

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

3 juin 2015

**CELEBREX 100 mg, gélule**

B 30 (CIP : 34009 354 368 1 8)

**CELEBREX 200 mg, gélule**

B 30 (CIP : 34009 354 370 6 8)

Laboratoire PFIZER

DCI	célécoxib
Code ATC (2015)	M01AH01 (anti-inflammatoires non stéroïdiens)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<b>« CELEBREX est indiqué dans le soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante. La décision de prescrire un inhibiteur sélectif de la COX-2 doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	Date initiale : 24/05/2000 (reconnaissance mutuelle) Rectificatifs d'AMM du 23 mai 2011, 19 juin 2012, 1 mars 2014, 07 janvier 2015, 23 janvier 2015, 20 mars 2015.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Ces spécialités font l'objet d'un plan de gestion des risques.

Classement ATC	M	Muscles et squelette
	M01	Anti-inflammatoires et antirhumatismaux
	M01A	Anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens
	M01AH	Coxibs
	M01AH01	célécoxib

## 02 CONTEXTE

---

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 09/11/2005 (JO du 25/10/2007) puis du 09/11/2010.

La dernière évaluation par la Commission de la transparence des spécialités CELEBEX date du 18 janvier 2012 dans le cadre d'une réévaluation par auto-saisine. La Commission a considéré que le service médical rendu par ces spécialités restait important et que les données disponibles n'étaient pas de nature à modifier l'amélioration du service médical rendu à savoir, pas d'ASMR par rapport aux autres AINS.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« CELEBEX est indiqué dans le soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante.

La décision de prescrire un inhibiteur sélectif de la COX-2 doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

### 03.3 Contre-indications

- Antécédents d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1 du RCP Liste des excipients).
- Hypersensibilité connue aux sulfamides.
- Ulcère peptique évolutif ou saignement gastro-intestinal (GI).
- Antécédents d'asthme, de rhinite aiguë, de polypes nasaux, d'œdème de Quincke, d'urticaire ou autres réactions de type allergique déclenchées par la prise d'acide acétylsalicylique ou d'AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2 (cyclo-oxygénase-2).
- Grossesse et femmes en âge de procréer, en l'absence d'une contraception efficace (voir rubrique 4.6). Dans les deux espèces animales étudiées, le célécoxib a entraîné des malformations (voir rubriques 4.6 et 5.3). Dans l'espèce humaine, le risque au cours de la grossesse n'est pas connu mais ne peut être exclu.
- Allaitement (voir rubriques 4.6 et 5.3).
- Insuffisance hépatique sévère (albumine sérique < 25 g/l ou score de Child-Pugh ≥ 10).
- Patients ayant une clairance de la créatinine estimée < 30 ml/min.
- Maladie inflammatoire de l'intestin.
- Insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV).
- Cardiopathie ischémique avérée, artériopathie périphérique et/ou antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire).

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni une nouvelle étude<sup>1</sup>, d'une durée de 6 mois, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du célécoxib 200 mg une fois par jour par rapport au naproxène 500 mg deux fois par jour dans le traitement des symptômes associés à l'arthrose. Le critère principal d'efficacité défini comme une amélioration de 20% du WOMAC a été obtenue chez 52,7% des patients traités par célécoxib et 49,7% de ceux traités par naproxène.

### 04.2 Tolérance

► Au titre des nouvelles données de tolérance, le laboratoire a fourni plusieurs publications, seules celles pertinentes, postérieures au dernier avis de janvier 2012 ont été prises en compte à savoir :

- une méta-analyse<sup>2</sup> publiée en 2013 (Essex et al) portant sur 89 études cliniques contrôlées randomisées (dont le rapport était disponible avant le 31 juillet 2011) qui a comparé la tolérance du célécoxib au placebo et aux AINS « non sélectifs ». Selon ses auteurs, l'ampleur des risques associés aux AINS est faible et similaire chez les patients traités par célécoxib, AINS non sélectifs et placebo;
- une étude publiée en 2013<sup>3</sup> (Cryer et al), ouverte (faible niveau de preuve en raison du risque de biais), américaine (extrapolation à la population française discutable) réalisée chez 8067 patients d'âge ≥ 55 ans nécessitant une prise quotidienne d'AINS pour une arthrose a suggéré un risque d'événements gastro-intestinaux hauts et bas (critère principal évalué en aveugle) plus faible sous célécoxib que sous AINS « non sélectifs » ;

---

<sup>1</sup> Essex MN et al. Efficacy and Tolerability of Celecoxib versus Naproxen in patients with Osteoarthritis of the Knee: a randomized, Double-blind, Double-dummy Trial. J Internat Med Res 2012; 40:1357-70.

<sup>2</sup> Essex, MN et al. Safety of celecoxib compared with placebo and non-selective NSAIDs: cumulative meta-analysis of 89 randomized trials. Expert Opinion on Drug Safety, 2013; 12: 465-77

<sup>3</sup> Cryer, B. et al. GI-REASONS: A novel 6-month, Prospective, Randomized, Open label, Blinded Endpoint (PROBE) trial. Am J Gastroenterol 2013; 108:392-400.

- une analyse groupée des données de patients issues de 52 études randomisées en double aveugle disponibles avant le 1<sup>er</sup> octobre 2007 a été publiée en 2013<sup>4</sup> (Moore et al). Elle a évalué la tolérance GI haute et basse du célécoxib et des AINS non sélectifs. Le célécoxib a été associé à un plus faible risque d'EI GI cliniquement pertinents mais ces résultats sont à interpréter avec prudence étant donné que plusieurs études incluses n'avaient pas pour objectif d'évaluer la tolérance GI, de ce fait des données étaient manquantes.

- une méta-analyse Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration publiée dans le Lancet en 2013<sup>5</sup> dont l'objectif était de caractériser et de quantifier les risques cardiovasculaires et gastro-intestinaux associés à la prise de différents AINS dont le célécoxib. Les principaux événements évalués ont été : les événements vasculaires majeurs (infarctus du myocarde [IDM] non fatal, accident vasculaire cérébral [AVC] non fatal ou décès d'origine vasculaire), les événements coronaires majeurs (IDM non fatal, décès d'origine coronaire), les AVC, la mortalité, l'insuffisance cardiaque, les complications gastro-intestinales supérieures (perforation, obstruction, saignement).

Ont été prises en compte les données publiées jusqu'en janvier 2011 ainsi que les données individuelles des patients issues des études publiées et non publiées fournies par les laboratoires pharmaceutiques pour les coxibs sauf pour le valdécoxib.

Au total, la méta-analyse a porté sur 280 études cliniques évaluant des AINS *versus* placebo et 474 essais cliniques évaluant un AINS *versus* un autre AINS dont 113 comparaient un coxib à un AINS. Le nombre total d'études évaluant le célécoxib (100 à 800 mg/j avec dose usuelle de 400 mg/j) en particulier n'a pas été précisé. La conclusion générale des auteurs est que le risque cardiovasculaire associé au diclofénac à forte dose (150 mg/j) et possiblement à l'ibuprofène (2 400 mg/j) est comparable à celui associé aux coxibs. Le naproxène à forte dose (1 g/j) semble être associé à un risque plus faible que les autres AINS.

► Ont aussi été prises en compte :

- le rapport de la réévaluation européenne du risque cardiovasculaire des AINS publié en octobre 2012<sup>6</sup>. Cette réévaluation a surtout concerné les AINS « non sélectifs » notamment le diclofénac, le naproxène, l'ibuprofène. Les données de tolérance relatives au risque cardiovasculaire associé au célécoxib sont les mêmes que celles prises en compte par la Commission en 2012 ;
- une actualisation des données de pharmacovigilance (PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> janvier 2009 au 31 décembre 2014) qui n'a pas mis en évidence de nouveaux signaux de tolérance en dehors de 4 signaux qui sont en cours d'évaluation :
  - Utilisation des inhibiteurs sélectifs COX2 en préadmission et augmentation de la mortalité à 30 jours suivant un AVC ischémique ;
  - Thromboembolie veineuse;
  - Lésion rénale aiguë causée par l'administration concomitante du fumarate de ténofovir disoproxil et d'AINS ;
  - Augmentation de la fréquence des notifications d'évènements indésirables rénaux issus de l'étude "PRECISION" (*the Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen Or Naproxen*) ;
- les modifications de RCP réalisées portant sur les rubriques :
  - 4.1. Indications thérapeutiques,
  - 4.2. Posologie et mode d'administration,
  - 4.3. Contre-indications,
  - 4.4. Mises en garde spéciales et précaution d'emploi,
  - 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions,

<sup>4</sup>Moore, A., G. Makinson, and C. Li et al. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther* 2013. 15:R6

<sup>5</sup> Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 31;382(9894):769-79.

<sup>6</sup> European Medicines Agency. Assessment report for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk. 18 October 2012. EMA/653433/2012

- 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement,
- 4.8. Effets indésirables,
- 5.1 Propriétés pharmacodynamiques
- 5.2. Propriétés pharmacocinétiques
- 6.1 Liste des excipients.

Pour le détail cf. tableau en annexe.

- la mise au point publiée par l'ANSM sur la sécurité d'emploi des coxibs en juillet 2013 qui confirme le sur-risque cardiovasculaire avec les coxibs. Pour le célécoxib, aucune nouvelle donnée n'a conduit à modifier les conclusions de la réévaluation de 2004.

**En conclusion**, le profil de tolérance connu de ces spécialités notamment en ce qui concerne le risque cardiovasculaire, cutané grave et digestif n'est pas modifié au vu des données actuellement disponibles.

### 04.3 Données de prescription

Selon les données du panel IMS-EPPM (cumul mobil annuel (CMA) Hiver 2014), le nombre de prescriptions a été 624 118 prescriptions. Le dosage le plus prescrit était le 200 mg qui totalisait 542 751 prescriptions. Les prescripteurs étaient majoritairement des généralistes (environ 90%).

Le tableau ci-après présente les données de vente de CELEBREX en ville (source GERS à Février 2015, cumul mobile annuel, base officine)

	Unités vendues en CM annuel à Février 2015
CELEBREX 100MG GELU BT 30	168 659
CELEBREX 200MG GELU BT 30	874 990
Total	1 043 649

### 04.4 Stratégie thérapeutique

L'ANSM a publié en juillet 2013, un rappel sur la sécurité d'emploi des coxibs dont le célécoxib. Elle a rappelé que : « Comme pour tout autre anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), l'utilisation des coxibs expose à des effets indésirables digestifs et cardio-vasculaires et doit suivre les mêmes recommandations de bon usage. Cependant, étant donné leur profil de risque cardio-vasculaire, les coxibs sont soumis à des contre-indications et des précautions d'emploi spécifiques.

Les coxibs sont contre-indiqués en cas de :

- cardiopathie ischémique avérée,
- artériopathie périphérique,
- et/ou antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris accident ischémique transitoire). »

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 18 janvier 2012 n'ont pas à être modifiées.

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ La polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose et la spondylarthrite ankylosante sont des maladies chroniques invalidantes.
- ▶ Les spécialités CELEBREX 100 mg et 200 mg gélule, sont des traitements à visée symptomatique.
- ▶ Leur rapport efficacité/effets indésirables reste :
  - moyen dans l'arthrose
  - important dans la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante.
- ▶ CELEBREX, comme tous les AINS, est un médicament :
  - de première intention dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante et,
  - de deuxième intention dans l'arthrose.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'AMM.

### 05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

#### ▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Tableau des modifications apportées au RCP depuis la précédente évaluation de la Commission de janvier 2012

RCP disponible en janvier 2012	RCP en vigueur
<p>CELEBREX 100 mg</p> <p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b> Chaque gélule contient 100 mg de célécoxib. Les gélules de CELEBREX contiennent du lactose (chaque gélule contient 149,7 mg de lactose monohydraté; voir rubrique 4.4). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> <p><b>CELEBREX 200mg</b></p> <p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b> Chaque gélule contient 200 mg de célécoxib. Les gélules de CELEBREX contiennent du lactose (chaque gélule contient 49,80 mg de lactose monohydraté; voir rubrique 4.4). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>	<p>CELEBREX 100 mg</p> <p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b> Chaque gélule contient 100 mg de célécoxib. <del>Les gélules de CELEBREX contiennent du</del> <a href="#">Excipient(s) à effet notoire</a>: lactose (chaque gélule contient 149,7 mg de lactose monohydraté; voir rubrique 4.4). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> <p><b>CELEBREX 200 mg</b></p> <p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b> Chaque gélule contient 200 mg de célécoxib. <del>Les gélules de CELEBREX contiennent du</del> <a href="#">Excipient(s) à effet notoire</a>: lactose (chaque gélule contient 49,80 mg de lactose monohydraté; voir rubrique 4.4). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>
<p><b>4.1 Indications thérapeutiques</b> Soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante. La décision de prescrire un inhibiteur sélectif de la COX-2 doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient (voir rubriques 4.3 et 4.4).</p>	<p><b>4.1 Indications thérapeutiques</b> <a href="#">CELEBREX est indiqué dans le</a> soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante. La décision de prescrire un inhibiteur sélectif de la COX-2 doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient (voir rubriques 4.3 et 4.4).</p>
<p><b>4.2 Posologie et mode d'administration</b></p> <p>[...]</p> <p>CELEBREX peut être pris pendant ou en dehors des repas.</p> <p><b><u>Sujet âgé (&gt; 65 ans)</u></b></p> <p>[...]</p> <p><b><u>Enfants</u></b> Le célécoxib n'est pas indiqué chez l'enfant.</p>	<p><b>4.2 Posologie et mode d'administration</b></p> <p>[...]</p> <p><del>CELEBREX peut être pris pendant ou en dehors des repas.</del></p> <p><a href="#">Populations particulières</a></p> <p><b><u>Sujet âgé (&gt; 65 ans)</u></b> Comme pour tout patient, le traitement sera débuté à [...]</p> <p><a href="#">Enfants</a> <a href="#">Populations pédiatriques</a> Le célécoxib n'est pas indiqué chez l'enfant.</p> <p><a href="#">Mode d'administration</a> <del>CELEBREX peut être pris pendant ou en dehors des repas.</del></p>
<p><b>4.3 Contre-indications</b> -Antécédents d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).</p>	<p><b>4.3 Contre-indications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédents d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hypersensibilité connue aux sulfamides.</li> <li>-Ulcère peptique évolutif ou saignement gastro-intestinal (GI).</li> <li>-Antécédents d'asthme, de rhinite aiguë, de polypes nasaux, d'œdème de Quincke, d'urticaire ou autres réactions de type allergique déclenchées par la prise d'acide acétylsalicylique ou d'AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2 (cyclo-oxygénase-2).</li> <li>-Grossesse et femmes en âge de procréer, en l'absence d'une contraception efficace (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Dans les deux espèces animales étudiées, le célécoxib a entraîné des malformations (voir rubriques 4.6 Grossesse et Allaitement et 5.3 Données de sécurité précliniques). Dans l'espèce humaine, le risque au cours de la grossesse n'est pas connu mais ne peut être exclu.</li> <li>-Allaitement (voir rubriques 4.6 et 5.3).</li> <li>-Insuffisance hépatique sévère (albumine sérique &lt; 25 g/l ou score de Child-Pugh ≥ 10).</li> <li>-Patients ayant une clairance de la créatinine estimée &lt; 30 ml/min.</li> <li>-Maladie inflammatoire de l'intestin.</li> <li>-Insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV). <ul style="list-style-type: none"> <li>-Cardiopathie ischémique avérée, artériopathie périphérique et/ou antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire).</li> </ul> </li> </ul>	<p>6.1 Liste des excipients).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité connue aux sulfamides.</li> <li>• Ulcère peptique évolutif ou saignement gastro-intestinal (GI).</li> <li>• Antécédents d'asthme, de rhinite aiguë, de polypes nasaux, d'œdème de Quincke, d'urticaire ou autres réactions de type allergique déclenchées par la prise d'acide acétylsalicylique ou d'AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2 (cyclo-oxygénase-2).</li> <li>• Grossesse et femmes en âge de procréer, en l'absence d'une contraception efficace (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions voir rubrique 4.6). Dans les deux espèces animales étudiées, le célécoxib a entraîné des malformations (voir rubriques 4.6 Grossesse et Allaitement et 5.3 Données de sécurité précliniques). Dans l'espèce humaine, le risque au cours de la grossesse n'est pas connu mais ne peut être exclu.</li> <li>• Allaitement (voir rubriques 4.6 et 5.3).</li> <li>• Insuffisance hépatique sévère (albumine sérique &lt; 25 g/l ou score de Child-Pugh ≥ 10).</li> <li>• Patients ayant une clairance de la créatinine estimée &lt; 30 ml/min.</li> <li>• Maladie inflammatoire de l'intestin.</li> <li>• Insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV).</li> <li>• Cardiopathie ischémique avérée, artériopathie périphérique et/ou antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire).</li> </ul>
<p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi</b> [...]</p> <p>L'utilisation concomitante de célécoxib et d'un AINS autre que l'aspirine doit être évitée.</p> <p>En comparaison au placebo, une augmentation du nombre d'événements cardiovasculaires graves, principalement des infarctus du myocarde, a été observée dans une étude au long cours chez les patients présentant des polypes adénomateux sporadiques traités par le célécoxib à des doses de 200 mg deux fois par jour et 400 mg deux fois par jour (voir rubrique 5.1).</p> <p>En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires du célécoxib en fonction de la dose et de la durée du traitement, ce médicament doit être prescrit à la dose minimale journalière efficace pendant la période la plus courte possible. La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient devront être réévaluées périodiquement, en particulier chez les patients atteints d'arthrose (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.8 et 5.1).</p> <p>Les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (par exemple, hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) devront être traités avec le célécoxib uniquement après une évaluation approfondie (voir rubrique 5.1).</p> <p>En raison de leur absence d'effets anti-plaquettaires, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2</p>	<p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b> <b>Effets gastro-intestinaux (GI)</b> [...]</p> <p><b>Utilisation concomitante d'AINS</b> L'utilisation concomitante de célécoxib et d'un AINS autre que l'aspirine doit être évitée.</p> <p><b>Effets cardio-vasculaires</b> En comparaison au placebo, une augmentation du nombre d'événements cardiovasculaires graves, principalement des infarctus du myocarde, a été observée dans une étude au long cours chez les patients présentant des polypes adénomateux sporadiques traités par le célécoxib à des doses de 200 mg deux fois par jour et 400 mg deux fois par jour (voir rubrique 5.1).</p> <p>En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires du célécoxib en fonction de la dose et de la durée du traitement, ce médicament doit être prescrit à la dose minimale journalière efficace pendant la période la plus courte possible. La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient devront être réévaluées périodiquement, en particulier chez les patients atteints d'arthrose (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.8 et 5.1).</p> <p>Les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (par exemple, hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) devront être traités avec le célécoxib uniquement après une évaluation approfondie (voir rubrique 5.1).</p> <p>En raison de leur absence d'effets anti-plaquettaires, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2</p>

ne peuvent se substituer à l'acide acétylsalicylique dans la prévention des maladies cardiovasculaires thromboemboliques. Par conséquent, les traitements anti-agrégants plaquettaires ne doivent pas être arrêtés (voir rubrique 5.1).

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

Comme tous les AINS, le célécoxib peut entraîner une hypertension ou aggraver une hypertension préexistante, augmentant ainsi l'incidence d'évènements cardio-vasculaires. Une surveillance étroite de la pression artérielle au début du traitement par célécoxib puis au cours du traitement doit donc être effectuée.

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

Les AINS, célécoxib inclus, peuvent être responsables d'une toxicité rénale. Les essais cliniques réalisés avec le célécoxib ont montré des effets rénaux similaires à ceux observés avec les AINS comparateurs. Les patients les plus à risque de développer une toxicité rénale sont les patients atteints d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque, de troubles hépatiques, ainsi que les sujets âgés. Il convient de surveiller étroitement ces patients lorsqu'ils suivent un traitement par célécoxib.

Quelques cas de réactions hépatiques graves ont été rapportés avec le célécoxib, parmi lesquelles des hépatites fulminantes (certaines d'issue fatale), nécroses hépatiques et insuffisances hépatiques (certaines d'issue fatale ou nécessitant une greffe du foie). Dans les cas pour lesquels le délai de survenue était rapporté, la plupart des réactions hépatiques graves sont apparues dans le mois suivant le début du traitement.

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

Le célécoxib inhibe le CYP2D6. Même s'il n'est pas un puissant inhibiteur de cette enzyme, une diminution de la posologie peut être nécessaire pour les médicaments dont la dose est adaptée pour chaque patient et qui sont métabolisés par le CYP2D6 (voir rubrique 4.5).

ne peuvent se substituer à l'acide acétylsalicylique dans la prévention des maladies cardiovasculaires thromboemboliques. Par conséquent, les traitements anti-agrégants plaquettaires ne doivent pas être arrêtés (voir rubrique 5.1).

#### Rétention hydrique et œdèmes

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

#### Hypertension

Comme tous les AINS, le célécoxib peut entraîner une hypertension ou aggraver une hypertension préexistante, augmentant ainsi l'incidence d'évènements cardio-vasculaires. Une surveillance étroite de la pression artérielle au début du traitement par célécoxib puis au cours du traitement doit donc être effectuée.

#### Effets rénaux et hépatiques

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

Les AINS, célécoxib inclus, peuvent être responsables d'une toxicité rénale. Les essais cliniques réalisés avec le célécoxib ont montré des effets rénaux similaires à ceux observés avec les AINS comparateurs. Les patients les plus à risque de développer une toxicité rénale sont les patients atteints d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque, de troubles hépatiques, [ceux prenant des diurétiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II](#), ainsi que les sujets âgés (voir rubrique 4.5). Il convient de surveiller étroitement ces patients lorsqu'ils suivent un traitement par le célécoxib.

Quelques cas de réactions hépatiques graves ont été rapportés avec le célécoxib, parmi lesquelles des hépatites fulminantes (certaines d'issue fatale), nécroses hépatiques et insuffisances hépatiques (certaines d'issue fatale ou nécessitant une greffe du foie). Dans les cas pour lesquels le délai de survenue était rapporté, la plupart des réactions hépatiques graves sont apparues dans le mois suivant le début du traitement (voir [rubrique 4.8](#)).

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

#### Inhibition des CYP

Le célécoxib inhibe le CYP2D6. Même s'il n'est pas un puissant inhibiteur de cette enzyme, une diminution de la posologie peut être nécessaire pour les médicaments dont la dose est adaptée pour chaque patient et qui sont métabolisés par le CYP2D6 (voir rubrique 4.5).

Les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2C9 doivent être traités

<p>Les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2C9 doivent être traités avec précaution (voir rubrique 5.2).</p> <p>Des réactions cutanées graves, dont certaines d'issue fatale, incluant la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été très rarement rapportées en association avec l'utilisation de célécoxib (voir rubrique 4.8). Le risque de survenue de ces effets semble être le plus élevé en début de traitement, l'apparition de ces effets se situant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. De graves réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie et œdème de Quincke) ont été rapportées chez les patients recevant du célécoxib (voir rubrique 4.8). Les patients présentant des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à tout autre médicament peuvent présenter un risque accru de réactions cutanées graves ou d'hypersensibilité (voir rubrique 4.3). Le célécoxib doit être arrêté dès les premiers signes de rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.</p> <p>Le célécoxib peut masquer une fièvre et d'autres signes d'inflammation. Chez des patients traités conjointement par warfarine, des hémorragies graves ont été observées. La prudence sera de rigueur en cas de co-administration du célécoxib avec la warfarine ou d'autres anticoagulants oraux (voir rubrique 4.5).</p> <p>Les gélules de CELEBREX 100 mg contiennent du lactose (149,7 mg). En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.</p>	<p>avec précaution (voir rubrique 5.2).</p> <p><b>Réactions cutanées et réactions d'hypersensibilité systémique</b> Des réactions cutanées graves, dont certaines d'issue fatale, incluant la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été très rarement rapportées en association avec l'utilisation de célécoxib (voir rubrique 4.8). Le risque de survenue de ces effets semble être le plus élevé en début de traitement, l'apparition de ces effets se situant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. De graves réactions d'hypersensibilité (<b>incluant anaphylaxie, œdème de Quincke et éruption cutanée d'origine médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS, ou syndrome d'hypersensibilité)</b>) ont été rapportées chez les patients recevant du célécoxib (voir rubrique 4.8). Les patients présentant des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à tout autre médicament peuvent présenter un risque accru de réactions cutanées graves ou d'hypersensibilité (voir rubrique 4.3). Le célécoxib doit être arrêté dès les premiers signes de rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.</p> <p><b>Effets généraux</b> Le célécoxib peut masquer une fièvre et d'autres signes d'inflammation. Chez des patients traités conjointement par warfarine, des hémorragies graves ont été observées. La prudence sera de rigueur en cas de co-administration du célécoxib avec la warfarine ou d'autres anticoagulants oraux (voir rubrique 4.5).</p> <p>Les gélules de CELEBREX 100 mg contiennent du lactose (149,7 mg). <del>En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.</del> Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p>
<p><b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b> <b>Interactions pharmacodynamiques</b> [...] Comme pour les AINS, le risque d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, peut être augmenté chez certains patients ayant une fonction rénale altérée (par exemple : patients déshydratés ou patients âgés) lors de l'association des IEC ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II avec les AINS, y compris le célécoxib. [...]</p> <p><b>Interactions pharmacocinétiques</b> [...]</p>	<p><b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b> <b>Interactions pharmacodynamiques</b> [...] Comme pour les AINS, le risque d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, peut être augmenté chez certains patients ayant une fonction rénale altérée (par exemple : patients déshydratés, <b>patients prenant des diurétiques</b> ou patients âgés) lors de l'association des IEC ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II avec les AINS, y compris le célécoxib (voir rubrique 4.4). [...]</p> <p><b>Interactions pharmacocinétiques</b> [...] <b>Population pédiatrique</b> Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.</p>
<p><b>4.6 Grossesse et Allaitement</b></p>	<p><b>4.6 Grossesse et allaitement</b></p>

<p>Grossesse</p> <p>Il n'existe pas de données cliniques concernant des grossesses exposées au célécoxib. Les études réalisées chez l'animal (rats et lapins) ont mis en évidence une toxicité sur les fonctions de reproduction incluant des malformations (voir rubriques 4.3 et 5.3). [...]</p>	<p>Grossesse</p> <p><del>Il n'existe pas de données cliniques concernant des grossesses exposées au célécoxib.</del></p> <p>Les études réalisées chez l'animal (rats et lapins) ont mis en évidence une toxicité sur les fonctions de reproduction incluant des malformations (voir rubriques 4.3 et 5.3). L'inhibition de la synthèse des prostaglandines pourrait avoir un effet délétère sur la grossesse. Des données issues d'études épidémiologiques orientent vers une augmentation du risque de fausse-couches spontanées après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. [...]</p> <p>Fertilité</p> <p>En raison de leur mécanisme d'action, l'utilisation d'AINS, dont le célécoxib, peut retarder ou empêcher la rupture des follicules ovariens, ce qui a été associé à une stérilité réversible chez certaines femmes.</p>
<p><b>4.8 Effets indésirables</b></p>	<p><b>4.8 Effets indésirables</b></p> <p>Cf. tableau ci-dessous</p>
<p><b>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</b></p> <p>Groupe pharmaco-thérapeutique : anti-inflammatoire non stéroïdien, antirhumatismal, AINS, Coxibs.</p> <p>Code ATC : M01AH01.</p> <p>[...]</p>	<p><b>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</b></p> <p>Groupe pharmaco-thérapeutique : anti-inflammatoire non stéroïdien, antirhumatismal, AINS, Coxibs.</p> <p>Code ATC : M01AH01.</p> <p>[...]</p> <p><b>Efficacité et sécurité clinique</b></p> <p>Plusieurs essais cliniques confirmant l'efficacité et la sécurité du célécoxib dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante ont été réalisés. Le célécoxib a été évalué pendant 12 semaines dans le traitement de l'inflammation et de la douleur de l'arthrose du genou et de la hanche chez environ 4200 patients lors d'essais contrôlés versus placebo et produits de référence. Il a également été évalué pendant 24 semaines dans le traitement de l'inflammation et de la douleur de la polyarthrite rhumatoïde chez environ 2100 patients lors d'essais contrôlés versus placebo et produits de référence. Le célécoxib, à la dose journalière de 200 mg à 400 mg, a soulagé la douleur dans les 24 heures suivant l'administration. Le célécoxib a été évalué pendant 12 semaines dans le traitement symptomatique de la spondylarthrite ankylosante chez 896 patients lors d'essais contrôlés versus placebo et produits de référence. Dans ces essais le célécoxib, aux doses de 100 mg deux fois par jour, 200 mg une fois par jour, 200 mg deux fois par jour et 400 mg une fois par jour, a démontré une amélioration significative de la douleur, de l'indice global de l'activité de la maladie et de la fonction dans la spondylarthrite ankylosante. [...]</p> <p>Dans une étude de sécurité prospective, randomisée, d'une durée de 24 semaines chez des patients âgés de plus de 60 ans ou ayant des antécédents d'ulcères gastroduodénaux (à l'exclusion des patients utilisant l'acide acétylsalicylique), le pourcentage de patients ayant présenté une diminution du taux d'hémoglobine (&gt;2 g/dL) et /ou du taux d'hématocrite (&gt;10%) d'origine gastro-intestinale suspectée ou confirmée, était inférieur</p>

<p><b>Tolérance cardiovasculaire – Etudes à long terme portant sur des patients présentant des polypes adénomateux sporadiques. [...]</b></p>	<p>chez les patients traités par célécoxib 200 mg deux fois par jour (N=2238) comparativement aux patients traités par diclofénac forme à libération prolongée 75 mg deux fois par jour associé à oméprazole 20 mg une fois par jour (N=2246) (0,2% vs 1,1% lorsqu'une origine gastro-intestinale était confirmée, p=0,004 ; 0,4% vs 2,4% lorsqu'une origine gastro-intestinale était suspectée, p=0,0001). Les taux de complications gastro-intestinales avec une manifestation clinique telles que perforation, obstruction ou hémorragie, étaient très bas et non différents entre les groupes de traitement (4-5 par groupe).</p> <p><b>Tolérance cardiovasculaire – Etudes à long terme portant sur des patients présentant des polypes adénomateux sporadiques. [...]</b></p>
<p><b>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</b></p> <p>Le célécoxib est bien absorbé, et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 3 heures environ. La prise avec la nourriture (repas riche en graisses) retarde l'absorption d'environ 1 heure.</p> <p>Le célécoxib est principalement éliminé par métabolisation. Moins de 1% de la dose est éliminé sous forme inchangée dans les urines. La variabilité inter-sujets de l'exposition au célécoxib est d'environ un facteur 10. Aux doses thérapeutiques, le célécoxib a un profil pharmacocinétique indépendant du temps et de la dose. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 97% aux concentrations thérapeutiques, et le produit n'est pas préférentiellement lié aux érythrocytes. La demi-vie d'élimination est de 8 à 12 heures. L'état d'équilibre est atteint en moins de 5 jours de traitement. L'activité pharmacologique est attribuée à la molécule mère. Les principaux métabolites présents dans la circulation n'ont pas d'activité décelable sur la COX-1 ou la COX-2. [...]</p>	<p><b>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</b></p> <p><u>Absorption</u> Le célécoxib est bien absorbé, et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 3 heures environ. La prise avec la nourriture (repas riche en graisses) retarde l'absorption d'environ 1 heure.</p> <p><u>Distribution</u> La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 97% aux concentrations plasmatiques thérapeutiques, et le produit n'est pas préférentiellement lié aux érythrocytes. <del>L'activité pharmacologique est attribuée à la molécule mère. Les principaux métabolites présents dans la circulation n'ont pas d'activité décelable sur la COX-1 ou la COX-2.</del></p> <p><u>Métabolisme</u> [...]</p> <p><u>Elimination</u> Le célécoxib est principalement éliminé par métabolisation. Moins de 1% de la dose est éliminé <del>exerétée</del> sous forme inchangée dans les urines. La variabilité <del>inter-sujets</del> <u>interindividuelle</u> à l'exposition au célécoxib est d'environ d'un facteur 10. Aux posologies thérapeutiques, le célécoxib présente un profil pharmacocinétique indépendant du temps et de la dose. La demi-vie d'élimination est de 8 -12 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes au bout de 5 jours de traitement.</p>
<p><b>6.1 Liste des excipients</b></p> <p>Lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, povidone K30, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium. Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), encre contenant de l'indigo</p>	<p><b>6.1 Liste des excipients</b></p> <p><u>Contenu des gélules</u> : lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, povidone <del>K30</del>, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium. <u>Enveloppe de la gélule</u> : gélatine, dioxyde de titane (E171), <del>encre contenant de l'indigo bleu (E 132)</del>, laurylsulfate de sodium, monolaurate de sorbitane.</p>

**4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables listés par classe d'organe et classés par fréquence dans le **Tableau 1** correspondent aux données présentées dans les sources suivantes :

- Effets indésirables rapportés à des taux d'incidence supérieurs à 0,01 % et supérieurs à ceux rapportés pour le placebo au cours de 12 essais cliniques contrôlés contre placebo et traitement de référence, effectués pendant une durée maximale de 12 semaines sur des patients atteints d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde traités par des doses quotidiennes de célécoxib de 100 mg à 800 mg. Au cours d'études

supplémentaires utilisant des comparateurs tels que les AINS non sélectifs, approximativement 7 400 patients atteints d'arthrose ont été traités par le célécoxib à des doses quotidiennes atteignant 800 mg, dont environ 2 300 patients ont été traités pendant 1 an ou plus. Les effets indésirables observés sous célécoxib au cours de ces études supplémentaires correspondaient à ceux observés chez les patients atteints d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde, présentés dans le **Tableau 1**.

**Evènements** Effets indésirables rapportés à des taux supérieurs à ceux du placebo pour les sujets

traités par 400 mg de célécoxib par jour pendant les essais à long terme, d'une durée maximale de 3 ans, dans la prévention des polypes (essais APC et PreSAP ; voir section 5.1, Tolérance cardiovasculaire – Études à long terme portant sur des patients présentant des polypes adénomateux sporadiques).

- **Evènements** Effets indésirables spontanément notifiés après la commercialisation du produit sur une période au cours de laquelle, d'après les estimations, plus de 70 millions de patients ont été traités par le célécoxib (diverses doses, durées et indications). ~~Tous les évènements indésirables n'étant pas notifiés au titulaire d'AMM, ni inclus dans la base de données de sécurité, il n'est pas possible de déterminer de manière fiable la fréquence de ces évènements.~~

- Même si ceux-ci ont été identifiés comme effets issus de rapports postcommercialisation, les données de l'essai ont été consultées pour estimer la fréquence. Les fréquences reposent sur une méta-analyse cumulative mettant en commun les essais regroupant l'exposition de 38102 patients.

**Tableau 1. Effets indésirables observés au cours d'essais cliniques portant sur le célécoxib et pendant la surveillance après la commercialisation (termes MedDRA)<sup>1,2</sup>**

Système classe Organe	Fréquence des événements indésirables					
	Très fréquents (≥1/10)	Fréquents (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquents (≥1/1 000 à <1/100)	Rares (≥1/10 000 à <1/1 000)	Très rares (<1/10 000)	Fréquence indéterminée (événements survenus après commercialisation)
<b>Infections et infestations</b>	Sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, infection de l'appareil urinaire	Sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, infection de l'appareil urinaire				
<b>Affections hématologiques et du système</b>			Anémie	Leucopénie, thrombocytopénie	Pancytopénie <sup>4</sup>	Pancytopénie

	<b>lymphatique</b>						
	<b>Affections du système immunitaire</b>		Hypersensibilité aggravée (hypersensibilité)			Choc anaphylactique <sup>4</sup> , anaphylaxie <sup>4</sup> (réaction anaphylactique)	Réactions allergiques graves, choc anaphylactique, anaphylaxie
	<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			Hyperkaliémie			
	<b>Affections psychiatriques</b>		Insomnie	Anxiété, dépression, fatigue	Confusion (état confusionnel), hallucinations <sup>4</sup>		hallucinations
	<b>Affections du système nerveux</b>		Vertiges, hypertension, céphalées <sup>4</sup>	Infarctus cérébral <sup>1</sup> , paresthésies, somnolence, Accident vasculaire cérébral	Ataxie, altération du goût	Hémorragie intracrânienne fatale <sup>4</sup> , méningite aseptique <sup>4</sup> , aggravation de l'épilepsie <sup>4</sup> , agueusie <sup>4</sup> , anosmie <sup>4</sup>	Céphalées, aggravation de l'épilepsie, méningite aseptique, agueusie, anosmie, hémorragie intracrânienne fatale
	<b>Affections oculaires</b>			Vision floue, conjonctivite <sup>4</sup>	Hémorragie oculaire <sup>4</sup>	Occlusion de l'artère rétinienne <sup>4</sup> , occlusion de la veine rétinienne <sup>4</sup>	Conjonctivite, hémorragie oculaire, occlusion de l'artère ou de la veine rétinienne
	<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>			Acouphènes, hypoacousie <sup>1</sup>			

	<b>Affections cardiaques</b>		Infarctus du myocarde <sup>1</sup>	Insuffisance cardiaque, palpitations, tachycardie	Arythmie <sup>4</sup>		Arythmie
	<b>Affections vasculaires</b>	Hypertension <sup>1</sup> (dont une aggravation de l'hypertension)	hypertension	aggravation de l'hypertension	Embolie pulmonaire <sup>4</sup> , bouffées vasomotrices <sup>4</sup>	Vascularite <sup>4</sup>	bouffées vasomotrices <sup>4</sup> , Vascularite <sup>4</sup>
	<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiasti-nales</b>		Pharyngite, rhinite, toux, dyspnée <sup>1</sup>	Bronchospasme <sup>4</sup>			Broncho-spasme
	<b>Affections gastro-intestinales</b>		Nausées <sup>4</sup> , douleurs abdominales, diarrhées, dyspepsie, flatulences, vomissements <sup>1</sup> , dysphagie <sup>1</sup>	Constipation, gastrite, stomatite, aggravation de l'inflamm-ation gastro-intestinale, éructation,	Hémorragie gastro-intestinale <sup>4</sup> , ulcération duodénale, gastrique, œsopha-gienne, intestinale et du côlon, perforation intestinale, œsophagite, méléna, pancréatite, colite/colite aggravée <sup>4</sup>		Nausées, hémorragie gastro-intestinale, colite/colite aggravée
	<b>Affections hépatobiliaires</b>			Anomalie des fonctions hépatiques, élévation des enzymes	Hépatite <sup>4</sup> Élévation des enzymes	Insuffisance hépatique <sup>4</sup> (parfois d'issue fatale ou nécessitant une	Insuffisance hépatique(par-fois d'issue fatale ou nécessitant une greffe du foie),

				<p>hépatiques (dont augmentation des ALAT et ASAT)</p> <p>Augmentation des ALAT et ASAT</p>	hépatiques	<p>greffe du foie), hépatite fulminante<sup>4</sup>, (parfois fatale), nécrose hépatique<sup>4</sup>, Cholestase<sup>4</sup>, hépatite cholestatique<sup>4</sup>, ictère<sup>4</sup></p>	<p>hépatite fulminante, (parfois fatale), nécrose hépatique, hépatite, ictère</p>
	<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Éruption, prurit (inclus un prurit généralisé)	Urticaire ecchymoses <sup>4</sup>	Angio-œdème <sup>4</sup> , alopecie, photosensibilité	<p>Ecchymose,</p> <p>Dermatite exfoliative<sup>4</sup>, érythème polymorphe<sup>4</sup>, syndrome de Stevens-Johnson<sup>4</sup>, nécrolyse épidermique toxique<sup>4</sup>, éruption cutanée d'origine médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ou syndrome d'hypersensibilité<sup>4</sup>, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)<sup>4</sup>, éruption bulleuse<sup>4</sup> (dermatite bulleuse)</p>	

<p><sup>1</sup> <b>Événements Effets</b> indésirables survenus au cours d'études menées dans la prévention des polypes, portant sur des sujets traités par 400 mg de célécoxib par jour au cours de deux essais cliniques d'une durée maximale de 3 ans (essais APC et PreSAP). Les événements effets indésirables listés ci-dessus pour les essais de prévention des polypes sont uniquement ceux déjà identifiés lors des notifications de pharmacovigilance ou survenus plus fréquemment que dans les essais portant sur l'arthrose.</p> <p><sup>2</sup> Par ailleurs, les événements effets indésirables suivants, précédemment inconnus, sont survenus dans les études menées dans la prévention des polypes, portant sur des sujets traités par 400 mg de célécoxib par jour au cours de deux essais cliniques d'une durée maximale de 3 ans (essais APC et PreSAP) :</p> <p><b>Fréquents</b> : angine de poitrine, syndrome du côlon irritable, néphrolithiase, augmentation de la créatinine sanguine, hyperplasie bénigne de la prostate, prise de poids.</p> <p><b>Peu fréquents</b> : infection par helicobacter, herpès zostérien, érysipèle, broncho-pneumonie, labyrinthite, infection gingivale, lipome, corps flottants du vitré, hémorragie conjonctivale, thrombose veineuse profonde, dysphonie, hémorragie hémorroïdale, selles fréquentes, ulcérations buccales, dermatite allergique, ganglions, nycturie, hémorragies vaginales, sensibilité des seins, fracture des membres inférieurs, augmentation du sodium sanguin.</p> <p><del>3 Événements indésirables spontanément notifiés aux centres de pharmacovigilance sur une période au cours de laquelle, d'après les estimations, plus de 70 millions de patients ont été traités par le célécoxib (diverses doses, durées et indications). Par conséquent, les fréquences de ces événements ne peuvent être déterminées de manière fiable. Les événements indésirables mentionnés pour les patients après commercialisation sont uniquement ceux qui n'ont pas déjà été observés pour les essais portant sur l'arthrite ou la prévention des polypes</del></p> <p><sup>3</sup> Les femmes qui souhaitent avoir un enfant sont exclues de toutes les études. Par conséquent, la consultation de la base de données d'études pour déterminer la fréquence de cet événement n'était pas valable.</p> <p><sup>4</sup> Fréquences reposant sur une méta-analyse cumulative mettant en commun les essais regroupant l'exposition de 38102 patients.</p>	<p><b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b></p>		Arthralgie <sup>4</sup>	Crampes des membres inférieurs		Myosite <sup>4</sup>	Arthralgie, myosite
	<p><b>Affections du rein et des voies urinaires</b></p>			Augmentation de la créatinine, augmentation de l'urée	Insuffisance rénale aiguë <sup>4</sup> , hyponatrémie <sup>4</sup>	Néphrite interstitielle <sup>4</sup> , syndrome néphrotique <sup>4</sup> , lésions glomérulaires minimes <sup>4</sup>	Insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle, hyponatrémie
	<p><b>Affections des organes de reproduction et du sein</b></p>				Troubles menstruels non spécifiés <sup>4</sup>		Diminution de la fécondité chez la femme <sup>3</sup>  Troubles menstruels non spécifiés <sup>4</sup>
	<p><b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b></p>		Symptômes pseudo-grippaux, (maladie pseudo-grippale), œdème périphérique/rétention liquidienne	Œdème du visage, douleur thoracique <sup>4</sup>			

L'évaluation des résultats finaux des essais APC et PreSAP (données groupées des deux essais ; pour les résultats des essais individuels, voir rubrique 5.1), pour les patients traités par 400 mg de célécoxib par jour pendant 3 ans au maximum a montré une augmentation du nombre d'infarctus du myocarde de 7,6 évènements pour 1000 patients (peu fréquent) par rapport au placebo ; il n'a pas été observé d'augmentation du nombre d'AVC (types non différenciés) par rapport au placebo.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).