

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrAPO-CELECOXIB

Capsules de célecoxib

dosées à 100 et à 200 mg

**Anti-inflammatoires et antirhumatismaux non
stéroïdiens**

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9

DATE DE RÉVISION :
06 mars 2018

Numéro de contrôle : 213397

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMIAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	25
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	28
SURDOSAGE	30
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	30
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE	33
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	33
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	34
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	34
ESSAIS CLINIQUES	35
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	44
TOXICOLOGIE	46
RÉFÉRENCES.....	50
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	54

Pr APO-CELECOXIB

Capsules de célecoxib

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules dosées à 100 et à 200 mg	crospovidone, laurylsulfate de sodium, polyvidone et stéarate de magnésium . L'enveloppe de la capsule est constituée de gélatine et renferme du dioxyde de titane et des colorants alimentaires (laque d'aluminium FD&C bleue n° 2 pour la capsule à 100 mg et oxyde de fer jaune pour la capsule à 200 mg).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-CELECOXIB est indiqué pour soulager les symptômes associés à :

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

APO-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.

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

Chez les patients présentant une vulnérabilité accrue aux effets indésirables cardiovasculaires et/ou digestifs, d'autres stratégies de prise en charge QUI EXCLUENT l'utilisation des

anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) devraient être envisagées en première intention (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

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

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

Personnes âgées (> 65 ans) :

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

Enfants (< 18 ans) :

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

CONTRE-INDICATIONS

APO-CELECOXIB (célecoxib) est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- le contexte périopératoire d'un pontage aortocoronarien. Bien qu'APO-CELECOXIB N'AIT PAS FAIT l'objet d'études chez des patients ayant subi une telle intervention, l'emploi d'un autre AINS du groupe des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 étudié dans ce contexte s'est traduit par une augmentation de la fréquence de complications cardiovasculaires ou thromboemboliques, d'infections profondes de la plaie chirurgicale et de complications touchant la plaie sternale (voir **ESSAIS CLINIQUES, Innocuité cardiovasculaire**);
- le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (prolongation de l'accouchement);
- les femmes qui allaitent en raison du risque d'effets indésirables graves auquel le nourrisson est exposé;
- la présence d'une insuffisance cardiaque grave non maîtrisée;
- des antécédents d'hypersensibilité au célecoxib ou à l'un des excipients du produit;
- des antécédents de réactions de type allergique aux sulfamides;
- des antécédents de crise d'asthme, d'urticaire ou de réactions de type allergique après la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre anti-inflammatoire non stéroïdien (c.-à-d. la survenue d'un syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS – rhinosinusite, urticaire ou œdème angioneurotique, polypose nasale, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez des sujets qui présentaient les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus. Les personnes correspondant à ce profil sont exposées à un risque de réaction grave même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction indésirable. On doit aussi tenir compte du risque de réaction croisée entre différents AINS (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité, Réactions anaphylactoïdes**);

- la présence d'un ulcère gastrique, 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale**).
- une hyperkaliémie avérée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydro-électrolytique**);
- les personnes de moins de 18 ans, l'innocuité et l'efficacité d'APO-CELECOXIB n'ayant pas été établies dans ce groupe d'âge.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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

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

Le risque d'accidents thrombotiques cardiovasculaires pourrait augmenter en début de traitement et s'intensifier avec la poursuite du traitement. Les patients atteints de maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaire et ceux qui prennent le médicament pendant plus de 18 mois peuvent être exposés à un risque accru (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire**). Pour réduire au minimum le risque de manifestation cardiovasculaire indésirable, on recommande de prescrire la dose efficace la plus faible pour la période de traitement la plus courte possible. Chez les patients qui présentent un risque élevé de manifestation cardiovasculaire indésirable, d'autres stratégies de prise en charge QUI EXCLUENT les AINS, en particulier le célecoxib, le diclofénac et l'ibuprofène, doivent être envisagées en première intention.

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

Comme les autres AINS, APO-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 (voir également **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Fonction rénale, Équilibre hydro-électrolytique).

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

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

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

Généralités

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

APO-CELECOXIB N'EST PAS RECOMMANDÉ en association avec d'autres AINS, à l'exception de l'AAS à faible dose en prophylaxie cardiovasculaire, en raison de l'absence d'effet synergique bénéfique démontré résultant d'une telle association et du risque additionnel de manifestations indésirables que celle-ci comporte (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, L'acide acétylsalicylique [AAS] et les autres AINS**).

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir la **PARTIE II – RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**, sous **TOXICOLOGIE**, Cancérogenèse et Pouvoir mutagène.

Système cardiovasculaire

APO-CELECOXIB est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). APO-CELECOXIB, particulièrement à des doses supérieures à 200 mg/jour, est associée à une fréquence accrue de manifestations cardiovasculaires indésirables (comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou des accidents thrombotiques) qui peuvent être mortelles) comparable à celui observé avec l'emploi de fortes doses de diclofénac (≥ 150 mg/jour) ou

d'ibuprofène (≥ 2400 mg/jour). Certaines études d'observation ont révélé que le risque d'accidents thrombotiques cardiovasculaires commençait à augmenter dès les premières semaines de traitement. Ce risque augmentait avec la durée du traitement par un AINS.

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

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

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit APO-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 aigu du myocarde, antécédents d'infarctus du myocarde et/ou angine;
- accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire et/ou cécité monulaire transitoire.

L'emploi d'un AINS tel qu'APO-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 APO-CELECOXIB si celui-ci entraîne l'apparition ou l'aggravation d'une hypertension.

Comme les autres AINS, APO-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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydro-électrolytique).

Chez les patients qui présentent un risque élevé de manifestation indésirable cardiovasculaire, d'autres stratégies de prise en charge QUI EXCLUENT l'utilisation des AINS en particulier le

célécoxib, le diclofénac et l'ibuprofène, devraient être envisagées en première intention. **Pour réduire au minimum le risque potentiel de manifestation cardiovasculaire indésirable, on recommande de prescrire la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible.**

Parmi 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 célecoxib et était décelable aux doses égales ou supérieures à 200 mg, 2 f.p.j.

Fonction endocrinienne et métabolisme

Corticostéroïdes : APO-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 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Glucocorticoïdes**).

Appareil digestif

Il existe un risque continu de manifestations toxiques digestives graves (parfois mortelles), comme des ulcérations, de l'inflammation, des perforations, des obstructions et des hémorragies gastroduodénales annoncées ou non par des symptômes avant-coureurs, chez les patients traités par des AINS, y compris APO-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 APO-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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées**).

On recommande d'informer les patients des signes et des symptômes d'une réaction toxique digestive grave et de leur indiquer de cesser de prendre APO-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 APO-CELECOXIB à des patients qui ont des antécédents d'ulcère gastroduodenal ou d'hémorragies digestives. Les études ont en effet montré que, s'ils prennent des AINS, ces patients sont exposés à un risque d'hémorragie digestive plus de 10 fois supérieur à celui des patients qui n'ont ni l'un ni l'autre de ces facteurs de risque. Parmi les

autres facteurs de risque d'ulcération et d'hémorragie digestives, mentionnons également une infection à *Helicobacter pylori*, le vieillissement, un traitement prolongé par un AINS, une consommation excessive d'alcool, le tabagisme, un mauvais état de santé général et l'emploi concomitant d'un médicament appartenant à l'une des classes suivantes :

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

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

Au cours des essais cliniques, l'administration de célecoxib a été accompagnée d'une faible fréquence d'ulcération gastroduodénale et d'effets indésirables graves sur le tube digestif (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables liés au médicament 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 ulcérées entre les patients qui avaient reçu du célecoxib 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 ulcérées et des ulcères symptomatiques était plus faible chez les patients du groupe célecoxib que chez les patients du groupe ibuprofène ne prenant pas d'AAS. Au cours des essais de comparaison avec un agent actif, on a obtenu avec toutes les doses de célecoxib un taux d'ulcération gastroduodénale vérifiée par endoscopie inférieur à celui de l'AINS comparé. En ce qui a trait aux essais comparatifs avec placebo, les taux obtenus étaient similaires (sous **ESSAIS CLINIQUES, Études endoscopiques**).

Appareil génito-urinaire

Certains AINS peuvent causer des signes ou des symptômes urinaires persistants (douleur vésicale, dysurie, pollakiurie), une hématurie ou une cystite. Ces symptômes peuvent se manifester à tout moment du traitement. Si de tels symptômes se manifestent et ne s'expliquent pas autrement, on doit interrompre le traitement par APO-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 APO-CELECOXIB.

À la posologie recommandée, APO-CELECOXIB n'altère généralement pas la numération plaquettaire, le temps de prothrombine ou temps de Quick (TQ), le temps de céphaline, ni l'agrégation plaquettaire (voir **ESSAIS CLINIQUES, Études spéciales, Fonction plaquettaire**).

Anticoagulants : L'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragie et commande la prudence. L'administration concomitante d'APO-CELECOXIB et

d'anticoagulants exige une surveillance étroite du Rapport international normalisé (RIN) et de l'effet anticoagulant (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

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

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

Effets antiplaquettaires : Les AINS inhibent l'agrégation des plaquettes et il a été démontré qu'ils prolongent la durée du temps de saignement chez certains patients. Contrairement à l'acide acétylsalicylique (AAS), leur effet sur la fonction plaquettaire est réversible; cet effet est aussi quantitativement moins important ou de moindre durée. À la posologie recommandée, le célecoxib ne semble pas inhiber l'agrégation des plaquettes (voir **ESSAIS CLINIQUES, Études spéciales, Fonction plaquettaire**).

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

La prise concomitante d'APO-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 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'hémoglobulinémie et l'hématocrite des patients qui suivent un traitement de longue durée par un AINS, y compris 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 célecoxib et de 0,5 % avec le placebo. Des hémorragies graves susceptibles d'entraîner la mort ont été signalées chez des patients, surtout des personnes âgées, qui recevaient du célecoxib en concomitance avec de la warfarine ou un agent semblable (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Des augmentations à la limite de la normale peuvent se produire dans les résultats d'une ou de plusieurs épreuves de la fonction hépatique (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines) chez 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 célecoxib, la fréquence des hausses à la limite de la normale dans les résultats des épreuves hépatiques s'est située à 6 % dans le cas d'APO-CELECOXIB et à 5 % dans le cas du placebo. Environ 0,2 % des patients traités par le célecoxib 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 APO-CELECOXIB. On a rapporté des réactions hépatiques graves associées au célecoxib, 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 APO-CELECOXIB si les anomalies des résultats des épreuves hépatiques persistent ou s'aggravent, si des signes et des symptômes évocateurs d'une hépatopathie (p. ex., ictère) se déclarent, ou encore, en cas de manifestations générales (p. ex., éosinophilie associée à une éruption cutanée, etc.) (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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

Réactions d'hypersensibilité

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

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

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

Réaction croisée : Les patients allergiques à un anti-inflammatoire non stéroïdien peuvent l'être également à n'importe quel autre.

Graves réactions cutanées : Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau**.

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

Infection

Comme les autres AINS, APO-CELECOXIB peut masquer les signes et les symptômes d'une infection sous-jacente.

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

Fonction neurologique

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

Ophthalmologie

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 APO-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 APO-CELECOXIB doivent subir des examens périodiques de la vue.

Considérations dans le contexte périopératoire

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

Psychiatrie

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

Fonction rénale

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

Une insuffisance rénale liée aux AINS peut survenir chez les patients qui présentent des états précurseurs d'une affection rénale menant à une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin. Dans ces situations, les prostaglandines rénales contribuent au maintien de l'irrigation rénale et 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 ($DFG < 60 \text{ ml/min ou } 1 \text{ ml/s}$), 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 célecoxib se sont révélés similaires à ceux produits par les AINS qui lui étaient comparés (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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

Néphropathie grave : On ne dispose d'aucune donnée tirée d'essais cliniques comparatifs concernant l'usage d'APO-CELECOXIB chez des patients atteints d'une néphropathie grave. Après la commercialisation d'APO-CELECOXIB, 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 APO-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 **CONTRE- INDICATIONS**).

Équilibre hydro-électrolytique : L'utilisation des AINS tels qu'APO-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 APO-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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire**).

Le traitement par des AINS, y compris APO-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 **CONTRE-INDICATIONS**).

Au cours des essais cliniques, on a signalé de la rétention hydrique chez 2,1 % des patients traités par le célecoxib (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables liés au médicament 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 célecoxib, 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 **EFFETS**

INDÉSIRABLES, Effets indésirables liés au médicament survenus au cours des essais cliniques).

Appareil respiratoire

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

Fonction sexuelle et reproductive

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

Peau

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

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

Populations particulières

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

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

précédait la diminution du volume de liquide amniotique. Il faut surveiller attentivement le volume de liquide amniotique des femmes enceintes qui reçoivent APO-CELECOXIB.

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

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

Femmes qui allaitent : Voir **CONTRE-INDICATIONS**.

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

Personnes âgées (> 65 ans) : Les patients de plus de 65 ans (groupe d'âge auquel correspondent les expressions *personnes âgées*, *patients âgés* ou *sujets âgés* utilisées dans le présent document) et les patients fragiles ou affaiblis sont plus susceptibles de présenter divers effets indésirables causés par les AINS. La fréquence de ces effets indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les ulcères et les hémorragies. La plupart des manifestations gastro-intestinales mortelles surviennent au sein de cette population. Les patients âgés sont en outre plus vulnérables aux lésions du bas œsophage, y compris les ulcères et les hémorragies. Chez ces patients, on devrait amorcer le traitement à une dose plus faible que la dose habituellement recommandée et ajuster la posologie au besoin, tout en exerçant une surveillance attentive du patient.

La population âgée a fait l'objet d'études sur le célecoxib. Sur l'ensemble des patients traités par le célecoxib 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 **EFFETS INDÉSIRABLES**). Même si on a noté une tendance plus élevée aux réactions indésirables chez les personnes âgées, on n'a constaté aucune différence importante en matière d'innocuité ou d'efficacité entre ces sujets et les plus jeunes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Appareil digestif** et **EFFETS INDÉSIRABLES**, **Aperçu des effets indésirables du médicament**).

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

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

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

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

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Parmi les patients traités par le célecoxib 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 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 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 célecoxib. Sur l'ensemble des patients traités par du célecoxib 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.

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

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un medicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

On trouvera au tableau 1 tous les effets indésirables, sans présumer de leur lien de causalité, survenus à une fréquence $\geq 2\%$ chez les patients traités par du célecoxib pour de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde, dans le cadre des 12 essais comparant le célecoxib 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 célecoxib 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 = 1 864)	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)
Appareil digestif					
Douleur abdominale	4,1 %	2,8 %	7,7 %	9,0 %	9,0 %
Diarrhée	5,6 %	3,8 %	5,3 %	9,3 %	5,8 %
Dyspepsie	8,8 %	6,2 %	12,2 %	10,9 %	12,8 %
Flatulences	2,2 %	1,0 %	3,6 %	4,1 %	3,5 %
Nausées	3,5 %	4,2 %	6,0 %	3,4 %	6,7 %
Troubles généraux					
Dorsalgie	2,8 %	3,6 %	2,2 %	2,6 %	0,9 %
Œdème périphérique	2,1 %	1,1 %	2,1 %	1,0 %	3,5 %
Blessure accidentelle	2,9 %	2,3 %	3,0 %	2,6 %	3,2 %
Systèmes nerveux central et périphérique					
Étourdissements	2,0 %	1,7 %	2,6 %	1,3 %	2,3 %
Céphalées	15,8 %	20,2 %	14,5 %	15,5 %	15,4 %
Psychiatrie					
Insomnie	2,3 %	2,3 %	2,9 %	1,3 %	1,4 %
Appareil respiratoire					
Pharyngite	2,3 %	1,1 %	1,7 %	1,6 %	2,6 %
Rhinite	2,0 %	1,3 %	2,4 %	2,3 %	0,6 %
Sinusite	5,0 %	4,3 %	4,0 %	5,4 %	5,8 %
Infection des voies resp. sup.	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 célecoxib 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 célecoxib 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 célecoxib (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 célecoxib 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 célecoxib 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 ulcérées (perforation, obstruction et hémorragie) entre les patients du groupe célecoxib (400 mg, 2 f.p.j.) et ceux des groupes de comparaison (voir **ESSAIS CLINIQUES, Études spéciales**). Des différences

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

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

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

	Célécoxib 400 mg, 2 f.p.j. (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 patients			
Tous les abandons	22,4	26,5*	23,0
Abandons en raison de symptômes gastro-intestinaux	12,2	16,6*	13,4
Effets indésirables graves	6,8	5,6	6,0
Infarctus du myocarde (mortel et non mortel)	0,5	0,2	0,5
Thrombose veineuse profonde	0,2	0,3	0,0
Insuffisance cardiaque	0,2	0,1	0,5
Angine de poitrine instable	0,2	0,2	0,0
Trouble vasculaire cérébral	0,1	0,3	0,3
Patients ne prenant pas d'AAS	(n = 3 105)	(n = 1 551)	(n = 1 573)
Tous les abandons	21,2	25,4*	22,5
Abandons en raison de symptômes gastro-intestinaux	11,5	15,4*	13,2
Effets indésirables graves	5,0	4,2	4,3
Infarctus du myocarde (mortel et non mortel)	0,2	0,1	0,1
Thrombose veineuse profonde	0,2	0,2	0,0
Insuffisance cardiaque	0,1	< 0,1	0,3
Angine de poitrine instable	< 0,1	0,0	0,0
Trouble vasculaire cérébral	< 0,1	0,3	0,1

* p < 0,05 vs le célecoxib

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

Célécoxib (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, ténèseme, 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, alopecie, dermatite, éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse, hausse de la sudation, prurit, réaction phototoxique, sécheresse de la peau, troubles unguéraux et urticaire
Réaction au point	cellulite, eczéma de contact, nodules cutanés et réaction au point

d'application :	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 signalés durant les essais sur la spondylarthrite ankylosante

En tout, 896 patients ont été traités par du célecoxib durant des essais comparatifs contre placebo et agents actifs sur la spondylarthrite ankylosante d'une durée maximale de 12 semaines. Le célecoxib 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 signalés durant les essais sur l'analgésie et la dysménorrhée

Environ 1 700 patients ont été traités par du célecoxib 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 célecoxib 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 célecoxib 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 célecoxib.

Appareil cardiovasculaire :	accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, fibrillation ventriculaire, gangrène périphérique, insuffisance cardiaque congestive, syncope et thrombophlébite
Appareil digestif :	cholélithiasie, 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, ictere et insuffisance hépatique

Métabolisme : hypoglycémie

Système nerveux : ataxie

Appareil rénal : insuffisance rénale aiguë

D'ordre général : mort subite et septicémie

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

Deux essais ont été menés chez des patients atteints de polypose adénomateuse sporadique traités par du célecoxib : 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 célecoxib 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.

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

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

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

2 f.p.j. = deux fois par jour; 1 f.p.j. = une fois par jour; n = nombre de sujets traités;

CV = cardiovasculaire; IM = infarctus du myocarde; APTC = *Antiplatelet Trialists' Collaboration*; AVC = accident vasculaire cérébral.

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

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

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

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

Anomalies des données biologiques et hématologiques

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

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Sont énumérées ci-après d'autres manifestations défavorables graves associées au célecoxib de façon temporelle qui ont été signalées dans le monde depuis sa mise sur le marché. Comme ces manifestations sont déclarées spontanément au sein d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence avec certitude ou d'établir clairement un lien de causalité avec le célecoxib.

Système hématopoïétique et lymphatique :	agranulocytose, aplasie médullaire, leucopénie* et pancytopenie Des cas d'hémorragie grave (parfois fatale) ont été signalés, surtout chez des patients âgés, associés à une prolongation du temps de Quick chez des patients traités par celecoxib et la warfarine ou des médicaments similaires en concomitance (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
Système immunitaire :	choc anaphylactique et réactions allergiques graves
Psychiatrie :	confusion* et hallucinations
Système nerveux :	aggravation de l'épilepsie, agueusie, anosmie et méningite aseptique
Organes de l'audition et de l'équilibre :	baisse de l'acuité auditive
Yeux :	conjonctivite
Cœur :	infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque et insuffisance cardiaque congestive, arythmie** et syncope**, manifestations thrombotiques artérielles
Vaisseaux sanguins :	vasculite, hémorragie cérébrale, embolie pulmonaire (parfois mortelle) et bouffées vasomotrices**

Poumons, thorax et médiastin :	Bronchospasme, pneumonite
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 ictere
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 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction sexuelle et reproductive), réduction du volume de liquide amniotique, réduction de la production d'urine par le foetus
Appareil locomoteur et tissus conjonctifs :	myosite
Reins et appareil urinaire :	insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, glomérulonéphrite aiguë, néphrose lipoïdique et hyponatrémie
Troubles généraux et réactions au point d'administration :	douleur thoracique
Effets indésirables graves de nature cardiovasculaire :	Les résultats de méta-analyses et de données pharmacoépidémiologiques indiquent que l'emploi de celecoxib, particulièrement à des doses supérieures à 200 mg/jour, est associé à un risque accru de manifestations thrombotiques artérielles (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes).

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

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

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

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

Interactions médicament-médicament

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

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

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

Comme c'est le cas pour les autres AINS, l'administration concomitante d'AAS et de célecoxib entraîne une augmentation du taux d'ulcération et d'autres complications gastro-intestinales, comparativement au traitement par le célecoxib seul (voir **ESSAIS CLINIQUES, Études spéciales**). Durant l'étude portant sur les résultats à long terme (où des doses quatre et deux fois supérieures

aux doses recommandées ont été administrées pour l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde, respectivement), on n'a observé aucune différence statistiquement significative en ce qui concerne la fréquence des complications ulcérées entre les patients du groupe célecoxib et ceux des groupes de comparaison, lorsqu'il y avait prise concomitante d'AAS. La prise concomitante d'AAS à faibles doses a multiplié par quatre le taux de complications ulcérées. Cette fréquence s'élevait à 1,02 % chez les patients prenant du célecoxib et de l'AAS.

Les antiacides : L'administration concomitante de célecoxib et d'antiacides renfermant de l'aluminium ou du magnésium diminue la C_{max} du célecoxib de 37 % et son ASC de 10 %.

Les paramètres pharmacocinétiques tels que l'ASC et la Cmax du célecoxib et de l'oméprazole se sont avérés comparables à l'état d'équilibre, que les médicaments aient été administrés seuls ou ensemble à des volontaires en bonne santé (n = 36).

On a toutefois noté une plus grande fréquence d'effets indésirables d'ordre gastro-intestinal ou cutané comme la diarrhée, la douleur abdominale, le prurit et l'éruption cutanée chez les sujets qui ont reçu les deux médicaments.

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

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

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

Le lisinopril : Au cours d'une étude clinique de 28 jours réalisée auprès de patients dont l'hypertension de stade I ou de stade II était maîtrisée par le lisinopril, l'administration de 200 mg de célecoxib 2 f.p.j. n'a pas entraîné d'élévation d'importance clinique, par rapport au placebo, de la moyenne quotidienne de la tension artérielle systolique ou diastolique, déterminée par mesures ambulatoires durant 24 heures. Parmi les patients traités par le célecoxib, on a considéré que 48 % ne répondaient pas au lisinopril à la dernière visite en clinique (critère utilisé : tension diastolique

> 90 mmHg ou accrue de > 10 % par rapport à la valeur initiale, le tout déterminé au moyen d'un sphygmomanomètre), comparativement à 27 % des patients sous placebo; cette différence était statistiquement significative.

Les antiplaquettaires : L'association d'un antiplaquettaire avec un AINS comporte un risque accru d'hémorragie lié à l'inhibition de la fonction plaquettaire. À la posologie recommandée, le célecoxib n'altère généralement pas la numération plaquettaire, le temps de prothrombine ni le temps de céphaline, et il ne semble pas inhiber non plus l'agrégation plaquettaire (voir **ESSAIS CLINIQUES, Études spéciales, Fonction plaquettaire et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Effets antiplaquettaires**).

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

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

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

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

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

Le fluconazole : L'administration concomitante de fluconazole à la dose de 200 mg par jour a doublé la concentration plasmatique du célecoxib. Cette hausse est imputable à l'inhibition par le fluconazole de la biotransformation du célecoxib par l'enzyme 2C9 du cytochrome P450 (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Biotransformation**). Chez les patients traités par le fluconazole, on doit donc amorcer le traitement par célecoxib avec la moitié de la plus faible dose recommandée, et la dose maximale recommandée est de 100 mg par jour.

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

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

Le kéroconazole : Le célecoxib n'a pas eu d'effet notable sur la pharmacocinétique du kéroconazole.

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

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

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

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

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Maladie cardiovasculaire ou facteurs de risque cardiovasculaire : Il ne faut PAS instaurer de traitement par CELECOXIB, en particulier à des doses supérieures à 200 mg/jour, en présence d'une maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque [classes II à IV de la NYHA], cardiopathie ischémique) ou d'une maladie vasculaire cérébrale préexistante, ou de facteurs de risque de maladie

cardiovasculaire (p. ex., hypertension, hyperlipidémie, diabète et tabagisme) (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes**).

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

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

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

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

Posologie recommandée et ajustement posologique – Chez l'adulte de 18 ans ou plus
APO-CELECOXIB ne doit être utilisé qu'à la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible (**voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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

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

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

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

Administration

APO-CELECOXIB peut être pris avec ou sans aliments.

Dose oubliée

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

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

Aucun cas de surdosage n'a été signalé avec le célecoxib durant les essais cliniques. Chez 12 patients, l'administration de doses allant jusqu'à 2 400 mg/jour pendant une période pouvant atteindre 10 jours n'a entraîné aucune toxicité grave.

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

thérapeutiques (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**), le célecoxib inhibe la COX-2, mais pas la COX-1.

Pharmacocinétique

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

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

Tableau 3. Résumé de la pharmacocinétique du célecoxib après son administration en une dose unique de 200 mg à des sujets sains¹

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

¹ Sujets à jeun (n = 36; 19-52 ans)

Effets des aliments : La prise des capsules de célecoxib 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 célecoxib, ce qui se traduit par une réduction de 37 % de la C_{max} et de 10 % de l'ASC. On peut prendre les capsules APO-CELECOXIB sans tenir compte de l'heure des repas.

Distribution : Chez les sujets sains, le célecoxib 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' α_1 -glycoprotéine acide. Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre (V_{eq}/F) est d'environ 400 l, ce qui indique la distribution étendue du composé dans les tissus. Le célecoxib n'a pas d'affinité particulière pour les globules rouges.

Biotransformation : La biotransformation du célecoxib 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 célecoxib à des patients dont on soupçonne ou dont on sait par leurs antécédents qu'ils présentent une carence en CYP 2C9, puisque la clairance métabolique plus lente chez ces patients risque d'augmenter anormalement la concentration du médicament dans le plasma. Chez les métaboliseurs lents des médicaments biotransformés par la CYP 2C9, la dose maximale recommandée est de 100 mg par jour (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Carence en CYP 2C9 et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

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

Excration : Le célecoxib 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 célecoxib 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 ($t_{1/2}$). La demi-vie du célecoxib est d'environ 11 heures à la suite de la prise du médicament à jeun. La clairance plasmatique apparente (CL/F) est d'environ 500 ml/min.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées : Chez les personnes âgées (plus de 65 ans), on note une hausse de la C_{max} et de l'ASC à l'état d'équilibre respectivement de 40 et de 50 % par rapport à celles des sujets jeunes. Par ailleurs, la C_{max} et l'ASC du célecoxib 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 célecoxib 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 célecoxib 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 d'APO-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 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 célecoxib. On n'a pas étudié la pharmacocinétique du célecoxib chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

Conserver dans un endroit sûr hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Capsule APO-CELECOXIB à 100 mg : capsule en gélatine dure dont le corps et la coiffe sont blanc opaque. La capsule porte l'inscription « APO/C100 » à l'encre bleue et renferme 100 mg de célecoxib. Offerte en bouteilles de 100 et de 500 capsules.

Capsule APO-CELECOXIB à 200 mg : capsule en gélatine dure dont le corps et la coiffe sont blanc opaque. La capsule porte l'inscription « APO/C200 » à l'encre jaune et renferme 200 mg de célecoxib. Offerte en bouteilles de 100 et de 500 capsules.

En plus de l'ingrédient actif, le célecoxib, chaque capsule contient également les excipients suivants : crospovidone, laurylsulfate de sodium, polyvidone et stéarate de magnésium.

L'enveloppe de la capsule est constituée de gélatine et renferme du dioxyde de titane et des colorants alimentaires (laque d'aluminium FD&C bleue n° 2 pour la capsule à 100 mg et oxyde de fer jaune pour la capsule à 200 mg).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

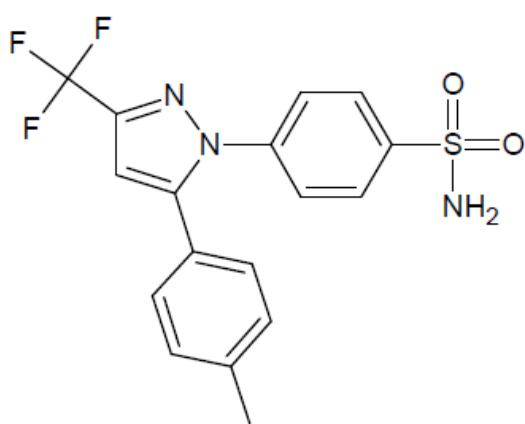
Dénomination commune : célecoxib USP

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

Formule moléculaire : C₁₇H₁₄F₃N₃O₂S

Masse moléculaire : 381,37 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : poudre blanche à jaune pâle

Solubilité : Soluble dans le méthanol, l'acétone, l'éthanol, le DMSO, l'acétate d'éthyle et le chlorure de méthylène

Constante de dissociation : pK_a = 11,1

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Étude comparative de biodisponibilité à dose unique, avec permutation double et répartition aléatoire menée chez des hommes volontaires en bonne santé et à jeun. Le tableau ci-dessous présente un résumé des résultats obtenus auprès de 20 volontaires qui ont terminé l'étude. La vitesse et le niveau d'absorption du célecoxib ont été évalués et comparés après la prise d'une dose unique par voie orale (1 capsule à 200 mg) d'APO-CELECOXIB (célecoxib) (Apotex inc.) ou de CELEBREX^{MD} (célecoxib) (Pfizer Canada inc.).

Résumé des données de l'étude comparative de biodisponibilité

Célécoxib (1 x 200 mg) Données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport entre les moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASCr (ng•h/ml)	6 902,3 8 204,3 (70)	7 371,1 8 654,1 (71)	93,6	87,7 – 100,0
ASCinf (ng•h/ml)	7 187,9 8 509,3 (69)	7 689,7 9 671,7 (68)	93,5	87,3 – 100,1
Cmax (ng/ml)	649,2 766,0 (63)	660,4 751,8 (67)	98,3	85,7 – 112,8
Tmax [€] (h)	2,67 (1,00 – 5,00)	2,33 (0,75 – 4,50)		
T _½ [§] (h)	8,73 (25)	9,84 (46)		

* Capsules APO-CELECOXIB (célecoxib) à 200 mg (Apotex inc.).
 † Capsules CELEBREX^{MD} (célecoxib) à 200 mg (Pfizer Canada inc.) achetées au Canada.
 € Valeurs de Tmax exprimées sous forme de médiane (intervalle) seulement.
 § Valeurs exprimées uniquement sous forme de moyennes arithmétiques (CV %).

Les essais cliniques à répartition aléatoire menés sur le célecoxib n'étaient PAS conçus pour déceler des différences au chapitre des effets indésirables cardiovasculaires dans le contexte d'un traitement prolongé.

Arthrose : On a évalué l'efficacité clinique du célecoxib 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 célecoxib s'est accompagnée d'une diminution marquée de l'arthralgie et de l'intensité de la maladie, de même que d'une amélioration de la capacité fonctionnelle du patient et des paramètres de qualité de vie liés à la santé. On a observé des effets cliniques notables au chapitre de l'arthralgie 24 heures à peine après la prise de la première dose de célecoxib. 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 célecoxib 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 célecoxib. 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 célecoxib.

Les patients arthrosiques suivant le traitement par le célecoxib, 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 célecoxib 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 célecoxib s'est accompagnée d'une diminution marquée de la douleur, de la sensibilité et de la tuméfaction articulaires, de l'intensité de la maladie et de la raideur matinale. L'indice ACR 20 (*American College of Rheumatology 20% Responder Index*) pour la PR a mis en évidence une amélioration au chapitre de la capacité fonctionnelle du patient et des paramètres de la qualité de vie 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 célecoxib 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 célecoxib. 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 célecoxib.

Les patients atteints de PR traités par le célecoxib 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 célecoxib 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 célecoxib 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 célecoxib s'est révélé statistiquement supérieur au placebo pour tous les paramètres d'efficacité, y compris l'intensité de la douleur globale (échelle visuelle analogique – EVA), l'évolutivité globale de la maladie (EVA) et l'atteinte fonctionnelle (indice fonctionnel de Bath). Le tableau 4 présente les résultats obtenus pour chacun des paramètres d'efficacité retenus.

Tableau 4 : Paramètres d'évaluation de l'efficacité clinique du célecoxib lors d'essai sur la spondylarthrite ankylosante						
	Placebo	Célecoxib 200 mg (dose totale quotidienne) ^b	Célecoxib 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 de la douleur globale^a						
12 ^e semaine	-9,9	-30,0*	-30,4*	--	-36,3*	--
Scores à l'indice fonctionnel de Bath lié à la spondylarthrite ankylosante (BASFI)						
Variation moyenne à la 12 ^e semaine	1,6	-8,6*	-12,5*	--	-16,1*, Ω	--
Évolutivité globale de la maladie (EVA)						
Variation moyenne à la 12 ^e semaine	-6,0	-21,5*	-22,7*	--	-27,8*, Ω	--
Analyse du taux de réponse (critères ASAS-20)						
Réponse à la 12 ^e semaine, n (%)	41 (26)	60 (44)*	86 (53)*	--	98 (62)*, Ω	--
Étude 137	n = 76	n = 80		n = 90		
Intensité de la douleur globale^a						
6 ^e semaine	-11,9	-25,7*	--	-22,5	--	--
Scores à l'indice fonctionnel de Bath lié à la spondylarthrite ankylosante (BASFI)						
Variation moyenne à la 6 ^e semaine	1,3	-11,9*	--	-6,0*	--	--
Étude 243 (FAS)	--	n = 126 (n = 151)	n = 124 (n = 147)	--	--	n = 123 (n = 154)
Intensité de la douleur globale^a						
12 ^e semaine	--	-29,1**	-31,7**	--	--	-32,7
Scores à l'indice fonctionnel de Bath lié à la spondylarthrite ankylosante (BASFI) (population en intention de traiter)						
Variation moyenne à la 12 ^e semaine	--	-0,8 ^Δ	-0,9 ^Δ	--	--	-0,9 ^Δ
Analyse du taux de réponse (critères ASAS-20)						

Tableau 4 : Paramètres d'évaluation de l'efficacité clinique du célecoxib 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
Réponse à la 12 ^e semaine, n (%)	--	69 (45,4) ^Δ	79 (53,4) ^Δ	--	--	90 (58,4) ^Δ
Etude 247	--	n = 107	n = 108	--	--	n = 115
Intensité de la douleur globale^a						
12 ^e semaine	--	-25,8**	-30,6**	--	--	-28,2
Scores à l'indice fonctionnel de Bath lié à la spondylarthrite ankylosante (BASFI)						
Variation moyenne à la 12 ^e semaine	--	-14,1 ^Δ	-16,1 ^Δ	--	--	-17,1 ^Δ
Analyse du taux de réponse (critères ASAS-20)						
Réponse à la 12 ^e semaine, n (%)	--	55 (51,4) ^Δ	65 (60,2) ^Δ	--	--	66 (57,4) ^Δ

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

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

^{**} Les écarts par rapport au diclofénac n'étaient pas statistiquement significatifs ($p > 0,50$), 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 célecoxib 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.

Analgésie : Dans des modèles de douleur aiguë consécutive à une chirurgie buccale ou orthopédique, le célecoxib a soulagé la douleur qualifiée de modérée à grave par les patients. Des doses uniques de célecoxib ont soulagé la douleur en 30 à 60 minutes. Lors d'études répétées où on a administré des doses multiples de célecoxib 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

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

Modèle de l'étude : Une étude prospective portant sur les résultats à long terme a été menée chez environ 5 800 patients atteints d'arthrose et 2 200 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les patients ont reçu 400 mg de célecoxib, 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 célecoxib et du diclofénac, et de 6 mois en ce qui concerne l'ibuprofène. Le principal paramètre évalué était la fréquence des complications ulcérées (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 ($> 2 \text{ g/dl}$) et/ou de l'hématocrite ($\geq 10 \text{ points}$). Les patients pouvaient prendre en concomitance de faibles doses d'AAS ($\leq 325 \text{ mg}$), 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 ulcérées, pour l'ensemble des patients. Les résultats pour toute la durée de l'étude sont présentés au tableau 5.

L'analyse secondaire a révélé que la fréquence des complications ulcérées et des ulcères symptomatiques était plus faible chez les patients du groupe célecoxib 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 ulcérées et d'ulcères symptomatiques ont été quatre fois plus élevés que chez les patients ne prenant pas d'AAS (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, Interaction médicament-médicament, **L'acide acétylsalicylique [AAS] et les autres AINS**).

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

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

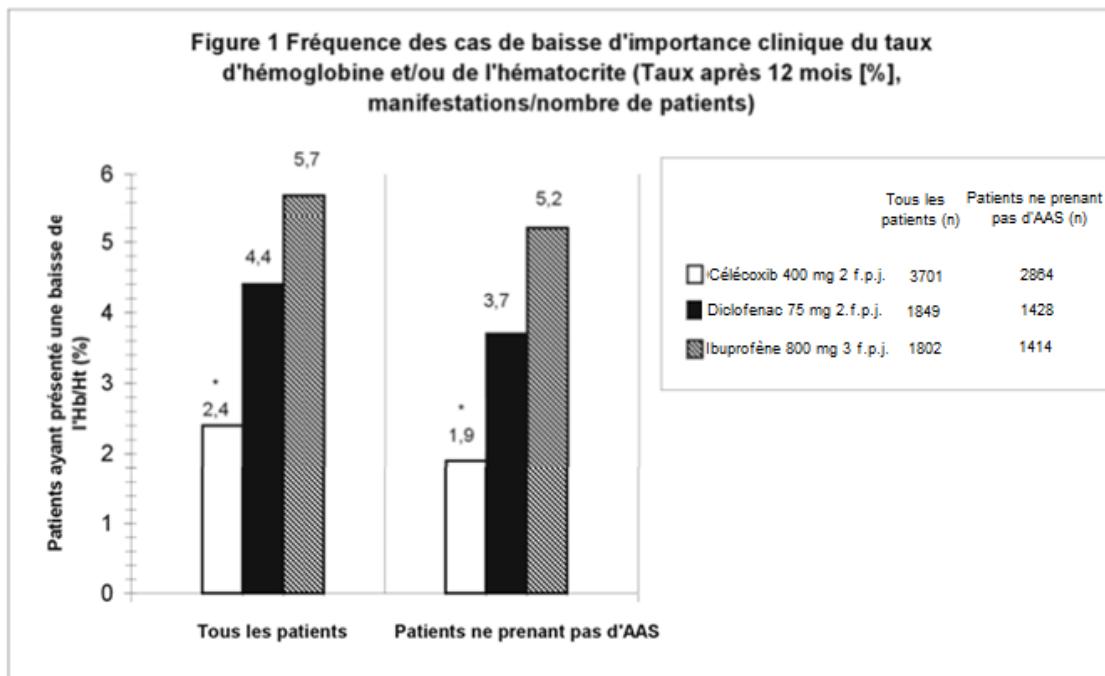
	Doses supérieures aux doses thérapeutiques (arthrose : 4 X; PR : 2 X)	Doses thérapeutiques courantes	
	Célécoxib 400 mg, 2 f.p.j	Ibuprofène 800 mg, 3 f.p.j.	Diclofénac 75 mg, 2 f.p.j.
Tous les patients (exposition)	2 320 années-patients	1 112 années-patients	1 081 années-patients
Complications ulcéreuses	0,43 (17/3 987)	0,55 (11/1 985)	0,50 (10/1 996)
Complications ulcéreuses et ulcères symptomatiques	1,05* (42/3 987)	1,76 (35/1 985)	1,30 (26/1 996)
Patients ne prenant pas d'AAS (exposition)	1 803 années-patients	874 années-patients	841 années-patients
Complications ulcéreuses	0,26† (8/3 105)	0,64 (10/1 573)	0,26 (4/1 551)
Complications ulcéreuses et ulcères symptomatiques	0,68‡ (21/3 105)	1,72 (27/1 573)	0,64 (10/1 551)
Patients prenant de l'AAS (exposition)	517 années-patients	248 années-patients	240 années-patients
Complications ulcéreuses	1,02 (9/882)	0,24 (1/412)	1,35 (6/445)
Complications ulcéreuses et ulcères 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 célecoxib (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 célecoxib, et de 1,7 %, 3,3 % et 5,2 % avec le naproxène, le diclofénac et l'ibuprofène, respectivement. Les doses de célecoxib administrées durant ces essais allaient jusqu'à 400 mg, 2 f.p.j. Des différences significatives semblables ont été observées en l'absence d'ulcère hémorragique, chez les patients ne prenant pas d'AAS et chez les patients arthrosiques et polyarthritiques.



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

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

Dans le cadre d'une étude prospective de 24 semaines sur l'innocuité menée avec répartition aléatoire chez des patients âgés de 60 ans et plus ou ayant des antécédents d'ulcères gastroduodénaux (ne prenant pas d'AAS), le pourcentage de patients qui présentaient des diminutions du taux d'hémoglobine ($\geq 2 \text{ g/dl}$) et/ou de l'hématocrite ($\geq 10\%$), d'origine gastro-intestinale présumée ou confirmée, était moins élevé dans le groupe traité par le célecoxib 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 célecoxib à d'autres médicaments d'usage courant, ainsi qu'à un placebo dans 2 cas. Pour environ 1 400 des patients ayant reçu du célecoxib 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 célecoxib à un AINS, on a obtenu avec le célecoxib un taux d'ulcération gastroduodénale vérifiée par endoscopie inférieur à celui de l'AINS comparé, cela pour toutes les doses de célecoxib (voir les tableaux 6, 7 et 8). En ce qui a trait aux essais comparatifs

avec placebo, les taux obtenus ont été similaires (voir le tableau 6). Les études ont été conçues pour déceler les différences entre le célecoxib 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 célecoxib 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 célecoxib 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 célecoxib 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 célecoxib pour la gamme posologique étudiée.

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

	Études de 3 mois	
	Étude n° 1 (n = 1 108)	Étude n° 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 ≤ 0,05 par rapport à tous les autres traitements

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

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

Tableau 7. Fréquence d'ulcère gastroduodénal vérifié par endoscopie lors d'études de 3 mois en série chez des patients atteints d'arthrose ou de PR				
	4^e semaine	8^e semaine	12^e semaine	Fin de l'étude
Étude n° 3 (n = 523)				
Célécoxib : 200 mg, 2 f.p.j	4,0 % (10/252)*	2,2 % (5/227)*	1,5 % (3/196)*	7,5 % (20/266)*
Naproxène : 500 mg, 2 f.p.j.	19,0 % (47/247)	14,2 % (26/182)	9,9 % (14/141)	34,6 % (89/257)
Étude n° 4 (n = 1 062)				
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 ≤ 0,05 à l'issue des analyses intermédiaires et cumulatives entre le célecoxib et le naproxène

† p ≤ 0,05 à l'issue des analyses intermédiaires et cumulatives entre le célecoxib et l'ibuprofène

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

Tableau 8. Fréquence d'ulcère gastroduodénal vérifié par endoscopie dans une étude de 6 mois chez des patients atteints de PR

6^e mois

Étude n° 5 (n = 430)

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 célecoxib; p < 0,001

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

Emploi avec l'acide acétylsalicylique (AAS) : Les patients exposés à des facteurs de risque cardiovasculaire, y compris ceux ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral et les patients dont l'état nécessitait de faibles doses d'AAS en prophylaxie cardiovasculaire, ont été admis à l'étude portant sur les résultats à long terme (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Ainsi, approximativement 22 % des patients participant à cette étude prenaient de l'AAS (\leq 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 célecoxib a été plus élevé chez les utilisateurs d'AAS que chez les non-utilisateurs (voir **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 célecoxib, on a observé un taux plus élevé d'ulcères à l'endoscopie chez ceux qui prenaient à la fois de l'AAS et du célecoxib que chez ceux traités uniquement par le célecoxib. 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 célecoxib 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 : Les résultats de méta-analyses d'essais cliniques de grande envergure révèlent que, comparativement au placebo, l'administration de CELECOXIB à des doses élevées (> 200 mg/jour) est associée à une tendance à la hausse du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, de mortalité d'origine cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes**).

Aucun essai clinique comparatif de longue durée spécialement conçu pour évaluer l'innocuité cardiovasculaire du traitement chronique par le célecoxib n'a été réalisée. Toutefois, on a mené une méta-analyse des données sur l'innocuité tirées de 41 essais cliniques maintenant terminés et dont la durée allait jusqu'à 1 an, ce qui représente un total de 44 308 patients (24 933 patients [56,3 %] ayant reçu celecoxib, 13 990 patients [31,6 %] ayant reçu un AINS, 4 057 patients [9,2 %] ayant reçu un placebo et 1 328 patients [3,0 %] ayant reçu du rofecoxib).

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 célecoxib ($n = 19\ 773$) 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 célecoxib, 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 célecoxib ($N = 7\ 462$) 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 célecoxib, 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).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

Le célecoxib a fait l'objet d'une série d'études pharmacologiques précliniques chez l'animal visant : 1) à examiner sa cinétique et son mode d'action inhibiteurs; 2) à déterminer ses effets anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrrétiques *in vivo*; 3) à évaluer son pouvoir cytotoxique digestif en particulier, et ses effets potentiels sur différents systèmes physiologiques ciblés par l'action des AINS, en général. Un des principaux buts de ces études était de comprendre l'action pharmacologique du célecoxib au

chapitre de sa capacité à exercer une inhibition sélective des isoenzymes de la COX *in vivo*, *ex vivo* et *in vitro*. On a effectivement démontré qu'il exerce une inhibition sélective à l'endroit de la COX-2 par rapport à la COX-1 dans plusieurs systèmes tant *in vivo* qu'*in vitro*, ce qui étaye les caractéristiques pharmacodynamiques novatrices de cet agent. À l'issue de ces études, on s'attend à ce que le célecoxib soit un agent anti-inflammatoire, analgésique, antipyrrétique et antiprolifératif efficace et doté d'un potentiel moindre d'effets indésirables sur les fonctions digestive, rénale et plaquettaires chez l'humain.

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

Pharmacologie chez l'humain

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

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

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

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

Le taux sérique de TxB₂ a été réduit par les AINS de comparaison mentionnés ci-dessus, ce qui n'a pas été le cas de façon constante avec le célecoxib. D'autre part, les baisses observées avec le célecoxib étaient insuffisantes pour affecter la fonction plaquetttaire. Dans ces études, l'analyse de

régression linéaire des concentrations plasmatiques de célecoxib n'a pas fait ressortir de corrélation entre celles-ci et la fonction plaquettaire.

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

L'administration du célecoxib s'est accompagnée d'une diminution de l'excrétion urinaire de la 6-céto-PGF_{1α} et de la PGE₂, mais, contrairement à celle du naproxène, elle n'a pas eu d'effet notable sur le taux sérique du TxB₂ ni sur l'excrétion urinaire du 11-déhydroTxB₂. Ces résultats concordent avec l'absence d'effet inhibiteur du célecoxib sur la COX-1, par opposition à l'action non spécifique qu'exerce le naproxène sur la COX.

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

TOXICOLOGIE

Toutes les manifestations observées au cours des études sur le célecoxib 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 célecoxib) dépassant celles requises pour obtenir l'effet thérapeutique escompté. Le célecoxib 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 célecoxib 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 célecoxib 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 célecoxib 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 célecoxib 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 célecoxib. 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 célecoxib dans la gamme posologique thérapeutique.

Le célecoxib 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 célecoxib par voie intraveineuse. Ainsi, des hausses légères et sporadiques de la pression télodiastolique 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 célecoxib 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).

Cancérogenèse : Les études menées chez le rat et la souris afin d'évaluer le pouvoir cancérogène du célecoxib 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 célecoxib 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 célecoxib 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 célecoxib. 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.

Reproduction et tératologie : Chez le rat, le célecoxib 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 célecoxib 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 célecoxib 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 célecoxib ne peut être clairement différencié du taux généralement observé chez les animaux témoins, la relation de cause à effet avec le célecoxib 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 célecoxib, 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 célecoxib sur l'apparence physique des rats à l'exception des hernies diaphragmatiques mentionnées précédemment. À la suite de l'administration de célecoxib aux femelles F₀, on n'a observé aucun effet indésirable au chapitre de la survie, du développement physique, du comportement et de la capacité reproductrice de la génération F₁, ou du développement et de la survie de la progéniture F₂. Les concentrations plasmatiques les plus élevées mesurées chez les femelles traitées et chez les nouveau-nés sont respectivement à peu près 1 à 2 fois, et 5 à 10 fois supérieures à la C_{max} prévue après l'administration des doses thérapeutiques.

Pouvoir mutagène : Le célecoxib 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 célecoxib constaté à l'issue des études de Cancérogenèse.