réactions

anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez des sujets qui présentaient les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus. Les personnes correspondant à ce profil sont exposées à un risque de réaction grave même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction indésirable. On doit aussi tenir compte du risque de réaction croisée entre différents AINS (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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/sec) ou d'une néphropathie qui s'aggrave (la surveillance s'impose chez les sujets qui présentent une atteinte rénale de gravité moindre en raison du risque de détérioration de leur fonction rénale lorsqu'ils prennent des AINS) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).
- une hyperkaliémie avérée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Équilibre hydro-électrolytique);
- Enfants et adolescents de moins de 18 ans.

## 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ENCANDRÉES

**Mises en garde et précautions importantes**

- **Risque d'événements indésirables cardiovasculaires (CV) : Cardiopathie ischémique, maladie vasculaire cérébrale, insuffisance cardiaque congestive (II-IV de la NYHA) :**

  **pmsc-CELECOXIB est un médicament anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS). Célécoxib, en particulier à des doses supérieures à 200 mg par jour, est associé à une augmentation de l'incidence des manifestations cardiovasculaires (CV) thrombotiques graves (comme l'infarctus du myocarde et l'AVC qui peuvent être fatals). Cette augmentation du risque est comparable à celles des doses élevées de diclofénac (≥ 150 mg par jour) ou ibuprofène (≥ 2 400 mg par jour). Une dose de pmsc-CELECOXIB > 200mg/jour ne doit PAS être utilisée chez les patients ayant une cardiopathie ischémique (y compris mais non limité à un infarctus du myocarde aigu, antécédents d'infarctus du myocarde et/ou angine), une maladie cardiovasculaire (y compris mais non limité aux AVC, accident vasculaire-cérébral, ischémie cérébrale transitoire et/ou amaurose fugace), une insuffisance cardiaque globale (NYHA II-IV), et/ou facteurs de risque pour une maladie cardiovasculaire.**

  **Une méta-analyse d'essais cliniques randomisés comparant plusieurs AINS différents conclue que les capsules célécoxib sont associées avec un plus haut risque**

**cardiovasculaire comparé au placebo. De larges études d'observations de populations soutiennent aussi cette conclusion.** Voir 14 ESSAIS CLINIQUES, Sécurité cardiovasculaire

**Augmentation du risque d'événements thrombotiques CV peut se produire au début du traitement et devenir plus élevé avec la durée du traitement. Les patients présentant une maladie CV ou des facteurs de risque de maladie CV peuvent être exposées à un risque plus accru** (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire)**. Pour minimiser le potentiel d'un événement cardiovasculaire indésirable, la plus petite dose efficace doit être utilisée durant la plus petite durée possible. Pour les patients avec un plus haut risque de développer des événements cardiovasculaires indésirables, d'autres stratégies de gestion qui nincluent PAS d'AINS, en particulier célécoxib, diclofénac ou ibuprofène, doivent être considérés en premier.**

**Comme les autres AINS, pmsc-CELECOXIB peut favoriser une rétention sodique proportionnelle à la dose faisant intervenir un mécanisme rénal, ce qui peut provoquer l'élévation de la tension artérielle et/ou l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive insuffisance.** Voir également 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Équilibre hydro- électrolytique

- **Risque de manifestations gastro-intestinales (GI) indésirables Événements:**

  **Comme les autres AINS, pmsc-CELECOXIB est associé à une fréquence accrue de manifestations gastro-intestinales indésirables (telles les ulcérations, les perforations et les obstructions gastroduodénales et les hémorragies gastro-intestinales).** Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal

- **Risque pendant la grossesse:**

  **Il faut prescrire pmsc-CELECOXIB avec prudence durant les premier et deuxième trimestres de la grossesse. L'utilisation d'AINS à environ 20 semaines de gestation ou plus tard peut causer un dysfonctionnement rénal fœtal menant à un oligohydramnios et à une altération ou insuffisance rénale néonatale** (voir 7.1.1 Femmes enceintes). **L'emploi de pmsc-CELECOXIB est CONTRE-INDIQUÉ au cours du troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (prolongation de l'accouchement).** Voir 2 CONTRE-INDICATIONS

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

**L'utilisation de pmsc-CELECOXIB devrait se limiter à la dose efficace la plus faible pendant la plus courte durée de traitement possible afin de minimiser le risque possible d'événements**

**cardiovasculaires ou gastro-intestinaux indésirables** (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Facteurs de maladie cardiovasculaire ou de risque cardiovasculaire :** Le traitement par pmsc-CELECOXIB, en particulier à des doses supérieures à 200 mg par jour, ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire préexistante (insuffisance cardiaque congestive (II à IV de la NYHA), cardiopathie ischémique), une maladie cérébrovasculaire ou des patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (p.ex., hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré et tabagisme) (voir 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ENCADRÉES).

### 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

**Ostéoarthrite :** La dose quotidienne recommandée de pmsc-CELECOXIB est de 200 mg, administrée en une seule dose ou en deux doses divisées (100 mg deux fois par jour). Dose maximale = 200 mg par jour.

**Arthrite rhumatoïde :** La dose initiale recommandée de pmsc-CELECOXIB est de 100 mg deux fois par jour, qui peut être augmentée à 200 mg deux fois par jour si nécessaire. Dose maximale = 200 mg par jour.

**Spondylarthrite ankylosante :** La dose quotidienne recommandée de pmsc-CELECOXIB est de 200 mg, administrée en une seule dose ou en deux doses divisées (100 mg deux fois par jour). Dose maximale = 200 mg par jour.

**Prise en charge de la douleur aiguë :** La dose recommandée de pmsc-CELECOXIB est de 400 mg en une seule dose le premier jour, suivie de 200 mg une fois par jour les jours suivants, jusqu'à un maximum de 7 jours. Il peut être demandé aux patients de prendre une dose supplémentaire de 200 mg un jour donné, si nécessaire. Dose maximale = 400 mg par jour, jusqu'à un maximum de 7 jours.

**Pédiatrie (< 18 ans)**: Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS

**Insuffisance hépatique :** Les capsules de pmsc-CELECOXIB doivent être introduites à la dose la plus faible chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh 5-6). La dose quotidienne recommandée de capsules de pmsc-CELECOXIB chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh 7-9) doit être réduite de 50% et doit être administrée à la dose la plus faible de 100 mg une fois par jour (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et Conditions). pmsc-CELECOXIB est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (Child-Pugh > 9) (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

**Insuffisance rénale :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une clairance de la créatinine > 30 ml/min (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et Conditions). pmsc-CELECOXIB est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine estimée < 30 ml/min) (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Chez les personnes âgées, fragiles et débilitées, la posologie doit être réduite au niveau le plus bas permettant de contrôler les symptômes, et ajustée si nécessaire (voir 7.1.4 Gériatrie).

**Métaboliseurs lents du CYP2C9 :** Les patients dont on sait ou dont on soupçonne qu'ils sont des métaboliseurs lents du CYP2C9 en raison de leurs antécédents ou de leur expérience avec d'autres substrats du CYP2C9 doivent recevoir pmsc-CELECOXIB avec prudence. pmsc-CELECOXIB doit être introduit à la moitié de la plus faible dose recommandée chez les métaboliseurs lents du CYP2C9, avec une dose maximale recommandée de 100 mg par jour (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et 7.1 Populations particulières).

### 4.4 Administration
pmsc-CELECOXIB peut être pris avec ou sans nourriture.

### 4.5 Dose oubliée
Les patients qui oublient une ou plusieurs doses de pmsc-CELECOXIB ne doivent pas augmenter leur dose de pmsc-CELECOXIB pour compenser la ou les doses oubliées, mais doivent poursuivre le traitement dès que possible, puis prendre la dose suivante au moment prévu.

## 5 SURDOSAGE
Aucun surdosage de célécoxib capsules n'a été rapporté au cours des essais cliniques. L'administration de doses allant jusqu'à 2400 mg/jour pendant 10 jours chez 12 patients n'a pas entraîné de toxicité grave.

Les symptômes suivants un surdosage aigu avec des AINS sont généralement limités à la léthargie, la somnolence, aux nausées, aux vomissements et aux douleurs épigastriques, qui sont généralement réversibles avec des soins de soutien. Des saignements gastro-intestinaux peuvent se produire. Une hypertension, une insuffisance rénale aiguë, une dépression respiratoire et un coma peuvent se produire bien que cela soit rare. Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées avec l'ingestion thérapeutique d'AINS, et peuvent se produire suite à un surdosage.

Les patients doivent être traités avec des soins symptomatiques et de soutien après un surdosage avec des AINS. Il n’existe aucun antidote spécifique. Aucune information n'est disponible concernant l'élimination du célécoxib par hémodialyse, mais sur la base de son degré

élevé de liaison aux protéines plasmatiques (> 97%), il est peu probable que la dialyse soit utile en cas de surdosage. L'induction d'un vomissement et / ou du charbon actif (60 à 100 g chez les adultes, 1 à 2 g/kg chez les enfants) et / ou un cathartique osmotique peut être indiqué chez les patients vus dans les 4 heures suivant l'ingestion avec des symptômes ou à la suite d'un surdosage importante Une diurèse forcée, alcalinisation des urines, hémodialyse, ou hémoperfusion peut ne pas être utile en raison de la haute liaison protéique.

| |
|---|
| Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région. |

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

**Tableau – Formes posoloiques, Concentrations, Composition et Conditionnement**

| Voie d'administration Administration | Forme posologique / Concentration / Composition | Ingrédients non médicinaux |
|---|---|---|
| Voie orale | Capsules, 100 mg et 200 mg | croscarmellose sodique, lac aluminium FD & C blue# 2 (E132) (capsules de 100 mg), gélatine, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane (E171) et oxyde de fer jaune (E172) (capsules de 200 mg) |

pmsc-CELECOXIB 100 mg sont des capsules de gélatine dure de couleur blanche opaque / blanche opaque de taille « 3 » portant l'inscription « 135 » sur le corps à l'encre bleu et « A » sur la coiffe à l'encre bleu, remplies de poudre granuleuse de couleur blanche à blanc cassé. Fournies dans des bouteilles de 30, 100, 500, 1000 et en cartons de doses unitaires de 100 capsules (10 blisters x 10 capsules).

pmsc-CELECOXIB 200 mg sont des capsules de gélatine dure de couleur blanche opaque / blanche opaque de taille « 1 » portant l'inscription « 136 » sur le corps à l'encre jaune doré et « A » sur la coiffe à l'encre jaune doré, remplies de poudre granuleuse de couleur blanche à blanc cassé. Fournies dans des bouteilles de 30, 100, 500, 1000 et en cartons de doses unitaires de 100 capsules (10 blisters x 10 capsules).

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir la rubrique 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ENCADRÉES.

### Généralités

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

pmsc-CELECOXIB n'est PAS recommandé en association avec d'autres AINS, à l'exception de l'AAS à faible dose en prophylaxie cardiovasculaire, en raison de l'absence d'effet synergique bénéfique démontré résultant d'une telle association et du risque additionnel de manifestations indésirables que celle-ci comporte (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

### Carcinogenèse et mutagenèse

Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité et Pouvoir mutagène.

### Cardiovasculaire

**pmsc-CELECOXIB est un médicament anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS). Célécoxib, en particulier à des doses supérieures à 200 mg par jour, est associé avec une augmentation des risques de manifestations cardiovasculaires (CV) thrombotiques graves (comme l'infarctus du myocarde et l'AVC, qui peuvent être fatals). Ce risque accru est comparable à celui des doses élevées de diclofénac (≥ 150 mg par jour) ou ibuprofène (≥ 2 400 mg par jour). Certaines études observationnelles ont montré que le risque accru d'événements CV thrombotique a commencé dès les premières semaines de traitement. Un tel risque a augmenté avec la durée du traitement par AINS.**

**L'augmentation relative du risque d'événements CV thrombotiques pendant le traitement par AINS semble être similaire chez les patients avec ou sans maladie CV ou facteurs de risque CV. Cependant, les patients présentant une maladie CV ou des facteurs de risque CV pendant le traitement avait un risque absolu plus élevé d'événements CV thrombotiques graves en raison de l'augmentation de leur taux de base.**

**Certaines méta-analyses d'essais cliniques randomisés et d'études épidémiologiques suggèrent qu'il y a une augmentation de risques cardiovasculaires à des doses plus**

**importantes que 200 mg/jour dans ces populations. Des doses de pmsc-CELECOXIB > 200 mg/jour ne devraient PAS être utilisées chez les patients ayant une cardiopathie ischémique, une maladie cardiovasculaire, chez les patients avec une insuffisance cardiaque globale (NYHA II-IV) ou patients avec des facteurs de risque pour les maladies cardiovasculaires (ex : hypertension, hyperlipidémie, diabètes sucré et fumant) (voir 14 ESSAIS CLINIQUES, Sécurité cardiovasculaire - Méta-analyse des études sur l'utilisation chronique).**

**Une étude randomisée à double insu sur la sécurité, appelée Évaluation Prospective Randomisée de la sécurité intégrée de célécoxib capsules vs. Ibuprofène ou Naproxène (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs Ibuprofen Or Naproxen - PRECISION), comparant le célécoxib au naproxène et à l'ibuprofène chez des patients atteints ou présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire. Célécoxib capsules à raison de 100 à 200 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale [DQT] moyenne de 209 mg) était non inférieur au naproxène à raison de 375 à 500 mg deux fois par jour (DQT moyenne de 852 mg) et à l'ibuprofène à raison de 600 à 800 mg trois fois par jour (DQT moyenne de 2045 mg) en ce qui concerne la première apparition du critère cardiovasculaire (CV) composite d'Antiplatelet Trialists Collaboration (APTC) (décès CV [notamment décès hémorragique], infarctus du myocarde [IM] non fatal, AVC non fatal). La dose moyenne d'ibuprofène testée dans cet essai a dépassé les recommandations posologiques actuelles (c.-à-d., dose d'entretien quotidienne maximale de 1200 mg, administrée en doses fractionnées). (Voir 14 ESSAIS CLINIQUES, Études spéciales).**

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

- **hypertension;**
- **dyslipidémie/hyperlipidémie;**
- **diabète;**
- **insuffisance cardiaque congestive (classe I de la NYHA);**
- **coronaropathie (athérosclérose);**
- **artériopathie périphérique;**
- **tabagisme;**
- **clairance de la créatinine < 60 ml/min ou 1 ml/s.**
- **Infarctus du myocarde aigu, antécédent d'infarctus du myocarde et/ou angine**
- **AVC, accident vasculaire cérébrale, accidents ischémiques transitoires, et/ou amaurose fugace.**

L'emploi d'un AINS tel que pmsc-CELECOXIB peut provoquer de l'hypertension ou aggraver une hypertension préexistante, ce qui peut, dans un cas comme dans l'autre, augmenter le risque cardiovasculaire tel qu'il est décrit ci- dessus. Par conséquent, on doit mesurer régulièrement la

tension artérielle des patients. Il faut envisager de mettre fin au traitement par pmsc-CELECOXIB si celui-ci entraîne l'apparition ou l'aggravation d'une hypertension.

Comme les autres AINS, pmsc-CELECOXIB 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, Équilibre hydro-électrolytique).

Pour les patients avec un plus haut risque de développer des événements cardiovasculaires indésirables, d'autres stratégies de gestion qui n'incluent PAS d'AINS, en particulier célécoxib, diclofénac ou ibuprofène doivent être considérés en premier. **Pour minimiser le potentiel d'un événement cardiovasculaire indésirable, la plus petite dose efficace doit être utilisée durant la plus petite durée possible.**

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

**Système endocrinien et métabolisme**

**Corticostéroïdes : pmsc-**CELECOXIB n'est pas un substitut des corticostéroïdes et il NE traite PAS l'insuffisance corticosurrénalienne. Le sevrage brusque des corticostéroïdes peut exacerber les manifestations d'une maladie répondant à la corticothérapie. Si on doit interrompre la corticothérapie chez un patient qui suit un traitement de longue durée, on doit prendre soin d'en diminuer graduellement la dose (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

**Gastro-intestinal**

Il existe un risque continu de manifestations toxiques digestives graves (parfois mortelles), comme des ulcérations, de l'inflammation, des perforations, des obstructions et des hémorragies gastroduodénales annoncées ou non par des symptômes avant- coureurs, chez les patients traités par des AINS, y compris pmsc-CELECOXIB. Des troubles digestifs bénins, comme de la dyspepsie, sont courants et peuvent également se manifester en tout temps. Les professionnels de la santé doivent donc être vigilants à l'égard des ulcérations et des saignements chez les patients traités par pmsc-CELECOXIB, même si ces personnes n'ont pas d'antécédents de symptomatologie digestive. La plupart des cas de mortalité rapportés spontanément à la suite de manifestations digestives sont survenus chez des sujets âgés ou affaiblis ; par conséquent, une attention particulière devrait être apportée au traitement de cette population. **Pour réduire au minimum le risque potentiel de manifestation digestive grave, on recommande de prescrire la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible.** Chez les patients à risque élevé, d'autres schémas de traitement ne comportant pas d'AINS devraient être envisagés (voir 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 pmsc-CELECOXIB et de consulter immédiatement un médecin s'ils en observent l'apparition. La pertinence d'une surveillance périodique par des épreuves de laboratoire N'A PAS ÉTÉ DÉMONTRÉE, pas plus qu'elle n'a fait l'objet d'une évaluation appropriée. La plupart des patients éprouvant un effet indésirable grave touchant le tube digestif supérieur en cours de traitement ne présentent pas de symptômes. On a établi qu'environ 1 % des patients traités par les AINS durant 3 à 6 mois et environ 2 à 4 % de ceux traités durant 1 an subissent des ulcères, des hémorragies macroscopiques ou des perforations du tube digestif supérieur attribuables aux AINS. Cette tendance se maintient avec la poursuite du traitement ; la probabilité de manifestation digestive grave augmente donc avec la durée du traitement. Néanmoins, le traitement de courte durée n'est pas pour autant dénué de risque de manifestation digestive grave.

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

- anticoagulants (p. ex., la warfarine);
- antiplaquettaires (p. ex., l'AAS, le clopidogrel);
- corticostéroïdes pour administration orale (p. ex., la prednisone);
- inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex., le citalopram, la paroxétine, la fluoxétine, la sertraline).

Rien ne prouve de façon concluante que l'administration concomitante d'un antagoniste des récepteurs $H_2$ 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 pmsc-CELECOXIB advenant de tels effets.

Au cours des essais cliniques, l'administration de célécoxib a été accompagnée d'une faible fréquence d'ulcération gastroduodénale et d'effets indésirables graves sur le tube digestif (voir 8.2 Effets indésirables survenus au cours des essais cliniques). Lors d'une étude prospective portant sur les résultats à long terme menée chez des patients arthrosiques et polyarthritiques (étude CLASS ou *Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study*), on n'a relevé aucune différence significative quant à la fréquence des complications ulcéreuses entre les patients qui avaient reçu du célécoxib capsules à une dose supérieure aux doses thérapeutiques (400 mg, 2 f.p.j.) et qui prenaient concomitamment de l'AAS (n = 882), et les patients des deux groupes de

comparaison traités par 800 mg d'ibuprofène, 3 f.p.j., et 75 mg de diclofénac, 2 f.p.j., respectivement. La fréquence des complications ulcéreuses et des ulcères symptomatiques était plus faible chez les patients du groupe célécoxib capsules que chez les patients du groupe ibuprofène ne prenant pas d'AAS. Au cours des essais de comparaison avec un agent actif, on a obtenu avec toutes les doses de célécoxib capsules un taux d'ulcération gastroduodénale vérifiée par endoscopie inférieur à celui de l'AINS comparé. En ce qui a trait aux essais comparatifs avec placebo, les taux obtenus étaient similaires (voir 14 ESSAIS CLINIQUES, Études endoscopiques).

**Génito-urinaire**

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

**Hématologie**

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

À la posologie recommandée, les capsules pmsc-CELECOXIB font n'altère généralement pas la numération plaquettaire, le temps de prothrombine ou temps de Quick (TQ), le temps de céphaline, ni l'agrégation plaquettaire (voir 14 ESSAIS CLINIQUES, Fonction plaquettaire).

**Anticoagulants :** l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragie et doit être effectuée avec prudence. L'administration concomitante de pmsc-CELECOXIB et de warfarine commande une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN) (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

Dans les expériences post-marketing, de graves hémorragies (certaines mortelles) ont été rapportées chez les patients recevant des capsules de célécoxib en concomitance avec de la warfarine ou des agents similaires, surtout chez les personnes âgées (voir 8.5 Effets indésirables post-commercialisation)

**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. À la posologie recommandée, le célécoxib les capsules font ne semble pas inhiber l'agrégation des plaquettes (voir 14 ESSAIS CLINIQUES, Fonction plaquettaire).

L'efficacité du célécoxib et des autres AINS en tant qu'agents antiplaquettaires n'a pas été démontrée ; par conséquent, ils NE DOIVENT PAS être substitués à l'AAS ni à d'autres agents antiplaquettaires pour la prophylaxie des maladies thromboemboliques cardiovasculaires. Les traitements antiplaquettaires (p. ex., l'AAS) NE DOIVENT PAS être interrompus. Certaines données indiquent que l'emploi d'un AINS en concomitance avec l'AAS peut considérablement atténuer les effets cardioprotecteurs de l'AAS (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

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

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

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

Au cours des essais cliniques comparatifs, on a rapporté des cas d'anémie à une fréquence de 0,6 % avec le célécoxib capsules et de 0,4 % avec le placebo. Des hémorragies graves susceptibles d'entraîner la mort ont été signalées chez des patients, surtout des personnes âgées, qui recevaient du célécoxib capsules en concomitance avec de la warfarine ou un agent semblable (voir 9.4 Interactions médicament-médicament et 8.5 Effets indésirables post-commercialisation).

**Hépatique / biliaire / pancréatique**

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

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

Le patient qui présente des symptômes ou des signes d'insuffisance hépatique, ou dont les épreuves révèlent des anomalies, devra être suivi étroitement afin de dépister toute réaction hépatique plus grave qui pourrait survenir durant le traitement par pmsc-CELECOXIB. On a rapporté des réactions hépatiques graves associées au célécoxib capsules, 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 pmsc-CELECOXIB si les anomalies des résultats des épreuves hépatiques persistent ou s'aggravent, si des signes et des symptômes évocateurs d'une hépatopathie (p. ex., ictère) se déclarent, ou encore, en cas de manifestations générales (p. ex., éosinophilie associée à une éruption cutanée, etc.) (voir 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.

**Immunitaire**

pmsc-CELECOXIB comme d'autres AINS, peut masquer les signes et symptômes d'une maladie infectieuse sous-jacente.

***Méningite aseptique :*** Dans de rares cas, avec certains AINS, les symptômes d'une méningite aseptique (raideur de la nuque, maux de tête sévères, nausées et vomissements, fièvre ou trouble de la conscience) ont été observés. Les patients présentant des troubles auto-immuns (lupus érythémateux systémique, maladies mixtes des tissus conjonctifs, etc.) semblent être prédisposés. Par conséquent, chez ces patients, le médecin doit faire attention quant au développement de cette complication.

**Surveillance et examens de laboratoire**

***Cardiovasculaire (Hypertension) :*** La pression artérielle doit être surveillée régulièrement pendant le traitement par pmsc-CELECOXIB.

***Hématologique :*** Les patients traités à long terme avec des AINS, y compris le pmsc-CELECOXIB, devraient faire vérifier leur taux d'hémoglobine, d'hématocrite, ainsi de leur numération globulaire s'ils présentent des signes ou des symptômes d'anémie ou de perte de sang.

Le traitement par pmsc-CELECOXIB avec des anticoagulants en concomitance nécessite une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN) / de l'anticoagulation.

***Hépatique :*** Un patient présentant des symptômes et / ou des signes de dysfonction hépatique, ou chez qui une anomalie a été observée lors du test de la fonction hépatique, doit être évalué pour toute preuve de développement d'une réaction hépatique plus grave lors du traitement par pmsc-CELECOXIB. Si l'anomalie observée lors du test de la fonction hépatique persiste ou s'aggrave, le pmsc-CELECOXIB doit être interrompu.

***Grossesse :*** Si le pmsc-CELECOXIB est administré entre le milieu (environ 20 semaines) et la fin du deuxième trimestre, il est recommandé de surveiller étroitement le volume du liquide amniotique des femmes enceintes sous pmsc-CELECOXIB, car le pmsc-CELECOXIB peut entraîner une réduction du volume du liquide amniotique et même un oligohydramnios (voir Populations particulières). L'utilisation du pmsc-CELECOXIB est CONTRE-INDIQUÉE lors du troisième trimestre de la grossesse.

***Fonction rénale*** **:** On doit surveiller la fonction rénale (créatininémie et teneur du sang en urée, etc.) des patients à risque élevé, tels les sujets âgés, les patients atteints d'une néphropathie avancée, de maladie cardiovasculaire ou de diabète, de même que chez les patients qui reçoivent concomitamment des diurétiques et des inhibiteurs de l'ECA (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). On devra cesser le traitement par pmsc-CELECOXIB si les anomalies des résultats des épreuves de la fonction rénale persistent ou s'aggravent.

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

**Neurologique**
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 pmsc-CELECOXIB. Les patients qui éprouvent ces symptômes doivent faire preuve de prudence dans la conduite d'activités exigeant de la vigilance.

**Ophtalmologique**
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 pmsc-CELECOXIB chez tout patient qui présente de tels symptômes et le soumettre à un examen des yeux. Les patients qui suivent un traitement de longue durée par pmsc-CELECOXIB doivent subir des examens périodiques de la vue.

**Considérations périopératoires**
***Pontage aorto-coronarien*:** Voir 2 CONTRE-INDICATIONS

**Psychiatrie**
Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique.

**Système rénal**
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 du débit de filtration glomérulaire (DFG). 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 (DFG < 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 patients âgés. Chez ces patients, on doit exercer une surveillance de la fonction rénale. Des cas d'insuffisance rénale grave ou menaçant le pronostic vital ont été signalés après un traitement de courte durée par des AINS chez des patients dont la fonction rénale était normale ou altérée. Même chez les patients à risque qui tolèrent les AINS dans des conditions stables, il peut se produire une décompensation de la fonction rénale pendant les périodes où l'organisme subit un stress accru (p. ex., déshydratation causée par une gastro- entérite). L'arrêt du traitement par les AINS est généralement suivi du rétablissement de l'état préthérapeutique.

Les effets sur la fonction rénale observés au cours des essais cliniques comportant du célécoxib capsules se sont révélés similaires à ceux produits par les AINS qui lui étaient comparés (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

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

***Maladie rénale avancée*:** On ne dispose d'aucune donnée tirée d'essais cliniques comparatifs concernant l'usage de célécoxib capsules chez des patients atteints d'une néphropathie grave.

Après la commercialisation de célécoxib, des cas d'insuffisance rénale grave, certains ayant nécessité une dialyse et d'autres ayant entraîné la mort, ont été signalés chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Par conséquent, comme pour les autres AINS, on ne recommande pas le traitement par pmsc-CELECOXIB chez les patients atteints d'une néphropathie grave. On doit exercer une surveillance de la fonction rénale, surtout chez les populations à risque élevé telles que les personnes âgées, les personnes atteintes de maladie cardiovasculaire ou de diabète, de même que les patients faisant un usage concomitant d'un diurétique ou d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

***Équilibre Hydro-électrolytique:*** L'utilisation des AINS tels que pmsc-CELECOXIB peut favoriser une rétention sodique proportionnelle à la dose, ce qui peut provoquer une rétention hydrique et un œdème pouvant conduire à une élévation de la tension artérielle et à une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. La prudence est donc de rigueur quand on administre pmsc-CELECOXIB chez les personnes ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, les hypertendus, les patients dont la fonction cardiaque est déficiente, les sujets âgés et ceux atteints de toute autre affection prédisposant à la rétention hydrique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire).

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

On recommande donc des dosages périodiques des électrolytes (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Au cours des essais cliniques, on a signalé de la rétention hydrique chez 2,1 % des patients traités par le de célécoxib capsules (voir 8.2 Effets indésirables survenus au cours des essais cliniques). Lors d'une étude prospective sur les résultats à long terme (étude CLASS, pour *Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study*), les taux d'hypertension chez les patients qui ont reçu 400 mg de de célécoxib capsules, 2 f.p.j. (n = 3 987), 800 mg d'ibuprofène, 3 f.p.j. (n = 1 985) ou 75 mg de diclofénac, 2 f.p.j. (n = 1 996) ont été de 2,0 %, 3,1 % et 2,0 %, respectivement. Les taux d'œdème correspondants ont été de 3,7 %, 5,2 % et 3,5 %, respectivement (voir 8.2 Effets indésirables survenus au cours des essais cliniques).

**Santé reproductive : Potentiel de reproduction des femmes et des hommes**

- **Fertilité**

  Comme avec tous les médicaments connus pour inhiber la synthèse de la cyclooxygénase / prostaglandine, l'utilisation de pmsc-CELECOXIB peut altérer la fertilité et n'est pas recommandé chez les femmes qui tentent de concevoir. Par conséquent, il faudrait envisager le retrait du pmsc-CELECOXIB chez les femmes qui ont des difficultés à concevoir ou qui font l'objet d'une étude sur l'infertilité.

**Système 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 pneumonie, certains graves, ont été identifiés chez des patients prenant du célécoxib.

**Sensibilité / résistance**

***Allergies aux sulfamides :*** Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.

***Réactions anaphylactoïdes :*** Comme avec tous les AINS en général, des réactions anaphylactoïdes se sont produites chez des patients sans exposition antérieure connue au Célécoxib. Lors de l'expérience post-commercialisation, de très rares cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes et d'œdème de Quincke ont été rapportés chez des patients recevant le de célécoxib capsules. Le pmsc-CELECOXIB ne doit PAS être administré à des patients présentant la triade de Samter. Ce complexe de symptômes se produit généralement chez les patients asthmatiques qui ont une rhinite avec ou sans polypes nasaux ou qui présentent un bronchospasme sévère et potentiellement fatal après avoir pris de l'AAS ou d'autres AINS (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

***Intolérance à l'AAS :*** pmsc-CELECOXIB ne doit pas être administré à des patients présentant le syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS (rhinosinusite, urticaire/œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire/œdème de Quincke, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont précipités par l'AAS ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez ces personnes. De plus, les personnes présentant les problèmes médicaux susmentionnés présentent un risque de développer une réaction grave, même si elles ont pris des AINS dans le passé sans aucun effet indésirable (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

***Sensibilité croisée :*** Les patients sensibles à un AINS peuvent également être sensibles à l'un des autres AINS.

***Réactions cutanées graves*** **:** voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau.

**Peau**

***Réactions cutanées graves*** **:** L'utilisation de certains AINS, comme le pmsc-CELECOXIB, a été associée à de rares cas post-commercialisation de réactions cutanées graves, fatales ou potentiellement mortelles, y compris :

- réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)

- Syndrome de Stevens-Johnson,
- nécrolyse épidermique toxique,
- dermatite exfoliative et
- érythème polymorphe.

Les patients semblent être plus exposés à ces effets au début du traitement, l'apparition des cas se produisant généralement au cours du premier mois de traitement. Ces réactions peuvent être réversibles si l'agent causal est arrêté et un traitement approprié institué. Les patients doivent être avisés que s'ils présentent une éruption cutanée, ils doivent interrompre leur traitement par AINS et contacter immédiatement leur médecin pour une évaluation et des conseils, y compris sur les traitements supplémentaires à arrêter.

Le DRESS se présente typiquement, mais pas exclusivement, avec de la fièvre, une éruption cutanée, une lymphadénopathie et/ou un gonflement du visage. Les autres manifestations cliniques peuvent inclure hépatite, néphrite, anomalies hématologiques, myocardite ou myosite. Parfois, les symptômes du DRESS peuvent ressembler à une infection virale aiguë, et une éosinophilie est souvent présente. Parce que cette maladie varie dans sa manière de se présenter, d'autres systèmes organiques non mentionnés ici peuvent être impliqués. Il est important de noter que les premières manifestations d'hypersensibilité, telles que la fièvre ou la lymphadénopathie, peuvent être présentes même si une éruption cutanée n'est pas évidente. Le pmsc-CELECOXIB doit être arrêté dès la première apparition d'une éruption cutanée de lésions de la muqueuse ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

### 7.1 Populations particulières

#### 7.1.1 Femmes enceintes

**pmsc-CELECOXIB est CONTRE-INDIQUÉ au cours du troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (prolongation de l'accouchement) (voir la, sous 16 NON CLINIQUE TOXICOLOGIE). Il est conseillé de prescrire le pmsc-CELECOXIB avec prudence pendant les deux premiers trimestres de la grossesse, en particulier à partir du milieu à la fin du deuxième trimestre de la grossesse (du début à environ 20 semaines), en raison d'un éventuel dysfonctionnement rénal fœtal entraînant un oligohydramnios et, dans certains cas, une altération ou une insuffisance rénale néonatale.**

Des études publiées et des rapports post-commercialisation décrivent l'utilisation d'AINS par la mère à environ 20 semaines de gestation ou plus tard dans la grossesse associée à un dysfonctionnement rénal fœtal conduisant à un oligohydramnios et, dans certains cas, à une altération ou une insuffisance rénale néonatale. Il a été démontré que les AINS entraînent une réduction significative de la production d'urine chez le fœtus avant la réduction du volume du

liquide amniotique. Il y a également eu un nombre limité de rapports de cas d'utilisation d'AINS par la mère, de dysfonctionnement rénal néonatal et d'insuffisance rénale néonatale sans oligohydramnios, dont certains étaient irréversibles, même après l'arrêt du traitement.

En moyenne, ces effets indésirables sont observés après plusieurs jours à plusieurs semaines de traitement, bien qu'un oligohydramnios ait été rapporté dans de rares cas dès 48 heures après le début du traitement par AINS. Les complications d'un oligohydramnios prolongé peuvent par exemple inclure des contractures des membres et un retard dans la maturation des poumons. Dans certains cas post-commercialisation d'altération de la fonction rénale néonatale, des procédures invasives telles qu'une exsanguino-transfusion ou une dialyse ont été nécessaires.

Si, après un examen attentif du rapport bénéfice/risque, il est jugé nécessaire d'administrer un traitement par AINS entre le milieu (début à environ 20 semaines) et la fin du deuxième trimestre de la grossesse, l'utilisation doit être limitée à la dose efficace la plus faible et à la durée la plus courte possible. Il est également recommandé d'envisager un contrôle échographique du liquide amniotique si le traitement par pmsc-CELECOXIB se prolonge au-delà de 48 heures et d'interrompre le traitement par AINS en cas d'oligohydramnios, suivi d'un suivi médical approprié.

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.

### 7.1.2 Allaitement

Le pmsc-CELECOXIB est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS

### 7.1.3 Pédiatrie

**Pédiatrie (< 18 ans) :** Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour une utilisation chez les patients pédiatriques (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

### 7.1.4 Gériatrie

**Gériatrie (> 65 ans):** Les patients de plus de 65 ans (groupe d'âge auquel correspondent les

expressions *personnes âgées*, *patients âgés* ou *sujets âgés* utilisées dans le présent document) et les patients fragiles ou affaiblis sont plus susceptibles de présenter divers effets indésirables causés par les AINS. La fréquence de ces effets indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les ulcères et les hémorragies. La plupart des manifestations gastro-intestinales mortelles surviennent au sein de cette population. Les patients âgés sont en outre plus vulnérables aux lésions du bas œsophage, y compris les ulcères et les hémorragies. Chez ces patients, on devrait amorcer le traitement à une dose plus faible que la dose habituellement recommandée et ajuster la posologie au besoin, tout en exerçant une surveillance attentive du patient.

La population âgée a fait l'objet d'études sur le célécoxib capsules avoir. Sur l'ensemble des patients traités par le célécoxib capsules au cours des essais cliniques, plus de 3 300 avaient de 65 à 74 ans (25 %), tandis qu'environ 1 300 autres avaient 75 ans ou plus (10 %) (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Même si on a noté une tendance plus élevée aux réactions indésirables chez les personnes âgées, on n'a constaté aucune différence importante en matière d'innocuité ou d'efficacité entre ces sujets et les plus jeunes (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal et 8.1 Aperçu des effets indésirables).

**Carence en CYP 2C9:** On doit user de prudence si l'on prescrit le pmsc-CELECOXIB à des patients dont on soupçonne ou dont on sait par leurs antécédents qu'ils métabolisent lentement les substrats de la CYP 2C9. Chez ces patients, la dose maximale recommandée est de 100 mg par jour (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Parmi les patients traités par le célécoxib capsules au cours des essais comparatifs, environ 4 250 l'ont reçu pour de l'arthrose, environ 2 100 pour de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et 1 050 comme analgésique postopératoire. Plus de 8 500 patients ont reçu une dose quotidienne totale d'au moins célécoxib capsules 200 mg (100 mg, 2 f.p.j. ou 200 mg, 1 f.p.j.), dont plus de 400, une dose de 800 mg (400 mg, 2 f.p.j.). Environ 3 900 patients célécoxib capsules ont pris ces doses durant 6 mois ou plus, environ 2 300 les ont prises durant 1 an ou plus et 124 patients les ont reçues pendant 2 ans ou plus.

La population âgée a fait l'objet d'études sur le célécoxib capsules ont. Sur l'ensemble des patients traités par du célécoxib capsules au cours des essais cliniques, plus de 3 300 avaient de 65 à 74 ans, tandis qu'environ 1 300 autres avaient 75 ans ou plus. Même si on a noté une tendance plus élevée aux réactions indésirables chez les personnes âgées, on n'a constaté aucune différence importante en matière d'innocuité ou d'efficacité entre ces sujets et les plus jeunes. Dans les études endoscopiques qui ont porté sur plus de 800 patients âgés, le taux d'ulcération gastroduodénale n'a pas été différent de celui obtenu pour les patients plus jeunes. D'autres données cliniques n'ont pas davantage fait ressortir de différence de la

réponse clinique entre les sujets âgés et les plus jeunes, bien que l'on ne puisse pas écarter la plus grande vulnérabilité de certains patients âgés.

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

### 8.2 Effets indésirables survenus au cours des essais cliniques

**Présentations de drogue nouvelle (PDN)- Essais pour l'arthrite**
Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables médicamenteux provenant des essais cliniques sont utiles pour identifier les effets indésirables liés aux médicaments et pour estimer les taux.

On trouvera au tableau 1 tous les effets indésirables, sans présumer de leur lien de causalité, survenus à une fréquence ≥ 2 % chez les patients traités par du célécoxib capsules pour de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde, dans le cadre des 12 essais comparant le célécoxib à un placebo, à un médicament de comparaison, ou aux deux à la fois.

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

| | **Célécoxib 100-200 mg 2 f.p.j et 200 mg 1 f.p.j** (n = 4 146) | **Placebo** (n = 1864) | **Naproxène 500 mg 2 f.p.j.** (n = 1 366) | **Ibuprofène 800 mg 3 f.p.j** (n = 387) | **Diclofénac 75 mg 2 f.p.j** (n = 345) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Gastro-intestinal** | | | | | |
| Douleur abdominale | 4,1% | 2,8% | 7,7% | 9,0% | 9,0% |
| Diarrhée | 5,6% | 3,8% | 5,3% | 9,3% | 5,8% |
| Dyspepsie | 8,8% | 6,2% | 12,2% | 10,9% | 12,8% |
| Flatulence | 2,2% | 1,0% | 3,6% | 4,1% | 3,5% |
| Nausées | 3,5% | 4,2% | 6,0% | 3,4% | 6,7% |
| **Corps dans son ensemble** | | | | | |

| | **Célécoxib 100-200 mg 2 f.p.j et 200 mg 1 f.p.j** (n = 4 146) | **Placebo** (n = 1864) | **Naproxène 500 mg 2 f.p.j.** (n = 1 366) | **Ibuprofène 800 mg 3 f.p.j** (n = 387) | **Diclofénac 75 mg 2 f.p.j** (n = 345) |
|---|---|---|---|---|---|
| Mal de dos | 2,8% | 3,6% | 2,2% | 2,6% | 0,9% |
| Œdème périphérique | 2,1% | 1,1% | 2,1% | 1,0% | 3,5% |
| Blessure-accidentelle | 2,9% | 2,3% | 3,0% | 2,6% | 3,2% |
| **Système nerveux central et périphérique** | | | | | |
| Étourdissements | 2,0% | 1,7% | 2,6% | 1,3% | 2,3% |
| Maux de tête | 15,8% | 20,2% | 14,5% | 15,5% | 15,4% |
| **Psychiatrique** | | | | | |
| Insomnie | 2,3% | 2,3% | 2,9% | 1,3% | 1,4% |
| **Respiratoire** | | | | | |
| Pharyngite | 2,3% | 1,1% | 1,7% | 1,6% | 2,6% |
| Rhinite | 2,0% | 1,3% | 2,4% | 2,3% | 0,6% |
| Sinusite | 5,0% | 4,3% | 4,0% | 5,4% | 5,8% |
| Infections des voies respiratoires supérieures | 8,1% | 6,7% | 9,9% | 9,8% | 9,9% |
| **Peau** | | | | | |
| Éruption cutanée | 2,2% | 2,1% | 2,1% | 1,3% | 1,2% |

Au cours des essais cliniques comparant le célécoxib à un placebo ou à un traitement de comparaison, le taux d'abandon attribuable à des effets indésirables s'est élevé à 7,1 % chez les patients traités par le célécoxib capsules et à 6,1 % chez ceux recevant un placebo. La dyspepsie et la douleur abdominale ont été les motifs les plus fréquents d'abandon dans les groupes de traitement par le célécoxib capsules (0,8 % et 0,7 % des patients les ayant respectivement invoqués). Parmi les témoins recevant un placebo, 0,6 % des sujets ont abandonné le traitement en raison de dyspepsie et 0,6 %, en raison de douleur abdominale.

Les effets indésirables observés lors de l'étude portant sur les résultats à long terme (où des

doses de célécoxib capsules quatre fois et deux fois supérieures aux doses recommandées ont été administrées pour l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde, respectivement) sont comparables à ceux signalés lors des essais comparatifs sur l'arthrite. Durant ces derniers, le taux d'ulcération gastroduodénale objectivée par endoscopie et associé au célécoxib a été constamment inférieur à celui observé avec les AINS de comparaison. Cependant, lors de l'essai sur les résultats à long terme, on n'a observé aucune différence statistiquement significative en ce qui concerne la fréquence des complications ulcéreuses (perforation, obstruction et hémorragie) entre les patients du groupe célécoxib capsules (400 mg, 2 f.p.j.) et ceux des groupes de comparaison (voir 14 ESSAIS CLINIQUES, Études spéciales). Des différences importantes en ce qui a trait au protocole de l'étude et aux populations étudiées empêchent toute comparaison directe entre l'essai sur l'arthrite et celui sur les résultats à long terme pour ce qui est des paramètres gastro-intestinaux.

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

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

| **Tous les patients** | **Célécoxib 400 mg 2 f.p.j (n = 3 987)** | **Diclofénac 75 mg 2 f.p.j (n = 1 996)** | **Ibuprofène 800 mg 3 f.p.j (n = 1 985)** |
|---|---|---|---|
| Tous les abandons | 22,4 | 26,5* | 23,0 |
| Abandons pour cause de symptômes GI | 12,2 | 16,6* | 13,4 |
| Effets indésirables graves | 6,8 | 5,6 | 6,0 |
| Infarctus du myocarde (fatal et non fatal) | 0,5 | 0,2 | 0,5 |
| Thrombose veineuse profonde | 0,2 | 0,3 | 0,0 |
| Insuffisance cardiaque | 0,2 | 0,1 | 0,5 |
| Angine de poitrine instable | 0,2 | 0,2 | 0,0 |
| Trouble vasculaire cérébral | 0,1 | 0,3 | 0,3 |
| ***Patients sans AAS*** | **(n = 3105)** | **(n = 1551)** | **(n = 1573)** |
| Tous les abandons | 21,2 | 25,4* | 22,5 |

| Tous les patients | Célécoxib 400 mg 2 f.p.j (n = 3 987) | Diclofénac 75 mg 2 f.p.j (n = 1 996) | Ibuprofène 800 mg 3 f.p.j (n = 1 985) |
|---|---|---|---|
| Abandons pour cause de symptômes GI | 11,5 | 15,4* | 13,2 |
| Effets indésirables graves | 5,0 | 4,2 | 4,3 |
| Infarctus du myocarde (fatal et non fatal) | 0,2 | 0,1 | 0,1 |
| Thrombose veineuse profonde | 0,2 | 0,2 | 0,0 |
| Insuffisance cardiaque | 0,1 | <0,1 | 0,3 |
| Angine de poitrine instable | <0,1 | 0,0 | 0,0 |
| Trouble vasculaire cérébral | <0,1 | 0,3 | 0,1 |

*p < 0,05 vs le célécoxib

Voici les effets indésirables, sans présumer de leur lien de causalité, survenus à une fréquence située entre 0,1 et 1,9 % :

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

| | |
|---|---|
| **Appareil digestif :** | constipation, diverticulite, dysphagie, œsophagite, éructations, gastrite, gastro-entérite, hémorroïdes, hernie hiatale, méléna, reflux gastro-œsophagien, sécheresse de la bouche, stomatite, ténesme, troubles dentaires et vomissements |
| **Appareil cardiovasculaire :** | aggravation de l'hypertension, angine de poitrine, infarctus du myocarde et troubles coronariens |
| **D'ordre général :** | aggravation des allergies, asthénie, bouffées vasomotrices, douleur, douleur périphérique, douleur thoracique, fatigue, fièvre, kyste (sans autre indication), œdème facial, œdème généralisé, réaction allergique et symptômes pseudo-grippaux |
| **Troubles des mécanismes de défense :** | candidose, candidose génitale, herpès, infection bactérienne, infection des tissus mous, infection virale, mycose, otite moyenne et zona |
| **Systèmes nerveux central et périphérique :** | crampes dans les jambes, hypertonie, hypoesthésie, migraine, névralgie, neuropathie, paresthésie et vertiges |

| | |
|---|---|
| **Appareil reproducteur chez la femme :** | adénomatose du sein, cancer du sein, douleur mammaire, dysménorrhée, hémorragie vaginale, troubles menstruels et vaginite |
| **Appareil reproducteur chez l'homme :** | troubles de la prostate |
| **Organes de l'audition et de l'équilibre :** | acouphènes, anomalies auditives, mal d'oreille et surdité |
| **Fréquence et rythme cardiaques :** | palpitations et tachycardie |
| **Foie et voies biliaires :** | anomalies de la fonction hépatique, hausse de l'ALAT et hausse de l'ASAT |
| **Métabolisme et nutrition :** | augmentation du taux de la phosphatase alcaline, diabète sucré, hausse de l'azotémie, hausse de la créatinine, hausse de la CPK, hausse de la teneur du sang en urée, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hypokaliémie et gain pondéral |
| **Appareil locomoteur :** | affections osseuses, arthralgie, arthrose, fractures accidentelles, myalgies, raideur de la nuque, synovite et tendinite |
| **Hémostase :** | ecchymoses, épistaxis et thrombocytémie |
| **Psychiatrie :** | anorexie, anxiété, augmentation de l'appétit, dépression, nervosité et somnolence |
| **Système hématopoïétique :** | anémie |
| **Appareil respiratoire :** | aggravation du bronchospasme, bronchite, bronchospasme, dyspnée, laryngite, pneumonie et toux |
| **Peau et annexes :** | affections cutanées, alopécie, dermatite, éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse, hausse de la sudation, prurit, réaction phototoxique, sécheresse de la peau, troubles unguéaux et urticaire |
| **Réaction au point d'application :** | cellulite, eczéma de contact, nodules cutanés et réaction au point d'injection |
| **Organes des sens :** | dysgueusie |
| **Appareil urinaire :** | albuminurie, calculs rénaux, cystite, dysurie, hématurie, incontinence urinaire, infection urinaire et pollakiurie |

| | |
|---|---|
| **Organe de la vue :** | cataracte, conjonctivite, douleur oculaire, glaucome et vision brouillée |

**Effets indésirables des études sur la spondylarthrite ankylosante**

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

**Effets indésirables des études sur l'analgésie et la dysménorrhée**

Environ 1 700 patients ont été traités par du célécoxib capsules durant des essais sur l'analgésie et la dysménorrhée. Les patients ayant subi une chirurgie buccale ont reçu une dose unique (pouvant aller jusqu'à 400 mg) du médicament à l'étude. Au cours d'essais sur la douleur associée à la dysménorrhée primaire et la douleur consécutive à une chirurgie orthopédique, on a évalué l'effet de doses de célécoxib capsules allant jusqu'à 600 mg par jour. Les effets indésirables signalés ont été semblables à ceux observés durant les essais sur l'arthrite. L'ostéite alvéolaire (alvéolite) est le seul nouvel effet indésirable rapporté à l'issue des essais sur la douleur causée par une chirurgie buccale.

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

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

| | |
|---|---|
| **Appareil cardiovasculaire:** | accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, fibrillation ventriculaire, gangrène périphérique, insuffisance cardiaque congestive, syncope et thrombophlébite |
| **Appareil digestif :** | cholélithiase, colite avec hémorragie, hémorragie digestive, iléus, occlusion intestinale, pancréatite, perforation intestinale et perforation œsophagienne |
| **Système hématopoïétique et lymphatique :** | thrombopénie |
| **Foie et voies biliaires :** | cholélithiase, hépatite, ictère et insuffisance hépatique |
| **Métabolisme :** | Hypoglycemia |
| **Nervous System:** | Ataxia |
| **Appareil rénal :** | insuffisance rénale aiguë |
| **D'ordre général :** | mort subite et septicémie |

**Effets indésirables cardiovasculaires graves : Études à long terme sur des patients atteints de polypes adénomateux sporadiques**

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

**Tableau 3. Effets indésirables graves de nature cardiovasculaire signalés lors des essais APC et PreSAP**

| **Nombre (%) de sujets** [Rapport des risques[a] (Intervalle de confiance à 95%) par rapport au placebo] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Essai APC** | | | **Essai PreSAP** | |
| | **Placebo** | **Célécoxib 200 mg 2 f.p.j** | **Célécoxib 400 mg 2 f.p.j** | **Placebo** | **Célécoxib 400 mg 1 f.p.j.** |
| **Critère de jugement[b]** | **n = 679** | **n = 685** | **n = 671** | **n = 628** | **n = 933** |
| **Décès CV** | **1 (0,1)** | **5 (0,7)** [4,9 (0,6, 42,2)] | **6 (0,9)** [6,2 (0,7, 51,4)] | **4 (0,6)** | **4 (0,4)** [0,7 (0,2, 2,7)] |
| **Décès CV ou IM** | **4 (0,6)** | **14 (2,0)** [3,5 (1,1, 10,6)] | **15 (2,2)** [3,9 (1,3, 11,7)] | **7 (1,1)** | **13 (1,4)** [1,3 (0,5, 3,2)] |
| **Décès CV, IM, ou AVC (Critère APTC)** | **6 (0,9)** | **17 (2,5)** [2,8 (1,1, 7,2)] | **20 (3,0)** [3,4 (1,4, 8,5)] | **12 (1,9)** | **21 (2,3)** [1,2 (0,6, 2,4)] |

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

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

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

### Rapports des investigateurs sur les effets indésirables des études à long terme contrôlées par placebo sur la prévention des polypes

Les indications et les doses utilisées dans les essais PreSAP et APC ne sont pas homologuées au Canada. Dans ces essais, les patients ont été exposés à des doses quotidiennes de célécoxib capsules variant entre 400 et 800 mg, durant une période pouvant aller jusqu'à 3 ans. Parmi les manifestations indésirables survenues chez une proportion de patients plus importante que celle observée dans les essais sur l'arthrite réalisés avant la commercialisation du produit, lors desquelles la durée du traitement pouvait atteindre 12 semaines (voir 8.2 Effets indésirables survenus au cours des essais cliniques), l'hypertension a été signalée à une fréquence de 12,5 % dans le groupe célécoxib (400-800 mg par jour) comparativement à 9,8 % dans le groupe placebo.

## 8.4 Résultats anormaux de laboratoire : Données hématologiques, chimiques cliniques et autres données quantitatives

Au cours des essais cliniques comparatifs, on a rapporté une fréquence plus élevée d'hyperchlorémie chez les sujets traités par le célécoxib par rapport aux patients recevant un placebo. Parmi les autres anomalies survenues plus souvent chez les patients traités par le célécoxib, on a relevé une hypophosphatémie et une hausse de la teneur du sang en urée. On

n’a pas établi la portée clinique de ces anomalies, qui se sont également produites chez les patients traités par les AINS de comparaison dans ces mêmes essais.

### 8.5 Effets indésirables post-commercialisation

Des rapports supplémentaires sur les événements indésirables graves temporairement associés au célécoxib capsules au cours de l'expérience post-commercialisation mondiale sont inclus ci-dessous. Étant donné que ces événements sont signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir clairement une relation causale avec l'exposition au célécoxib capsules.

| | |
|---|---|
| **Système hématopoïétique et lymphatique :** | agranulocytose, aplasie médullaire, leucopénie* et pancytopénie. Des saignements graves (parfois fatals) ont été rapportés, principalement chez les personnes âgées, en association avec une augmentation du temps de prothrombine chez les patients recevant de la célécoxib capsules simultanément avec warfarine ou des équivalents similaires (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES) |
| **Système immunitaire :** | choc anaphylactique et réactions allergiques graves |
| **Psychiatrie :** | confusion* et hallucination |
| **Système nerveux** | aggravation de l’épilepsie, agueusie, anosmie et méningite aseptique |
| **Organes de l’audition et de l’équilibre :** | baisse de l’acuité auditive |
| **Yeux :** | conjonctivite |
| **Cœur :** | infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque et insuffisance cardiaque congestive, arythmie** et syncope**, événements thrombotiques artériels |
| **Vaisseaux sanguins :** | vasculite, hémorragie cérébrale, embolie pulmonaire (parfois mortelle) et bouffées vasomotrices** |
| **Poumons, thorax et médiastin :** | bronchospasme, pneumonie |
| **Appareil digestif :** | hémorragie gastro-intestinale et pancréatite aiguë, ulcère gastrique**, ulcère duodénal** et ulcère œsophagien** |
| **Foie et voies biliaires :** | insuffisance hépatique (ayant causé la mort), hépatite fulminante (ayant causé la mort), nécrose hépatique, cholestase, hépatite cholestatique (ayant causé la mort), hépatite et ictère |

| | |
|---|---|
| **Peau et tissus sous-cutanés :** | œdème angioneurotique et cas isolés d'exfoliation cutanée,notamment : syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, érythème polymorphe et toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (ou syndrome d'hypersensibilité), pustulose exanthématique aiguë généralisée, éruption bulleuse et dermatite bulleuse** |
| **Système reproducteur et seins :** | troubles menstruels, baisse de fertilité chez la femme (7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel de reproduction des femmes et des hommes) réduction du volume de liquide amniotique, réduction de la production d'urine fœtale |
| **Appareil locomoteur et tissus conjonctifs :** | myosite |
| **Reins et appareil urinaire :** | insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, glomérulonéphrite aiguë, néphrose lipoïdique et hyponatrémie |
| **Troubles généraux et réactions au point d'administration:** | douleur thoracique |
| **Événements cardiovasculaires indésirables graves :** | Des méta-analyses et données harmacoépidémiologiques indiquent une augmentation du risque d'événements artério- thrombotiques associés avec l'utilisation de célécoxib capsules, particulièrement à doses > 200 mg/jour (voir 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ENCADRÉES) |

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

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

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu

Le métabolisme 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). On doit donc faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante de pmsc-CELECOXIB et de médicaments dont on sait qu'ils inhibent cette enzyme, car cela peut entraîner des augmentations des concentrations plasmatiques de célécoxib. Par conséquent, une réduction de la dose de pmsc-CELECOXIB peut être nécessaire lorsque le pmsc-CELECOXIB est administré en concomitance

avec des inhibiteurs de la CYP2C9. De plus, les patients dont on soupçonne ou dont on sait par leurs antécédents qu'ils métabolisent lentement les substrats de la CYP 2C9 doivent recevoir le traitement par pmsc-CELECOXIB en administrant la moitié de la dose la plus faible recommandée, car la clairance métabolique plus lente chez ces patients risque d'augmenter anormalement la concentration du médicament dans le plasma. La dose maximale recommandée chez les patients qui métabolisent lentement les substrats de la CYP 2C9 est de 100 mg par jour.

L'administration concomitante de pmsc-CELECOXIB avec des inducteurs de la CYP 2C9, tels que la rifampicine, la carbamazépine et les barbituriques peut entraîner des diminutions des concentrations plasmatiques de célécoxib. Par conséquent, l'augmentation de la dose de pmsc-CELECOXIB peut être nécessaire lorsque le pmsc-CELECOXIB est administré en concomitance avec des inducteurs de la CYP 2C9.

Une étude pharmacocinétique clinique et des études in vitro révèlent que le célécoxib, bien qu'il ne soit pas un substrat, est un inhibiteur de la CYP 2D6. Par conséquent, il existe un risque d'interaction médicamenteuse in vivo avec les médicaments métabolisés par la CYP 2D6. Une réduction de la dose pendant l'initiation du traitement par pmsc-CELECOXIB ou une augmentation de la dose à la fin du traitement peut être nécessaire.

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

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments indiqués dans ce tableau sont basés soit sur des rapports de cas ou des études d'interactions médicamenteuses, soit sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur attendue et de la gravité de l'interaction (c.-à-d. ceux identifiés comme contre-indiqués).

**Tableau 4. Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

| [Nom propre/commun] | Source des preuves | Effet | Commentaire clinique |
|---|---|---|---|
| **Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS (p.ex. ibuprofène)** | CT | Certains AINS (p.ex., ibuprofène) peuvent interférer avec les effets antiplaquettaires de l'AAS à faible dose, probablement en entrant en compétition avec l'AAS pour l'accès au | L'utilisation du pmsc-CELECOXIB en plus de tout autre AINS, y compris ceux en vente libre (tels que l'AAS et l'ibuprofène), pour des effets analgésiques et/ou anti- |

| [Nom propre/commun] | Source des preuves | Effet | Commentaire clinique |
|---|---|---|---|
| | | site actif de la cyclooxygénase-1.<br><br>Comme avec tous les autres AINS, l'administration concomitante d'AAS et de célécoxib entraîne un taux accru d'ulcérations gastro-intestinales ou d'autres complications, par rapport à l'utilisation du célécoxib seul (voir 14 ESSAIS CLINIQUES, Études spéciales). Dans l'étude sur les résultats à long terme (à 4 et 2 fois les doses recommandées pour l'arthrose et l'arthrite rhumatoïde, respectivement), il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour l'incidence des ulcères compliqués entre le célécoxib capsules et les groupes de comparaison chez les patients prenant de l'AAS. L'utilisation concomitante d'AAS à faible dose a augmenté le taux d'ulcères compliqués à quatre fois celui des patients ne prenant pas d'AAS. Le taux d'incidence résultant d'ulcères compliqués chez les patients prenant du célécoxib capsules et de l'AAS était de 1,02%. | inflammatoires n'est PAS recommandée en raison de l'absence de preuves démontrant des bénéfices synergiques et du risque d'effets indésirables additifs.<br><br>L'exception est l'utilisation d'AAS à faible dose pour la protection cardiovasculaire, lorsqu'un autre AINS est utilisé pour son effet analgésique/anti-inflammatoire, en gardant à l'esprit que le traitement combiné par AINS est associé à des effets indésirables additifs. |
| **Antiacides** | CT | La co-administration de célécoxib capsules avec un antiacide contenant de | L'administration concomitante n'est pas recommandée. |

| [Nom propre/commun] | Source des preuves | Effet | Commentaire clinique |
|---|---|---|---|
| | | l'aluminium et du magnésium a entraîné une réduction des concentrations plasmatiques de célécoxib, avec une diminution de la $C_{max}$ de 37% et de l'ASC de 10%.<br><br>Les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre tels que l'ASC et la $C_{max}$ pour le célécoxib et l'oméprazole étaient comparables lorsqu'ils étaient administrés seuls ou ensemble chez des volontaires en bonne santé (n = 36). Cependant, une augmentation des effets indésirables gastro-intestinaux (GI) et cutanés tels que la diarrhée, les douleurs abdominales, le prurit et les éruptions cutanées a été observée dans le groupe combiné célécoxib + oméprazole. | |
| **Anticoagulants** | CT | L'effet du célécoxib sur l'effet anticoagulant de la warfarine a été étudié chez un groupe de sujets en bonne santé recevant des doses quotidiennes de 2 à 5 mg de warfarine (dose suffisante pour prolonger le temps de prothrombine à 1,2 à 1,7 fois ses valeurs de base). Chez ces sujets, le célécoxib n'a pas altéré l'effet anticoagulant de la | L'anticoagulation et le RIN doivent être surveillés chez les patients prenant des anticoagulants, en particulier au cours des premiers jours suivant l'initiation ou le changement du traitement par pmsc-CELECOXIB, car ces patients présentent un risque accru de complications |

| [Nom propre/commun] | Source des preuves | Effet | Commentaire clinique |
|---|---|---|---|
| | | warfarine tel que déterminé par le temps de prothrombine. Cependant, au cours de l'expérience post-commercialisation, des événements hémorragiques graves (dont certains fatals) ont été rapportés, principalement chez les personnes âgées, en association avec des augmentations du temps de prothrombine, chez des patients recevant du célécoxib capsules et de la warfarine ou des agents similaires en concomitance (voir 8.5 Effets indésirables post-commercialisation). | hémorragiques. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Anti-coagulants |
| **Antihypertenseurs** | T | Les AINS peuvent diminuer les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), des inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine, des diurétiques et des bêtabloquants.<br><br>Les combinaisons d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques avec des AINS peuvent entraîner une détérioration de la fonction rénale, y compris un risque accru d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie, en particulier chez les patients | La pression artérielle et la fonction rénale (y compris les électrolytes) doivent être surveillées plus étroitement dans ce cas, car il peut y avoir occasionnellement une augmentation substantielle de la pression artérielle. |

| [Nom propre/commun] | Source des preuves | Effet | Commentaire clinique |
|---|---|---|---|
| | | âgés présentant une déplétion volumique (y compris ceux sous traitement diurétique) ou dont la fonction rénale est compromise. | |
| **Agents anti-plaquettaires** | T | Il existe un risque accru d'hémorragie, par l'inhibition de la fonction plaquettaire, lorsque des agents antiplaquettaires sont combinés à des AINS. Le célécoxib n'affecte généralement pas la numération plaquettaire, le temps de prothrombine (TP) ou le temps de thromboplastine partielle (TTP), et ne semble pas inhiber l'agrégation plaquettaire aux posologies indiquées (voir 14 ESSAIS CLINIQUES, Plaquettes et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets antiplaquettaires). | Surveiller les patients pour des signes de saignement. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. |
| **Cyclosporine et tacrolimus** | T | Bien que cette interaction n'ait pas été étudiée avec le célécoxib, la co-administration de cyclosporine ou de tacrolimus et d'un quelconque AINS peut augmenter l'effet néphrotoxique de la cyclosporine ou du tacrolimus en raison de l'effet de l'AINS sur les prostaglandines rénales. | Les patients doivent être surveillés pour un ajustement posologique nécessaire et pour des signes d'aggravation de la fonction rénale. |

| [Nom propre/commun] | Source des preuves | Effet | Commentaire clinique |
|---|---|---|---|
| **Dextrométhorphane et métoprolol** | CT | L'administration concomitante de 200 mg de célécoxib deux fois par jour a entraîné une augmentation de 2,6 fois et de 1,5 fois des concentrations plasmatiques de dextrométhorphane et de métoprolol (substrats du CYP2D6), respectivement. Ces augmentations sont dues à l'inhibition du métabolisme du célécoxib par le CYP2D6. | La dose de dextrométhorphane ou de métoprolol peut devoir être réduite lors de l'initiation du traitement par pmsc-CELECOXIB ou augmenter lors de l'arrêt du traitement par pmsc-CELECOXIB. |
| **Digoxine** | T | Aucune donnée d'interaction n'est disponible pour la co-administration de célécoxib et de digoxine. Cependant, une augmentation du taux sérique de digoxine a été observée avec certains AINS. | Il faut surveiller les taux sériques de digoxine. |
| **Diurétiques** | T | Des études cliniques, ainsi que des observations post-commercialisation, ont montré que les AINS peuvent réduire les effets des diurétiques. Cette réponse a été attribuée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales. Bien qu'aucune étude prospective sur la combinaison du célécoxib capsules avec des diurétiques n'ai été menée, aucun effet indésirable indiquant une élévation de la pression artérielle n'a été observé dans les essais cliniques au cours desquels | Il faut observer les patients pour des signes d'aggravation de la fonction rénale, en plus de s'assurer de l'efficacité du diurétique, notamment les effets antihypertenseurs. |

| [Nom propre/commun] | Source des preuves | Effet | Commentaire clinique |
|---|---|---|---|
| | | des patients arthritiques prenaient du célécoxib capsules en concomitance avec des diurétiques (n = 485). Aucun effet indésirable indiquant une rétention de sodium ou une insuffisance rénale n'a été observé au cours des essais cliniques chez les patients prenant du célécoxib capsules en même temps que des diurétiques. | |
| **Fluconazole** | CT | L'administration concomitante de fluconazole à raison de 200 mg 1 f.p.j. a entraîné une augmentation de deux fois de la concentration plasmatique de célécoxib. Cette augmentation est due à l'inhibition du métabolisme du célécoxib via le P450 2C9 par le fluconazole (voir 10.3 Pharmacocinétique, Métabolisme). | Le pmsc-CELECOXIB doit être introduit à la moitié de la dose la plus faible recommandée chez les patients recevant du fluconazole, avec une dose maximale recommandée de 100 mg par jour. |
| **Glucocorticoïdes** | CT | Certaines études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'effets indésirables GI tels que les ulcérations et les saignements. | Il faut surveiller les patients, en particulier ceux âgés de plus de 65 ans, pour des signes de saignement. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. |
| **Kétoconazole** | CT | Le célécoxib capsules n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du kétoconazole. | |

| [Nom propre/commun] | Source des preuves | Effet | Commentaire clinique |
|---|---|---|---|
| **Lisinopril** | CT | Dans une étude clinique de 28 jours menée chez des patients souffrant d'hypertension artérielle de stade I et II contrôlée avec du lisinopril, l'administration de 200 mg de célécoxib 2 f.p.j n'a entraîné aucune augmentation cliniquement significative, par rapport au traitement par placebo, de la pression artérielle systolique ou diastolique moyenne quotidienne, telle que déterminée par la surveillance ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures. Parmi les patients co-administrés avec du célécoxib à raison de 200 mg 2 f.p.j., 48% ont été considérés comme ne répondant pas au lisinopril lors de la dernière visite clinique (définie par une pression artérielle diastolique > 90 mmHg au poignet ou une augmentation de la pression artérielle diastolique > 10% au poignet par rapport à la valeur initiale), contre 27% des patients co-administrés avec le placebo ; cette différence était statistiquement significative. | |
| **Lithium** | CT | Dans une étude menée chez des sujets en bonne santé, les concentrations plasmatiques moyennes de | Surveiller les concentrations plasmatiques de lithium des patients lors de l'arrêt |

| [Nom propre/commun] | Source des preuves | Effet | Commentaire clinique |
|---|---|---|---|
| | | lithium à l'état d'équilibre ont augmenté d'environ 17% chez les sujets recevant du lithium à raison de 450 mg 2 f.p.j. et du célécoxib capsules à raison de 200 mg 2 f.p.j, par rapport aux sujets recevant du lithium seul. | ou de l'initiation du traitement par célécoxib. |
| **Méthotrexate** | CT | L'utilisation concomitante d'AINS et de méthotrexate peut augmenter le risque de toxicité du méthotrexate (p.ex., neutropénie, thrombocytopénie, dysfonctionnement rénal).<br><br>Le célécoxib capsules n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du méthotrexate. | Surveiller les patients pour la toxicité du méthotrexate. |
| **Contraceptifs oraux** | CT | Dans une étude d'interaction, le célécoxib n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique d'un prototype de contraceptif oral combiné (1 mg de noréthindrone/ 0,035 mg d'éthinylestradiol). | |
| **Hypoglycémiants oraux** | CT | L'effet du célécoxib sur la pharmacocinétique et/ou la pharmacodynamique du glyburide et du tolbutamide a été étudié et aucune interaction cliniquement importante n'a été trouvée. | |
| **Phénytoïne** | CT | Le célécoxib capsules n'a pas eu d'effet significatif sur la | |

| [Nom propre/commun] | Source des preuves | Effet | Commentaire clinique |
|---|---|---|---|
| | | pharmacocinétique de la phénytoïne. | |
| **Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).** | T | L'administration concomitante d'AINS et d'ISRS peut augmenter le risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal | Surveiller les patients pour des signes de saignement. |

Légende : C = Étude de cas ; CT = Essai clinique ; Théorique

### 9.5 Interactions médicament-nourriture

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

### 9.6 Interactions médicament-herbes

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

### 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mécanisme d'action

Les capsules de célécoxib sont un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui a démontré son action anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique chez l'animal. On croit que le mode d'action des capsules de célécoxib serait attribuable à l'inhibition de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2). Dans les tissus enflammés, il se produit un taux élevé de synthèse de la COX-2 par l'intermédiaire de médiateurs de l'inflammation. La COX -2 exerce également une activité

physiologique dans un nombre limité de tissus, notamment ceux de l'appareil reproducteur féminin, les reins et, probablement, l'endothélium vasculaire. La COX-2 exerce la même action catalytique que la COX -1. La COX-1 est exprimée sous forme d'enzyme constitutive dans la plupart des tissus, y compris le tube digestif, les reins, les poumons, l'encéphale et les plaquettes. Les prostaglandines synthétisées par la COX-1 jouent un rôle essentiel dans le maintien des fonctions physiologiques telles que l'agrégation plaquettaire et sont au nombre des facteurs assurant le maintien de la barrière muqueuse protectrice du tube digestif. Aux concentrations thérapeutiques (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION), le célécoxib inhibe la COX-2, mais pas la COX-1.

### 10.2 Pharmacodynamique

Au cours des essais cliniques, les capsules de célécoxib à des doses uniques allant jusqu'à 800 mg et à des doses multiples de 600 mg 2 f.p.j pendant jusqu'à sept jours (c.-à-d. trois fois la dose thérapeutique la plus élevée recommandée), n'a eu aucun effet sur l'agrégation plaquettaire et le temps de saignement par rapport au placebo. Les capsules de célécoxib et les autres AINS n'ont pas d'efficacité prouvée comme agents antiplaquettaires et ne doivent PAS être utilisés comme substitut de l'AAS ou d'autres agents antiplaquettaires pour la prophylaxie des maladies thromboemboliques cardiovasculaires.

### 10.3 Pharmacocinétique

On a étudié la pharmacocinétique du célécoxib sur une population d'environ 1 500 sujets. Les paramètres pharmacocinétiques ont été mesurés chez des volontaires (hommes et femmes) en bonne santé, jeunes et âgés, mais aussi chez des malades et chez des populations particulières, notamment chez des sujets atteints de dysfonction rénale ou hépatique.

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

Le tableau 5 présente les paramètres pharmacocinétiques du célécoxib dans un groupe de sujets sains.

**Tableau 5. Résumé de la pharmacocinétique du célécoxib après son administration en une dose unique de 200 mg à des sujets sains[1]**

| Paramètres pharmacocinétiques du célécoxib (moyenne [CV %]) (intervalle de confiance à 95 %) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **$C_{max}$ (ng/ml)** | **$T_{max}$ (h)** | **efficace $t_{1/2}$ (h)** | **$V_{éq}/F$ (l)** | **CL/F (l/h)** |
| 705 (38)<br>(484,2 - 925,0) | 2,8 (37)<br>(1,95 - 3,71) | 11,2 (31)<br>(8,3 - 14,0) | 429 (34)<br>(307,2 - 551,5) | 27,7 (28)<br>(21,3 - 34,1) |

[1] Sujets à jeun (n = 36; 19-52 ans)

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

**Distribution:** Chez les sujets sains, le célécoxib se lie en très forte proportion aux protéines plasmatiques (~ 97 %) après son administration aux doses recommandées. Des études *in vitro* montrent qu'il se lie principalement à l'albumine et, à un moindre degré, à l'α1-glycoprotéine acide. Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre ($V_{éq}/F$) est d'environ 400 l, ce qui indique la distribution étendue du composé dans les tissus. Le célécoxib n'a pas d'affinité particulière pour les globules rouges.

**Metabolism:** La biotransformation du célécoxib se fait principalement sous la médiation de l'enzyme 2C9 du cytochrome P450 dans le foie. On retrouve trois métabolites dans le plasma chez l'humain : un alcool primaire, son acide carboxylique et son glucuronide correspondants. Les métabolites sont dénués d'action inhibitrice à l'égard de la COX-1 et de la COX-2. L'activité de l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450 est réduite chez les patients porteurs d'un polymorphisme génétique, comme les personnes homozygotes pour l'allèle CYP2C9*3. On doit user de prudence si l'on prescrit le pmsc-CELECOXIB à des patients dont on soupçonne ou dont on sait par leurs antécédents qu'ils présentent une carence en CYP 2C9, puisque la clairance métabolique plus lente chez ces patients risque d'augmenter anormalement la concentration du médicament dans le plasma. Chez les métaboliseurs lents des médicaments biotransformés par la CYP 2C9, la dose maximale recommandée est de 100 mg par jour (voir 7.1 Populations particulières, Carence en CYP 2C9 et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique menée chez des sujets sains porteurs des alleles CYP 2C9*1/*1, CYP 2C9*1/*3 ou CYP 2C9*3/*3 à qui on a administré du célécoxib à 200 mg 1 f.p.j., la médiane de la Cmax a été environ 4 fois plus élevée et celle de l'ASC (0 à 24 heures), environ 7 fois plus élevée, chez les sujets porteurs de l'allèle CYP 2C9*3/*3 que chez ceux porteurs des autres variantes alléliques. Dans trois études distinctes portant sur l'évaluation d'une dose unique menées auprès de 5 sujets porteurs de l'allèle CYP 2C9*3/*3, on a observé

une augmentation de l'ASC (0 à 24 heures) environ 3 fois plus élevée chez ces derniers que chez les sujets dont l'activité enzymatique était normale (bons métaboliseurs). On estime que la fréquence de personnes homozygotes porteuses de l'allèle CYP 2C9*3/*3 varie entre 0,3 et 1,0 % dans les différents groupes ethniques.

**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 fèces. 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 fèces et 27 %, dans l'urine. Le métabolite carboxylique est le principal métabolite retrouvé dans l'urine et dans les fèces (73 % de la dose), le glucuronide se retrouvant également en faible quantité dans l'urine. La faible solubilité du composé en prolonge la phase d'absorption ce qui rend plus difficile la détermination de la demi-vie terminale (t1/2). La demi-vie du célécoxib est d'environ 11 heures à la suite de la prise du médicament à jeun. La clairance plasmatique apparente (CL/F) est d'environ 500 ml/min.

**Populations particulières et conditions**

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

**Race :** Une méta-analyse des études de pharmacocinétique a mis en évidence une ASC du célécoxib supérieure 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 :** Chez des sujets présentant une dysfonction hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 à 6) ou modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9), une étude de pharmacocinétique a montré que l'ASC du célécoxib à l'état d'équilibre est accrue respectivement d'environ 40 et 180 % par rapport à celle de volontaires sains appariés. Chez les patients présentant un degré modéré de dysfonction hépatique, on doit donc amorcer le traitement avec une dose réduite. On ne recommande pas l'usage de CELECOXIB chez les patients atteints d'une dysfonction hépatique grave, car l'administration du produit chez cette population n'a pas fait l'objet d'études (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

**Insuffisance rénale :** Dans le cadre d'une étude comparative en mode croisé, les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique (DFG : 35 - 60 ml/min) ont présenté une ASC inférieure de 40 % environ à celle des sujets dont la fonction rénale était normale. On n'a pas établi de corrélation entre le débit de filtration glomérulaire et la clairance du célécoxib. On n'a pas étudié la pharmacocinétique du célécoxib chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver entre 15 et 30 °C.

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

## 12 INSTRUCTIONS SPÉCIALES POUR LA MANIPULATION

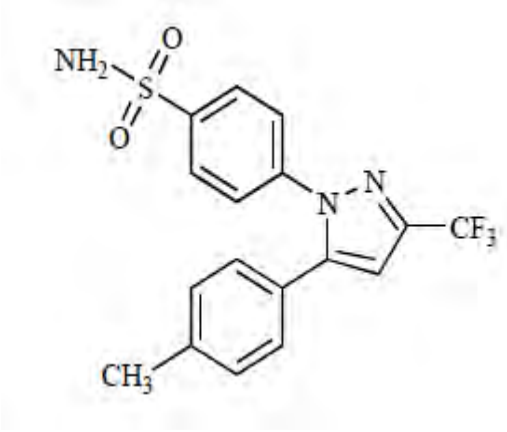
Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation pour ce produit médicamenteux.

**PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**

## 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance pharmaceutique

| | |
|---|---|
| Nom propre: | Célécoxib |
| Nom chimique: | 4-[5-(4-méthylphényl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-1-yl] benzènesulfonamide |
| Formule moléculaire et masse moléculaire : | $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$, 381,38 g/mole |
| Formule structurelle : | Le célécoxib est un pyrazole diarylsubstitué et a la formule structurelle suivante : |




Propriétés physiochimiques :

| | |
|---|---|
| Description: | Le célécoxib est une poudre cristalline de couleur blanche ou presque blanche |
| Plage de fusion: | La plage de fusion du célécoxib se situe entre 160 et 164°C |
| pH/Solubilité: | Célécoxib est une molécule neutre à pH physiologique. Selon le système de classification USP, Célécoxib est quasiment insoluble dans l'eau (avec un coefficient de partition octanol/eau de 10 000 au pH physiologique [7,0]). |
| pKa: | Célécoxib est peu acide, avec un pKa de 11,1. |
| Chiralité: | Célécoxib ne contient pas de centre chiral, par conséquent, la pharmacologie dépendante d'un stéréoisomère n'est pas pertinente. |

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### Études comparatives de biodisponibilité

Étude comparative ouverte de bioéquivalence orale en double aveugle, équilibrée, randomisée, à double traitement, double séquence et double période et à dose unique de pmsc-CELECOXIB capsules 200 mg de Pharmascience inc., avec CELEBREX® (célécoxib) capsules 200 mg (Pfizer Canada Inc.), menée chez 34 sujets adultes sains de sexe masculin sous condition de jeûne. Les données pharmacocinétiques sont résumées dans le tableau suivant.

| **Résumé des données de l'étude comparative de biodisponibilité**<br>**Célécoxib (1 x 200 mg)**<br>**Données mesurées**<br>**Moyenne géométrique**<br>**Moyenne arithmétique**<br>**(CV %)** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Paramètre** | **Test §**<br>**Célécoxib** | **Référence**<br>**Célécoxib †** | **Rapport entre les moyennes géométriques (%)** | **Intervalle de confiance à 90 %** |
| $ASC_t$<br>(ng.h/mL) | 6 333,85<br>7 450,69 (74,82) | 6 157,83<br>7 472,23 (77,31) | 102,86 | 93,53 - 113,12 |
| $ASC_{inf}$<br>(ng.h/mL) | 6 967,59<br>8 226,89 (82,20) | 6 850,62<br>8 279,30 (83,24) | 101,71 | 93,00 - 111,24 |
| $C_{max}$<br>(ng/mL) | 703,96<br>774,14 (44,26) | 647,72<br>729,61 (48,57) | 108,68 | 97,79 -120,79 |
| $T_{max}$*<br>(h) | 2,37 (1,25 - 6,00) | 3,87(1,50 -12,00) | | |
| $T_{1/2}$**<br>(h) | 9,65 (51,11) | 10,05 (57,16) | | |

§ **pmsc-CELECOXIB** (Pharmascience inc.).

† **CELEBREX®**, Pfizer Canada Inc., acheté au Canada.

* Valeurs de Tmax exprimées sous forme de médiane (intervalle) seulement.

** Valeurs exprimées uniquement sous forme de moyennes arithmétiques (CV %).

**Arthrose :** On a évalué l'efficacité clinique du célécoxib capsules pour le traitement des signes et des symptômes de la gonarthrose et de la coxarthrose au cours d'essais cliniques le comparant à un placebo et à des médicaments d'usage courant. Ces essais, qui ont réuni une population d'environ 4 200 patients, ont duré jusqu'à 12 semaines. Par rapport au placebo, l'administration de célécoxib capsuless'est accompagnée d'une diminution marquée de l'arthralgie et de l'intensité de la maladie, de même que d'une amélioration de la capacité fonctionnelle du patient et des paramètres de qualité de vie liés à la santé. On a observé des effets cliniques notables au chapitre de l'arthralgie 24 heures à peine après la prise de la première dose de célécoxib capsules. La dose de 200 mg, 2 f.p.j., n'a pas été plus efficace que la dose de 100 mg, 2 f.p.j. Au cours des essais portant sur l'administration répétée de doses de 100 mg, 2 f.p.j., de célécoxib pour le traitement de l'arthrose, on a observé un soulagement important de la douleur dès la fin du premier jour de traitement. Cet effet analgésique, qui s'est maintenu par rapport au placebo, s'est révélé comparable à celui du naproxène, administré à la dose de 500 mg, 2 f.p.j., du diclofénac, administré à la dose de 75 mg, 2 f.p.j., et de l'ibuprofène, administré à la dose de 800 mg, 3 f.p.j.

La dose quotidienne totale de 200 mg a montré la même efficacité, qu'elle soit fractionnée en 2 doses de 100 mg ou administrée en une seule prise de 200 mg. L'âge, le sexe, la gravité ou la durée de l'arthrose n'ont pas eu d'incidence sur la réponse au célécoxib capsules. Un essai en mode sans insu de longue durée (jusqu'à 12 mois), regroupant 2 500 patients recevant des doses allant jusqu'à 400 mg par jour, a permis de confirmer la persistance de l'efficacité du célécoxib capsules.

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

**Polyarthrite rhumatoïde :** On a démontré l'efficacité clinique du célécoxib capsules pour le traitement des signes et des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (PR) au cours d'essais le comparant à un placebo et à des médicaments d'usage courant. Ces essais, qui ont porté sur une population d'environ 2 100 patients, ont duré jusqu'à 24 semaines. Par rapport au placebo, l'administration de célécoxib capsuless'est accompagnée d'une diminution marquée de la douleur, de la sensibilité et de la tuméfaction articulaires, de l'intensité de la maladie et de la raideur matinale. L'indice ACR 20 (*American College of Rheumatology 20% Responder Index*) pour la PR a mis en évidence une amélioration au chapitre de la capacité fonctionnelle du patient et des paramètres de la qualité de vie liés à la santé. Les doses de 100 mg et de 200 mg administrées toutes deux 2 f.p.j. ont eu la même efficacité et leurs effets ont été équivalents à ceux du naproxène administré à la dose de 500 mg, 2 f.p.j. Même si les doses de 100 mg, 2

f.p.j., et de 200 mg, 2 f.p.j., ont été d'une efficacité globale similaire, certains patients ont bénéficié d'avantages additionnels en suivant le schéma posologique à 200 mg, 2 f.p.j. Par contre, on n'a pas observé d'amélioration de l'efficacité par la prise d'une dose de 400 mg plutôt que de 100 ou de 200 mg, 2 f.p.j.

À l'issue d'autres études, on a conclu que l'efficacité du célécoxib capsules administré à la dose de 200 mg, 2 f.p.j., était comparable à celle du diclofénac (75 mg, 2 f.p.j.) et de l'ibuprofène (800 mg, 3 f.p.j.). L'âge et le sexe du patient, pas plus que la gravité et la durée de la PR, n'ont modifié la réponse au célécoxib capsules. Un essai en mode sans insu allant jusqu'à 12 mois et regroupant environ 1 900 patients atteints de PR a permis de confirmer la persistance de l'efficacité du célécoxib capsules.

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

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

**Tableau 6. Paramètres d'évaluation de l'efficacité clinique du célécoxib capsules lors d'essai sur la spondylarthrite ankylosante**

| | **Placebo** | **Célécoxib 200 mg (dose totale quotidienne)[b]** | **Célécoxib 400 mg[¥] (dose totale quotidienne)[c]** | **Kétoprofène 100 mg 2 f.p.j.** | **Naproxène 500 mg 2 f.p.j.** | **Diclofénac 150 mg (dose totale quotidienne)[d]** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Étude 193** | **n = 156** | **n = 137** | **n = 161** | **--** | **n = 157** | **--** |
| ***Intensité globale de la douleur[a]*** | | | | | | |
| Semaine 12 | - 9,9 | - 30,0* | -30,4* | -- | -36,3* | -- |
| ***Scores de l'indice fonctionnel de la spondylarthrite ankylosante de Bath (BASFI)*** | | | | | | |
| Changement moyen à la semaine 12 | 1,6 | -8,6* | -12,5* | -- | -16,1[*, Ω] | -- |
| ***Activité globale de la maladie (EVA)*** | | | | | | |
| Changement moyen à la semaine 12 | -6,0 | -21,5* | -22,7* | -- | -27,8[*, Ω] | -- |
| ***Analyse des répondants (critères ASAS-20)*** | | | | | | |
| Répondeur à la semaine 12, n (%) | 41 (26) | 60 (44)* | 86 (53)* | -- | 98 (62)[*, Ω] | -- |
| **Étude 137** | **n = 76** | **n = 80** | | **n = 90** | | |
| ***Intensité globale de la douleur[a]*** | | | | | | |
| Semaine 6 | -11,9 | -25,7* | -- | -22,5 | -- | -- |
| ***Scores de l'indice fonctionnel de la spondylarthrite ankylosante de Bath (BASFI)*** | | | | | | |
| Changement moyen à la semaine 6 | 1.3 | -11,9* | -- | -6,0* | -- | -- |
| **Étude 243 (FAS)** | **--** | **n = 126 (n = 151)** | **n = 124 (n = 147)** | **--** | **--** | **n = 123 (n = 154)** |
| ***Intensité globale de la douleur[a]*** | | | | | | |
| Semaine 12 | -- | -29,1** | -31,7** | -- | -- | -32,7 |

| | Placebo | Célécoxib 200 mg (dose totale quotidienne)[b] | Célécoxib 400 mg[¥] (dose totale quotidienne)[c] | Kétoprofène 100 mg 2 f.p.j. | Naproxène 500 mg 2 f.p.j. | Diclofénac 150 mg (dose totale quotidienne)[d] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ***Scores de l'indice fonctionnel de la spondylarthrite ankylosante de Bath (BASFI)(Population FAS)*** | | | | | | |
| Changement moyen à la semaine 12 | -- | -0,8 Δ | -0,9 Δ | -- | -- | -0,9 Δ |
| ***Analyse des répondants (critères ASAS-20)*** | | | | | | |
| Répondeur à la semaine 12, n (%) | -- | 69 (45,4) Δ | 79 (53,4) Δ | -- | -- | 90 (58,4) Δ |
| **Étude 247** | **--** | **n = 107** | **n = 108** | **--** | **--** | **n = 115** |
| ***Intensité globale de la douleur[a]*** | | | | | | |
| Semaine 12 | -- | -25,8** | -30,6** | -- | -- | -28,2 |
| ***Scores de l'indice fonctionnel de la spondylarthrite ankylosante de Bath (BASFI)*** | | | | | | |
| Changement moyen à la semaine 12 | -- | -14,1 Δ | -16,1 Δ | -- | -- | -17,1 Δ |
| ***Analyse des répondants (critères ASAS-20)*** | | | | | | |
| Répondeur à la semaine 12, n (%) | -- | 55 (51,4) Δ | 65 (60,2) Δ | -- | -- | 66 (57,4) Δ |

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

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

** Les écarts par rapport au diclofénac n'étaient pas statistiquement significatifs ($p > 0,50$), selon une analyse de covariance (pour l'étude 243, les variables étaient la valeur initiale et l'âge, et les facteurs étaient le traitement, le sexe et les centres; pour l'étude 247, la variable était la valeur initiale, et les facteurs étaient le traitement et les centres).

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

Δ Aucune différence significative entre les groupes de traitement.

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

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

b Célécoxib à 100 mg 2 f.p.j. dans l'étude 137, ou à 200 mg 1 f.p.j. dans les études 193, 243 et 247.

c Célécoxib à 200 mg 2 f.p.j. (études 243 et 247) ou à 400 mg 1 f.p.j. (étude 193).

d Diclofénac à libération prolongée, 75 mg 2 f.p.j. dans l'étude 243, ou diclofénac à 50 mg 3 f.p.j. dans l'étude 247.

FAS= Ensemble d'analyse intégral

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

**Études spéciales**

**Évualuation Prospective Randomisée de la sécurité intégrée de Célécoxib vs. Ibuprofène ou Naproxène**

**Conception de l'étude**

Il s'agissait d'une étude à double insu sur la sécurité cardiovasculaire (CV) chez des patients souffrant d'ostéoarthrite (OA) ou d'arthrite rhumatoïde et atteints ou présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire, comparant le célécoxib au naproxène et à l'ibuprofène. L'essai comprenait deux populations d'analyse pré-spécifiées :

- Population en intention de traiter (IDT) : Composée de tous les sujets randomisés suivis pendant une durée maximale de 30 mois
- Population modifiée en intention de traiter (mIDT) : Composée de tous les sujets randomisés ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude et ayant eu au moins une visite au début et suivis jusqu'à l'arrêt du traitement plus 30 jours ou 43 mois.

Le critère d'évaluation principal de l'essai était la première apparition du critère CV composite (décès CV [notamment décès hémorragique], infarctus du myocarde [IM] non fatal, AVC non fatal) d'Antiplatelet Trialists Collaboration (APTC) dans les populations IDT et mIDT. L'étude était planifiée avec une puissance de 80% pour évaluer la non-infériorité. Tous les patients ont été prescrits de l'ésoméprazole (20 - 40 mg) en ouvert pour une protection gastro-intestinale. La randomisation du traitement a été stratifiée en fonction de l'utilisation initiale d'aspirine à faible dose.

**Résultats**

Au total, 24081 sujets ont été randomisés dans cette étude. Les durées moyennes de traitement et la durée totale de participation à l'étude étaient de 20,3 ± 16,0 et 34,1 ± 13,4 mois, respectivement, pour tous les sujets.

Les patients ont été randomisés pour recevoir une dose de départ de 100 mg de célécoxib deux fois par jour, 375 mg de naproxène deux fois par jour ou 600 mg d'ibuprofène trois fois par jour, avec la possibilité d'augmenter la dose, au besoin, pour la prise en charge de la douleur. Les doses de départ de naproxène et d'ibuprofène dans cet essai étaient supérieures aux doses actuellement recommandées pour le traitement de l'OA et de l'AR (c.-à-d. doses de départ de 250 mg 2 f.p.j pour le naproxène et de 1200 mg/jour en doses fractionnées pour l'ibuprofène). Sur la base des doses étiquetées, les patients souffrant d'OA randomisés pour recevoir le célécoxib ne pouvaient pas augmenter la dose. La dose moyenne de célécoxib pendant cette étude était de 104 mg 2 f.p.j, tandis que les doses moyennes de naproxène et d'ibuprofène étaient de 426 mg 2 f.p.j et 682 mg 3 f.p.j, respectivement. La dose moyenne d'ibuprofène testée dans cet essai a dépassé les recommandations posologiques actuelles (c.-à-d., dose d'entretien quotidienne maximale de 1200 mg, administrée en doses fractionnées).

**Tableau 7. Population et dose de traitement**

| Ensemble des analyses | Célécoxib 100-200 mg 2 f.p.j | Ibuprofène 600-800 mg 3 f.p.j | Naproxène 375-500 mg 2 f.p.j | Total |
|---|---|---|---|---|
| Randomisé (IDT) | 8 072 | 8 040 | 7 969 | 24 081 |
| Sous traitement (mIDT) | 8 030 | 7 990 | 7 933 | 23 953 |
| Dose moyenne[1] (mg/jour) | 209 ± 37 | 2 045 ± 246 | 852 ± 103 | NA |

[1] Dose moyenne administrée

IDT - Intention de traiter ; tous les sujets randomisés

mIDT - Modifiée en intention de traiter : Tous les sujets randomisés ayant reçu au moins une dose de médicament à l'étude et une visite après le départ

Parmi les sujets souffrant d'AO, seulement 0,2% (17/7 259) ont augmenté la dose de célécoxib à 200 mg deux fois par jour, tandis que 54,8% (3 937/7 178) ont augmenté la dose de naproxène jusqu'à 500 mg deux fois par jour, et 54,7% (3 946/7 208) ont augmenté la dose d'ibuprofène à 800 mg trois fois par jour. Parmi les sujets souffrant d'AR, 55,7% (453/813) ont augmenté la dose de célécoxib à 200 mg deux fois par jour, 54,6% (432/791) ont augmenté la dose de naproxène à 500 mg deux fois par jour, et 56,5% (470/832) ont augmenté la dose d'ibuprofène à 800 mg trois fois par jour ; cependant, la population souffrant d'AR ne représentait que 10% de la population participant à l'essai.

Parce que relativement peu de patients traités par célécoxib (5,8% [470/8 072]) ont augmenté leur dose à 200 mg deux fois par jour, les résultats de l'étude PRECISION ne sont pas convenables pour déterminer la sécurité CV relative du célécoxib à raison de 200 mg deux fois par jour par rapport à l'ibuprofène et au naproxène aux doses prises.

Le célécoxib, par rapport au naproxène ou à l'ibuprofène aux doses prises, répondait aux quatre exigences de non-infériorité pré-spécifiées (P < 0,001 pour la non-infériorité dans les deux comparaisons) en ce qui concerne le critère principale de première apparition du critère CV composite d'APTC. La non-infériorité était pré-spécifiée comme un rapport des risques (RR) de ≤ 1,12 dans les deux analyses de population en IDT et mIDT, et un IC à 95% supérieure de ≤ 1,33 pour l'analyse de la population en IDT et de ≤ 1,40 pour l'analyse de la population mIDT.

Les analyses principales de la population en IDT et mIDT sont décrites ci-dessous dans le Tableau 8.

**Tableau 8. Analyse principale du critère composite évalué d'APTC dans l'analyse de la population en intention de traiter (IDT, jusqu'au mois 30)**

| | **Célécoxib** | **Ibuprofène** | **Naproxène** |
|---|---|---|---|
| n | 8072 | 8040 | 7969 |
| Sujets présentant des événements | 188 (2,3%) | 218 (2,7%) | 201 (2,5%) |
| Comparaison par paires | **Célécoxib vs. Naproxène** | **Célécoxib vs. Ibuprofène** | **Ibuprofène vs. Naproxène** |
| RR (IC à 95%) | 0,93 (0,76, 1,13) | 0,86 (0,70, 1,04) | 1,08 (0,89, 1,31) |

Les résultats de l'analyse de la population mIDT étaient similaires.

**Tableau 9. Résumé des composés évalués d'APTC dans l'analyse de la population en intention de traiter (IDT, jusqu'au mois 30)[1]**

| | **Célécoxib** | **Ibuprofène** | **Naproxène** |
|---|---|---|---|
| **n** | 8072 | 8040 | 7969 |
| Décès CV | 68 (0,8%) | 80 (1,0%) | 86 (1,1%) |
| IM non fatal | 76 (0,9%) | 92 (1,1%) | 66 (0,8%) |
| AVC non fatal | 51 (0,6%) | 53 (0,7%) | 57 (0,7%) |

[1] Un patient peut avoir eu une expérience avec plus d'un composant; par conséquent, la somme des composants est supérieure au nombre de patients ayant eu le résultat composite

Les résultats de l'analyse de la population mIDT étaient similaires.

Dans la population en IDT analysée sur une durée de 30 mois, la mortalité toutes causes confondues était de 1,6% dans le groupe célécoxib, 1,8% dans le groupe ibuprofène et 2,0% dans le groupe naproxène.

**Sous-étude de la Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle (MAPA)**
Dans la sous-étude PRECISION sur la mesure ambulatoire de la pression artérielle, le célécoxib a été administré à une dose moyenne de 104 mg 2 f.p.j. Au Mois 4, le changement moyen des moindres carrés par rapport au départ dans la pression artérielle systolique ambulatoire moyenne sur 24 heures était de -0,3 (1,0) mmHg dans l'ensemble du groupe traité par célécoxib (n = 146), -0,3 (1,1) mmHg dans le sous-groupe de patients qui recevaient 100 mg 2 f.p.j. (n = 137) et 3,3 (3,8) mmHg dans le sous-groupe de patients dont la dose a été augmentée à 200 mg 2 f.p.j (n = 9).

**Expérience clinique avec des doses supérieures aux doses thérapeutiques pour l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde (800 mg/jour), administrées en concomitance avec de l'AAS : étude CLASS**

**Modèle de l'étude :** Une étude prospective portant sur les résultats à long terme a été menée chez environ 5 800 patients atteints d'arthrose et 2 200 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les patients ont reçu 400 mg de célécoxib capsules, 2 f.p.j. (ce qui représente des doses 4 fois et 2 fois supérieures aux doses quotidiennes recommandées pour l'arthrose [200 mg] et la polyarthrite rhumatoïde [400 mg], respectivement), 800 mg d'ibuprofène, 3 f.p.j. ou 75 mg de diclofénac, 2 f.p.j. (soit les doses thérapeutiques courantes pour l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde), durant une période médiane de 9 mois dans le cas du célécoxib capsules et du diclofénac, et de 6 mois en ce qui concerne l'ibuprofène. Le principal paramètre évalué était la fréquence des complications ulcéreuses (hémorragie gastro-intestinale, perforation ou obstruction). Parmi les paramètres également prévus au protocole, on retrouve la fréquence des ulcères symptomatiques (ulcères gastroduodénaux dépistés par la présence de symptômes touchant le tube digestif supérieur tels que les douleurs abdominales, la dyspepsie, les nausées, la diarrhée ou les vomissements) et les baisses d'importance clinique du taux d'hémoglobine (> 2 g/dl) et/ou de l'hématocrite (≥ 10 points). Les patients pouvaient prendre en concomitance de faibles doses d'AAS (≤ 325 mg), principalement en prophylaxie cardiovasculaire.

**Résultats de l'étude :** Aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée entre les trois groupes au chapitre de la fréquence des complications ulcéreuses, pour l'ensemble des patients. Les résultats pour toute la durée de l'étude sont présentés au tableau 10.

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

Dans les groupes recevant en concomitance de l'AAS à faibles doses, les taux de complications ulcéreuses et d'ulcères symptomatiques ont été quatre fois plus élevés que chez les patients ne prenant pas d'AAS (voir 9.4 Interaction médicament-médicament).

Les doses de célécoxib capsules évaluées ont été associées à une fréquence significativement moindre d'intolérabilité gastro-intestinale comparativement au diclofénac, mais pas à l'ibuprofène (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

**Tableau 10. Complications ulcéreuses et ulcères symptomatiques chez les patients arthrosiques et polyarthritiques (taux après 12 mois [%], manifestations/nombre de patients)**

| | **Supérieur à la dose thérapeutique (arthrose : 4 X; PR : 2 X)** | **Dose thérapeutique courante** | |
|---|---|---|---|
| | **Célécoxib 400 mg 2 f.p.j.** | **Ibuprofène 800 mg 3 f.p.j.** | **Diclofénac 75 mg 2 f.p.j.** |
| ***Tous les patients (exposition)*** | **2 320 années-patients** | **1 112 années-patients** | **1 081 années-patients** |
| *Ulcères compliqués* | 0,43 (17/3 987) | 0,55 (11/1 985) | 0,50 (10/1 996) |
| *Ulcères compliqués et symptomatiques* | 1,05* (42/3 987) | 1,76 (35/1 985) | 1,30 (26/1 996) |
| ***Patients sans AAS (Exposition)*** | **1 803 années-patients** | **874 années-patients** | **841 années-patients** |
| *Ulcères compliqués* | 0,26† (8/3 105) | 0,64 (10/1 573) | 0,26 (4/1 551) |
| *Ulcères compliqués et symptomatiques* | 0,68‡ (21/3 105) | 1,72 (27/1 573) | 0,64 (10/1 551) |
| ***Patients avec AAS (Exposition)*** | **517 années-patients** | **248 années-patients** | **240 années-patients** |
| *Ulcères compliqués* | 1,02 (9/882) | 0,24 (1/412) | 1,35 (6/445) |
| *Ulcères compliqués et symptomatiques* | 2,38 (21/882) | 1,94 (8/412) | 3,60 (16/445) |

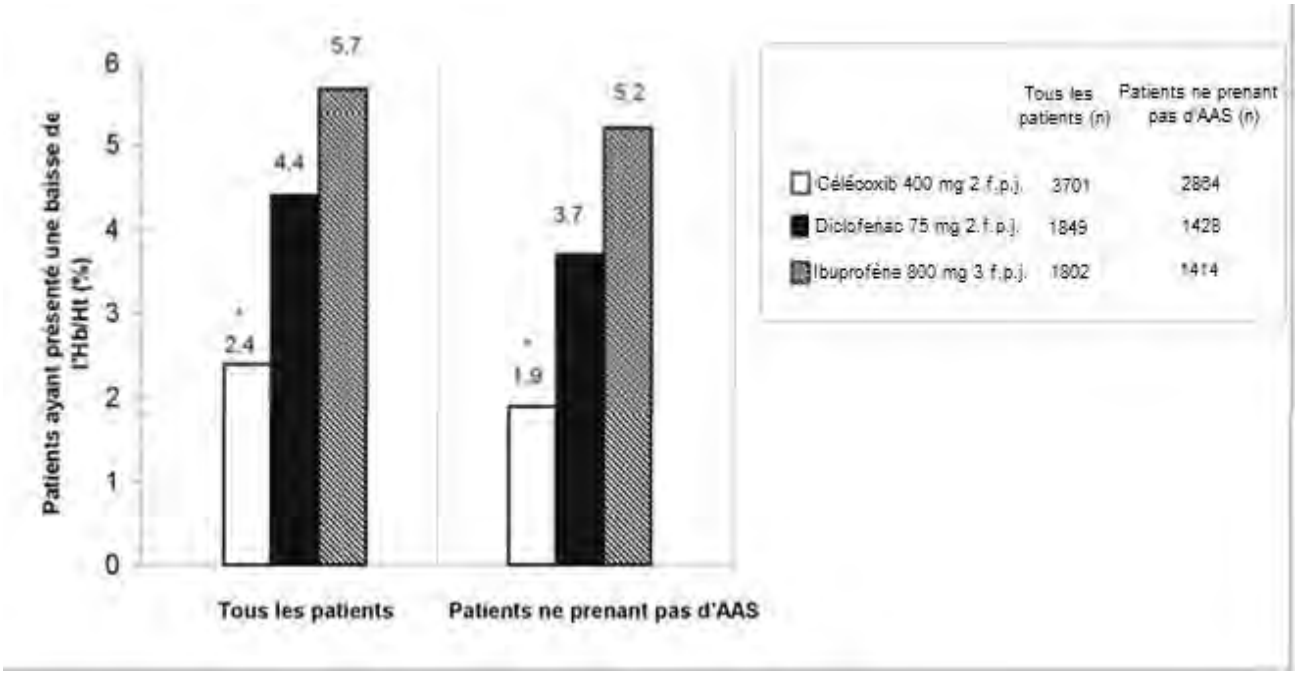
***p = 0,017 vs l'ibuprofène**

**†p = 0,037 vs l'ibuprofène**

**‡p < 0,001 vs l'ibuprofène**

Durant une étude prospective à long terme, le célécoxib capsules (à des doses 4 fois et 2 fois supérieures aux doses recommandées pour l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde, respectivement) a également été associé à une fréquence significativement moindre des cas de baisse d'importance clinique du taux d'hémoglobine (> 2 g/dl) ou de l'hématocrite (≥ 10 points) que l'ibuprofène et le diclofénac (voir la figure 1), sans égard à l'usage d'AAS. Les taux correspondants obtenus lors des essais cliniques comparatifs sur l'arthrite (d'une durée de 1 à 6 mois, la plupart ayant duré 3 mois) ont été de 0,4 % avec le placebo, de 0,9 % avec le célécoxib, et de 1,7 %, 3,3 % et 5,2 % avec le naproxène, le diclofénac et l'ibuprofène, respectivement. Les doses de célécoxib administrées durant ces essais allaient jusqu'à 400 m g, 2 f.p.j. Des différences significatives semblables ont été observées en l'absence d'ulcère hémorragique, chez les patients ne prenant pas d'AAS et chez les patients arthrosiques et polyarthritiques

**Figure 1. Fréquence des cas de baisse d'importance Clinique du taux d'hémoglobine et/ou l'hématocrite (Taux aprés 12 mois [%], manifestations/nombre de patients)**




* p < 0,05 vs l'ibuprofène et le diclofenac

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

Dans le cadre d'une étude prospective de 24 semaines sur l'innocuité menée avec répartition aléatoire chez des patients âgés de 60 ans et plus ou ayant des antécédents d'ulcères gastroduodénaux (ne prenant pas d'AAS), le pourcentage de patients qui présentaient des diminutions du taux d'hémoglobine (≥ 2 g/dl) et/ou de l'hématocrite (≥ 10 %), d'origine gastro-intestinale présumée ou confirmée, était moins élevé dans le groupe traité par le célécoxib à

200 mg 2 f.p.j. (n = 2 238) que dans le groupe de patients recevant en concomitance du diclofénac SR à 75 mg 2 f.p.j. et de l'oméprazole à 20 mg 1 f.p.j. (n = 2 246) [0,2 % vs 1,1 % – origine gastro-intestinale confirmée, p = 0,004; 0,4 % vs 2,4 % – origine gastro-intestinale présumée, p = 0,0001]. La fréquence des complications digestives observées à l'examen clinique, telles que la perforation, l'obstruction et l'hémorragie, était très faible, et il n'y avait pas de différence significative entre les groupes traités (4 à 5 par groupe).

**Études endoscopiques :** Des explorations endoscopiques du tube digestif supérieur prévues au protocole ont été effectuées chez plus de 4 500 patients arthritiques participant à 5 essais à répartition aléatoire, d'une durée de 12 à 24 semaines, comparant le célécoxib à d'autres médicaments d'usage courant, ainsi qu'à un placebo dans 2 cas. Pour environ 1 400 des patients ayant reçu du célécoxib capsules à des doses allant de 50 à 400 mg, 2 f.p.j., on dispose de données endoscopiques obtenues après 12 semaines de traitement; pour 184 patients, les données ont été obtenues après 24 semaines de traitement. Les AINS de comparaison comprenaient le naproxène (500 mg, 2 f.p.j.), le diclofénac (75 mg, 2 f.p.j.) et l'ibuprofène (800 mg, 3 f.p.j.).

Au cours de tous les essais comparant le célécoxib à un AINS, on a obtenu avec le célécoxib capsules un taux d'ulcération gastroduodénale vérifiée par endoscopie inférieur à celui de l'AINS comparé, cela pour toutes les doses de célécoxib (voir les tableaux 8, 9 et 10). En ce qui a trait aux essais comparatifs avec placebo, les taux obtenus ont été similaires (voir le tableau 8). Les études ont été conçues pour déceler les différences entre le célécoxib et les AINS de comparaison, par conséquent, elles n'étaient pas assez puissantes pour déceler les petites différences par rapport au placebo. Dans le cadre de ces essais, on a également étudié des doses de célécoxib supérieures à la dose thérapeutique maximale recommandée de 200 mg, 2 f.p.j. La fréquence d'ulcères vérifiés par endoscopie avec ces doses (2 à 4 fois la dose maximale recommandée) est restée semblable à celle associée au placebo. Le délai d'observation n'a pas eu d'incidence sur le taux d'ulcération gastroduodénale vérifiée par endoscopie, comme le montre l'essai d'une durée de 24 semaines dans lequel le taux rapporté avec le célécoxib a été nettement inférieur à celui du diclofénac SR et du même ordre que ceux observés avec le placebo dans d'autres études.

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

Le tableau 11 indique les taux d'ulcères vérifiés par endoscopie dans 2 études de 12 semaines effectuées chez des patients dont les endoscopies préthérapeutiques avaient donné un résultat négatif.

**Tableau 11. Fréquence d'ulcère gastroduodénal vérifié par endoscopie chez des patients souffrant d'arthrose ou de PR**

| | **Études de 3 mois** | |
|---|---|---|
| | **Étude 1 (n = 1 108)** | **Étude 2 (n = 1 049)** |
| **Placebo** | 2,3% (5/217) | 2,0% (4/200) |
| **Célécoxib 50 mg 2 f.p.j** | 3,4% (8/233) | --- |
| **Célécoxib 100 mg 2 f.p.j** | 3,1% (7/227) | 4,0% (9/223) |
| **Célécoxib 200 mg 2 f.p.j** | 5,9% (13/221) | 2,7% (6/219) |
| **Célécoxib 400 mg 2 f.p.j** | --- | 4,1% (8/197) |
| **Naproxène 500 mg 2 f.p.j** | 16,2% (34/210)* | 17,6% (37/210)* |

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

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

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

**Tableau 12. Fréquence d'ulcère gastroduodénal vérifié par endoscopie lors d'études de 3 mois en série chez des patients atteints d'arthrose ou de PR**

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

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

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

Le tableau 13 résume les résultats d'une étude de 6 mois à double insu après répartition

aléatoire de 430 patients atteints de PR qui comportait un examen endoscopique après 6 mois de traitement.

**Tableau 13. Fréquence d'ulcère gastroduodénal vérifié par endoscopie dans une étude de 6 mois chez des patients atteints de PR**

| **Étude n° 5 (n = 430)** | **6e mois** |
|---|---|
| | |
| Célécoxib : 200 mg, 2 f.p.j. | 4 % (8/212) |
| Diclofénac : 75 mg, 2 f.p.j. | 15 % (33/218)* |

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

La corrélation entre les résultats des examens endoscopiques et la fréquence relative de réactions indésirables graves du tube digestif supérieur survenant avec différents agents reste à définir (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal).

**Use With Acetylsalicylic Acid (ASA):**
Les patients exposés à des facteurs de risque cardiovasculaire, y compris ceux ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral et les patients dont l'état nécessitait de faibles doses d'AAS en prophylaxie cardiovasculaire, ont été admis à l'étude portant sur les résultats à long terme (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Ainsi, approximativement 22 % des patients participant à cette étude prenaient de l'AAS (≤ 325 mg/jour). Comme c'est le cas pour les AINS de comparaison, le taux d'ulcères et de complications ulcéreuses (perforation, obstruction et hémorragie) chez les patients traités par le célécoxib capsules a été plus élevé chez les utilisateurs d'AAS que chez les non-utilisateurs (voir 14 ESSAIS CLINIQUES, Études spéciales).

Environ 11 % des patients (440/4 000) participant à 4 des 5 études endoscopiques prenaient de l'AAS (≤ 325 mg/jour). Dans les groupes de traitement par le célécoxib capsules, on a observé un taux plus élevé d'ulcères à l'endoscopie chez ceux qui prenaient à la fois de l'AAS et du célécoxib capsules que chez ceux traités uniquement par le célécoxib capsules. Toutefois, ce taux accru d'ulcères chez les personnes prenant de l'AAS est demeuré inférieur à ceux observés dans les groupes recevant un médicament de comparaison, que celui-ci soit associé ou non à de l'AAS.

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

**Innocuité cardiovasculaire – Méta-analyse des études sur le traitement chronique :** Des méta-analyses de grande ampleur d'essais cliniques montrent qu'une haute dose de célécoxib capsules (> 200 mg/jour) est associé avec une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, des AVC et des morts cardiovasculaires et morts résultantes d'autres causes quand comparé avec un placebo (voir 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ENCADRÉES).

Une méta-analyse des données de sécurité provenant de 41 études cliniques terminées avec le célécoxib capsules d'une durée allant jusqu'à 1 an a été réalisée, incluant 44308 patients (24933 (56,3%) patients exposés au célécoxib, 13990 (31,6%) patients exposés aux AINS, 4 057 (9,2%) patients exposés au placebo et 1328 (3,0%) patients exposés au rofécoxib).

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

En outre, la fréquence du paramètre d'évaluation combiné (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel et accident vasculaire cérébral non mortel) s'est chiffrée à 0,31 % pour le célécoxib capsules (n = 7 462) et à 0,20 % pour le placebo (n = 4 057) (RR = 1,26, IC à 95 % : 0,57 - 2,80). Ce schéma de manifestations s'est maintenu que les patients aient utilisé ou non de l'AAS (à 325 mg). Par rapport au placebo, la fréquence des infarctus du myocarde non mortels a affiché une tendance à la hausse (RR = 1,24, IC à 95 % : 0,27 - 5,76) pour le célécoxib capsules, tout comme celle de la mortalité cardiovasculaire (RR = 1,74, IC à 95 % : 0,49 - 6,17), tandis que celle des accidents vasculaires cérébraux a été semblable (RR = 0,80, IC à 95 % : 0,19 - 3,31).

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est nécessaire pour ce médicament.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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

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

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

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

Le célécoxib n'a pas entraîné d'effet pharmacodynamique indésirable sur le système nerveux central ni sur la fonction respiratoire à des concentrations plasmatiques respectivement 2 à 5 fois, et 3 à 6 fois plus élevées que celles prévues à la suite de l'administration des doses thérapeutiques. Chez le chien, des doses suffisantes pour causer des lésions digestives et la

mort n'ont pas altéré le temps de saignement dans le modèle étudié. On a observé certains effets cardiovasculaires chez des animaux anesthésiés recevant du célécoxib par voie intraveineuse. Ainsi, des hausses légères et sporadiques de la pression télédiastolique ventriculaire gauche se sont produites chez le chien et des hausses de la tension artérielle systolique et diastolique moyenne sont survenues chez le cobaye. Ces effets se sont manifestés à des concentrations plasmatiques respectivement 3 à 7 fois, et 3 à 6 fois supérieures à la $C_{max}$ prévue à la suite de l'administration des doses thérapeutiques. Ces variations ne sont nullement indicatrices d'un effet pouvant avoir une portée clinique et on ne s'attend pas à les voir chez les patients traités aux doses usuelles.

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

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

L'évaluation de la cancérogenèse a porté sur des souris exposées en moyenne à un taux dépassant celui prévu après l'administration des doses thérapeutiques de 1 à 2,5 fois dans le cas des mâles, et de 1 à 2 fois dans celui des femelles. On a constaté le dépassement de la DMT dans tous les groupes de doses par la présence de lésions touchant tous les segments des voies digestives. Ces lésions ont concouru à une diminution considérable du taux de survie dans tous les groupes de doses à l'exception du groupe de la plus faible dose. La fréquence des lésions

s'est révélée comparable chez les mâles et chez les femelles parce qu'on a suivi des posologies différentes pour compenser le dimorphisme de l'espèce. L'ajout du célécoxib à la nourriture des animaux a peut-être causé une exposition topique directe des voies digestives, ce qui expliquerait d'une part, la présence de lésions tout le long des voies digestives, et d'autre part, le plus faible taux d'exposition provoquant des lésions chez la souris.

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

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

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

que les DSENO chez le rat (10 mg/kg/j) et chez le lapin (60 mg/kg/j) se situent à un taux d'exposition environ 3 fois supérieur à celui prévu à la suite de l'administration des doses thérapeutiques.

L'évaluation périnatale a fait ressortir une durée de gestation légèrement prolongée chez les rates recevant du célécoxib, mais ce phénomène n'était pas proportionnel à la dose et il est resté dans les limites observées avec des témoins d'études antérieures. On n'a observé aucun cas de dystocie ni aucun prolongement de la parturition dans cette étude. On n'a pas davantage relevé d'effets du célécoxib sur l'apparence physique des ratons à l'exception des hernies diaphragmatiques mentionnées précédemment. À la suite de l'administration de célécoxib aux femelles $F_0$, on n'a observé aucun effet indésirable au chapitre de la survie, du développement physique, du comportement et de la capacité reproductrice de la génération $F_1$, ou du développement et de 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 à peu près 1 à 2 fois, et 5 à 10 fois supérieures à la $C_{max}$ prévue après l'administration des doses thérapeutiques.

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

## 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI

1. CELEBREX®, capsules, 100 mg et 200 mg ; numéro de contrôle de la présentation : 278672, monographie de produit, BGP Pharma ULC. (26 septembre 2023)

**RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT**

**VEUILLEZ LIRE CES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENS POUR UNE UTILISATION SANS DANGER ET EFFICACE**

**[Pr]pmsc-CELECOXIB**

**Célécoxib capsules**

Veuillez lire ceci attentivement avant de commencer à prendre **pmsc-CELECOXIB** et à chaque renouvellement d'ordonnance Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez avec votre professionnel de la santé à propos de votre condition médicale et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de **pmsc-CELECOXIB**.

**Mises en garde et précautions importantes**

**Problèmes cardiaques et des vaisseaux sanguins :**

- pmsc-CELECOXIB peut provoquer des problèmes cardiaques et vasculaires tels que des crises cardiaques, des AVC, des caillots sanguins, une pression artérielle élevée et une insuffisance cardiaque. Ceux-ci peuvent entrainer la mort.
- Le risque d'avoir des problèmes cardiaques est plus élevé si vous prenez du pmsc-CELECOXIB pendant de longues périodes et/ou à des doses plus élevées et/ou chez les personnes présentant une maladie cardiaque.
- Dites à votre professionnel de la santé si vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques, de pression artérielle élevée ou de diabète.

**Problèmes gastro-intestinaux (estomac et intestin) :**

- pmsc-CELECOXIB peut provoquer des problèmes d'estomac et d'intestin comme des ulcères, des inflammations, des saignements, des trous/perforations, des blocages ou des douleurs.

**Parlez à votre professionnel de la santé de toute condition médicale dont vous souffrez et des médicaments que vous prenez.**

**Grossesse :**

- **NE PRENEZ PAS** de pmsc-CELECOXIB si vous êtes enceinte et à un stade avancé de la grossesse (28 semaines ou plus).

- Si vous êtes enceinte et à un stade précoce de la grossesse (moins de 28 semaines), ne prenez du pmsc-CELECOXIB que si votre professionnel de la santé vous le demande.
- Les médicaments comme le pmsc-CELECOXIB peuvent être dangereux pour vous et votre bébé. Votre médecin devra surveiller étroitement votre santé et celle de votre bébé (y compris votre niveau de liquide amniotique) s'il vous prescrit du pmsc-CELECOXIB pendant cette période.
- Dites immédiatement à votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous voulez devenir enceinte pendant le traitement par pmsc-CELECOXIB.

**Dans quels cas pmsc-CELECOXIB est-il utilisé ?**

pmsc-CELECOXIB est utilisé chez les adultes pour :

- traiter les signes et symptômes de certains types de troubles arthritiques, y compris :
  - Ostéoarthrite
  - Arthrite rhumatoïde
  - Spondylarthrite ankylosante

- aider à soulager la douleur modérée à sévère (pendant un maximum de 7 jours) après :
  - lésions osseuses, musculaires et/ou des tissus mous, y compris les entorses,
  - chirurgie osseuse ou musculaire, et
  - extraction dentaire

**Comment fonctionne pmsc-CELECOXIB ?**

- pmsc-CELECOXIB appartient à un groupe de médicaments appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Il peut réduire les substances chimiques produites par votre corps qui provoquent la douleur et le gonflement.
- pmsc-CELECOXIB ne fait que traiter les symptômes et soulager la douleur et l'inflammation aussi longtemps que vous le prenez. pmsc-CELECOXIB ne guérit PAS votre maladie et ne l'empêche pas de s'aggraver.

**Quels sont les ingrédients de pmsc-CELECOXIB ?**

Ingrédients médicinaux **:** Célécoxib

Ingrédients non médicinaux : Croscarmellose sodique, lac aluminium FD & C blue# 2 (E132) (capsules de 100 mg), gélatine, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane (E171) et oxyde de fer jaune (E172) (capsules de 200 mg)

**pmsc-CELECOXIB est disponible dans les formes posologiques suivantes :**

Capsules : 100 mg et 200 mg

**Ne prenez pas pmsc-CELECOXIB si vous :**

- avez subi un pontage cardiaque (prévoyez en avoir un ou en avez récemment eu un).
- souffrez d'une insuffisance cardiaque incontrôlée et sévère.
- avez une hémorragie dans le cerveau ou d'autres troubles de la coagulation.
- êtes enceinte et à un stade avancé de la grossesse (28 semaines ou plus).
- allaitez actuellement (ou avez l'intention d'allaiter).
- êtes allergique au pmsc-CELECOXIB ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament ou du récipient.
- avez des antécédents d'asthme, d'urticaire, d'excroissance dans le nez, de gonflement des sinus ou de symptômes d'une réaction allergique après avoir pris de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS.
- êtes allergique aux sulfonamides.
- avez un ulcère actif de l'estomac ou de l'intestin.
- avez un saignement actif de l'estomac ou de l'intestin.
- avez une maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse).
- avez une maladie du foie (active ou sévère).
- avez une maladie rénale (sévère ou qui s'aggrave).
- avez un taux élevé de potassium dans le sang.
- avez moins de 18 ans.

**Parlez avec votre professionnel de soins de santé avant d'utiliser pmsc-CELECOXIB afin d'éviter d'avoir des effets indésirables et d'assurer une utilisation appropriée. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous avez une pression artérielle élevée, un cholestérol élevé ou un diabète
- vous avez ou avez déjà eu une crise cardiaque, des douleurs thoraciques, une maladie cardiaque, un AVC ou une insuffisance cardiaque
- vous avez une mauvaise circulation sanguine dans vos extrémités (comme vos mains et vos pieds)
- vous fumez ou aviez l'habitude de fumer
- vous buvez beaucoup d'alcool
- vous avez une infection à l'estomac
- vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques, des problèmes urinaires ou êtes déshydraté

- vous avez des antécédents d'ulcère ou de saignement de l'estomac ou de l'intestin (petit ou gros intestin)
- avez d'autres problèmes sanguins ou hémorragiques
- vous avez déjà eu une hémorragie cérébrale
- vous avez des antécédents familiaux d'allergie aux sulfonamides
- vous avez des antécédents familiaux d'allergie aux AINS, comme : acide acétylsalicylique (AAS), célécoxib, diclofénac, diflunisal, étodolac, fénoprofène, flurbiprofène, ibuprofène, indométhacine, kétoprofène, kétorolac, acide méfénamique, méloxicam, nabumétone, naproxène, oxaprozine, piroxicam, rofécoxib, sulindac, ténoxicam, acide tiaprofénique, tolmétine, ou valdécoxib (liste NON exhaustive)
- vous souffrez d'asthme
- vous êtes enceinte, prévoyez de l'être ou devenez enceinte pendant que vous prenez pmsc-CELECOXIB
- vous avez des problèmes de système immunitaire

**Autres mises en garde que vous devez connaître :**

**Effets indésirables graves :** pmsc-CELECOXIB peut entrainer des effets indésirables graves, y compris :

- **Problèmes sanguins et hémorragiques :**

  - pmsc-CELECOXIB peut provoquer des problèmes sanguins, des hémorragies et des saignements prolongés.

  - La prise de pmsc-CELECOXIB avec les médicaments suivants peuvent augmenter le risque de saignement :

    - Anticoagulants (prévient la formation de caillots sanguins), corticostéroïdes (anti-inflammatoires) ou antidépresseurs tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

- **Réactions cutanées graves :** Dans de rares cas, des réactions allergiques et cutanées graves et potentiellement mortelles ont été rapportées avec certains AINS, comme le pmsc-CELECOXIB. Ces problèmes cutanés se produisent le plus souvent au cours du premier mois de traitement. Dites immédiatement à votre professionnel de la santé si vous remarquez des changements dans votre peau pendant et après le traitement.

  pmsc-CELECOXIB peut vous rendre plus sensible à la lumière du soleil. La lumière du soleil ou les lampes solaires peuvent provoquer des coups de soleil, des cloques, des éruptions cutanées, des rougeurs, des démangeaisons ou des décolorations, ou des changements dans la vision. Si vous développez une réaction au soleil, parlez avec votre professionnel de la santé.

**Bilans et tests :** Vous aurez des visites régulières avec votre professionnel de la santé pendant le traitement par pmsc-CELECOXIB. Il va :

- Vérifier votre pression artérielle.
- Vérifier vos yeux. pmsc-CELECOXIB peut provoquer une vision trouble ou réduite.
- Faire des tests sanguins et urinaires pour vérifier la santé de votre foie, vos reins et votre sang.

**Chirurgie :** Dites à tout médecin, dentiste, pharmacien ou professionnel de la santé que vous consultez, que vous prenez ce médicament. C'est particulièrement important si vous prévoyez de subir une chirurgie cardiaque.

**Conduite et utilisation de machines :** pmsc-CELECOXIB peut provoquer des problèmes oculaires ou du système nerveux. Ceux-ci comprennent : fatigue, troubles du sommeil, vision trouble, tête qui tourne ou étourdissements (vertige), problèmes d'audition ou dépression. Soyez prudent lorsque vous conduisez ou effectuez des activités qui exigent votre attention. Si vous devenez somnolent, étourdi ou avez une sensation de tête légère après avoir pris le pmsc-CELECOXIB, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines.

**Fertilité chez les femmes :** pmsc-CELECOXIB peut affecter votre fertilité. Cela signifie qu'il peut être difficile pour vous de concevoir un enfant. Si vous avez des difficultés à concevoir un enfant, vous devrez peut-être arrêter de prendre pmsc-CELECOXIB. Si vous avez des questions à ce sujet, parlez-en à votre professionnel de la santé.

**Adultes (65 ans ou plus) :** Des effets indésirables comme des problèmes gastro-intestinaux peuvent se produire plus souvent. Votre professionnel de la santé peut vous demander de commencer par une dose plus faible de pmsc-CELECOXIB. Ils surveilleront votre santé pendant et après le traitement.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.**

**Les médicaments suivants peuvent interagir avec pmsc-CELECOXIB :**

- Acide acétylsalicylique (ASA) ou autres AINS, utilisés pour traiter la douleur, la fièvre et l'inflammation, comme :
    - célécoxib, diclofénac, ibuprofène, naproxène
- Antiacides, utilisés pour traiter les symptômes d'un excès d'acide gastrique
- Oméprazole, utilisé pour traiter les problèmes d'estomac

- Médicaments utilisés pour traiter la dépression (antidépresseurs) comme le citalopram, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline et le lithium
- Médicaments utilisés pour traiter la pression artérielle élevée comme l'énalapril, le ramipril, le candesartan, l'irbesartan, le propranolol, le lisinopril, le métoprolol
- Médicaments utilisés comme anticoagulants ou pour prévenir les caillots sanguins comme la warfarine, l'AAS, le clopidogrel
- Médicaments utilisés pour abaisser le niveau excédentaire de liquide (diurétiques), comme le furosémide ou l'hydrochlorothiazide
- Médicaments utilisés pour traiter le diabète, comme les sulfonylurées ou d'autres hypoglycémiques oraux
- Médicaments utilisés pour réduire le risque de rejet d'organe, comme le tacrolimus et la cyclosporine
- Corticostéroïdes (y compris les glucocorticoïdes tels que la prednisone), utilisés comme anti-inflammatoires.
- Digoxine, utilisée pour traiter les troubles cardiaques
- Médicaments utilisés pour traiter différents cancers, comme le méthotrexate
- Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (antibiotiques) comme les sulfonamides
- Contraception orale, utilisée pour prévenir la grossesse
- Dextrométhorphane, présent dans certains médicaments contre la toux
- Fluconazole, utilisé pour traiter les infections fongiques
- Alcool

**Comment prendre pmsc-CELECOXIB:**

- Prenez pmsc-CELECOXIB exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Il doit vous recommander la dose la plus faible possible pour votre traitement et la durée la plus courte possible.
- pmsc-CELECOXIB peut être pris avec ou sans nourriture.
- **Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez PAS à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les symptômes de leur maladie sont similaires aux vôtres.**
- Si vous devez prendre du pmsc-CELECOXIB pendant plus de 7 jours, consultez régulièrement votre professionnel de la santé. Il vérifiera si pmsc-CELECOXIB est efficace pour vous et s'il provoque des effets indésirables.

**Dose habituelle :**

**Adultes âgés de 18 ans et plus :**

- Votre professionnel de la santé décidera de la meilleure posologie pour vous en fonction de votre état.
- Votre professionnel de la santé peut diminuer votre dose, arrêter votre traitement pendant un certain temps ou vous recommander d'arrêter complètement le traitement. Cela peut se produire si vous :
  - présentez des effets indésirables graves, ou
  - votre maladie s'aggrave.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous avez pris ou une personne dont vous vous occupez a pris trop de pmsc-CELECOXIB, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en cas d'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez une dose de pmsc-CELECOXIB, prenez la dose dès que vous vous en souvenez. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas une dose double pour compenser la dose oubliée.

**Quels sont les effets indésirables éventuels lors de l'utilisation de pmsc-CELECOXIB ?**

Ceux-ci ne sont pas tous les effets indésirables éventuels que vous pourriez avoir lors de la prise de pmsc-CELECOXIB. Si pendant votre traitement vous ressentez des effets indésirables qui ne sont pas énumérés ici, faites-en part à votre professionnel de la santé.

- Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, maux d'estomac/douleurs abdominales, brûlures d'estomac, indigestion, ballonnement
- Mal de tête, étourdissement, sensation de tête légère
- Sensation de brûlure/picotement/engourdissement
- Confusion, difficulté à se concentrer ou à penser, perte de mémoire à court terme, nervosité
- Ecchymoses
- Éruption cutanée
- Trouble du goût, soif, sécheresse buccale
- Douleurs musculaires
- Plaies buccales

- Perte de cheveux
- Transpiration accrue
- Problèmes avec vos règles (femmes)

| Effets indésirables graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|---|---|
| **Symptôme / effet** | **Communiquez avec votre professionnel de la santé** | | **Arrêtez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale** |
| | **Seulement si grave** | **Dans tous les cas** | |
| **FRÉQUENT** | | | |
| **Problèmes gastro-intestinaux (GI)** (saignement, obstruction, trous, ulcères ou inflammation dans votre tube digestif) : sang dans les vomissements, selles noires, goudronneuses ou sanglantes, étourdissements, douleurs d'estomac, ballonnements, perte d'appétit, perte de poids, nausées, vomissements, constipation ou diarrhée, frissons ou fièvre | | ✓ | |
| **Hypertension** (pression artérielle élevée) : fatigue, étourdissement ou évanouissement, douleur thoracique | ✓ | | |
| **PEU FRÉQUENT** | | | |
| **Anaphylaxie/hypersensibilité** (réaction allergique grave) : respiration sifflante et douleur ou oppression thoracique soudaines ; ou gonflement des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, gonflement ou réaction/choc anaphylactique | | | ✓ |
| **Méningite aseptique** (inflammation de la paroi protectrice du cerveau qui n'est pas causée par une infection) : Maux de tête, raideur de la nuque, nausées et vomissements, fièvre ou troubles de la conscience | | ✓ | |

| Effets indésirables graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|---|---|
| **Symptôme / effet** | **Communiquez avec votre professionnel de la santé** | | **Arrêtez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale** |
| | **Seulement si grave** | **Dans tous les cas** | |
| **Problèmes sanguins** (faible nombre de globules blancs et/ou rouges ou de plaquettes) : sensation de fatigue ou de faiblesse, peau pâle, ecchymoses ou saignement plus long que d'habitude si vous vous blessez, fièvre, frissons | | ✓ | |
| **Insuffisance cardiaque congestive** (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, gonflement des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention d'eau, manque d'appétit, nausées, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, capacité réduite à faire de l'exercice | | | ✓ |
| **Cystite** (infection de la vessie) : besoin accru d'uriner, douleur dans le bassin ou le bas du dos, miction fréquente la nuit, urine trouble pouvant contenir du sang, brûlure ou douleur lors de la miction | | ✓ | |
| **Depression** (humeur triste qui ne disparaît pas) : difficultés à dormir ou sommeil excessif, changements dans l'appétit ou le poids, baisse de la libido et pensées de mort ou de suicide | | ✓ | |
| **Problèmes / troubles rénaux (y compris insuffisance rénale) :** nausées, vomissements, fièvre, gonflement des extrémités, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, augmentation ou diminution du débit urinaire, sang dans l'urine, éruption cutanée, prise de poids (due à la rétention de liquide), perte d'appétit, | | ✓ | |

| Effets indésirables graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|---|---|
| **Symptôme / effet** | **Communiquez avec votre professionnel de la santé** | | **Arrêtez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale** |
| | **Seulement si grave** | **Dans tous les cas** | |
| changements dans l'état mental (somnolence, confusion, coma) | | | |
| **Problèmes hépatiques (y compris hépatite, insuffisance hépatique, cholestase) :** jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou gonflement à la partie supérieure droite de l'estomac, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle | | ✓ | |
| **Problèmes pulmonaires, asthme :** essoufflement accru, respiration sifflante, difficulté à respirer, toux et oppression thoracique, rythme cardiaque irrégulier | | | ✓ |
| **Infarctus du myocarde** (crise cardiaque) : pression ou douleur oppressante entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou la partie supérieure de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation de faiblesse et possibilité d'un rythme cardiaque irrégulier | | | ✓ |
| **AVC** (hémorragie ou caillot sanguin dans le cerveau) : engourdissement soudain, faiblesse ou picotement du visage, du bras ou de la jambe, en particulier d'un côté du corps, mal de tête soudain, vision trouble, difficulté à avaler, difficulté à parler, léthargie, étourdissement, évanouissement, vomissements, difficulté à comprendre, difficulté à marcher, ou perte de l'équilibre | | | ✓ |
| **Acouphènes** (problèmes d'audition) : y compris sonneries, bourdonnements, | | ✓ | |

| Effets indésirables graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|---|---|
| **Symptôme / effet** | **Communiquez avec votre professionnel de la santé** | | **Arrêtez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale** |
| | **Seulement si grave** | **Dans tous les cas** | |
| cliquetis ou sifflements dans les oreilles, perte d'audition | | | |
| **Vertige** (une sensation d'étourdissements graves, de tête légère) | | ✓ | |
| **RARE** | | | |
| **Réactions cutanées graves :** fièvre, éruption cutanée grave, gonflement des ganglions lymphatiques, sensation d'avoir la grippe, cloques et peau qui pèle pouvant commencer dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et s'étendre à d'autres parties du corps, gonflements du visage et/ou des jambes, peau ou yeux jaunes, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne au niveau de la poitrine, sensation de soif, miction moins fréquente, quantité d'urine plus faible ou urine foncée, peau rouge ou sèche qui démange, taches violettes ou rouges sur la peau | | | ✓ |

Si vous avez un symptôme gênant ou un effet indésirable qui n'est pas indiqué dans cette liste ou qui devient suffisamment grave pour interférer avec vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

**Déclaration des effets indésirables**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- Visitez la page Web sur la Déclaration des Effets Indésirables (https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par fax ; ou
- appelant gratuitement le 1-866-234-2345 .

*REMARQUE : Contactez votre professionnel de santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de prendre en charge vos effets indésirables. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.*

**Conservation :**

Conserver à une température ambiante entre 15 et 30°C.

Ne PAS garder les médicaments périmés ou ceux dont vous n'avez plus besoin. Tout médicament périmé ou inutilisé doit être rapporté à votre pharmacien.

Garder hors de la portée des enfants.

**Si vous voulez plus d'informations au sujet de pmsc-CELECOXIB :**

- Parlez avec votre professionnel de la santé
- Trouver la monographie complète du produit qui est préparée à l'intention des professionnels de soins de santé et qui inclut cette Notice de Renseignements Destinés aux Patients en visitant le site web de Santé Canada : (https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html), le site web du fabricant www.pharmascience.com ou en téléphonant au 1-888-550-6060.

Cette notice a été préparée par Pharmascience inc.

**Dernière révision:** 23 avril 2024