

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CELECOXIB ACTAVIS 100 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 100 mg de célécoxib.

Excipient à effet notable : chaque gélule contient 24,80 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule blanche, opaque. Le corps contient une bande bleue avec le texte « C9OX - 100 » écrit en blanc.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante chez l'adulte.

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).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires du célécoxib en fonction de la dose et de la durée de 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 4.3, 4.4, 4.8 et 5.1).

Arthrose

La dose journalière usuelle recommandée est de 200 mg répartie en une ou deux prises. Chez certains patients dont les symptômes sont insuffisamment soulagés, l'augmentation de la dose à 200 mg deux fois par jour peut accroître l'efficacité. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique après 2 semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

Polyarthrite rhumatoïde

La dose initiale journalière recommandée est de 200 mg répartie en 2 prises.

Si nécessaire, la dose peut être augmentée ultérieurement à 200 mg deux fois par jour. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique après 2 semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

Spondylarthrite ankylosante

La dose journalière recommandée est de 200 mg répartie en une ou deux prises. Pour un petit nombre de patients dont les symptômes sont insuffisamment soulagés, l'augmentation de la dose à 400 mg répartie en une ou deux prises peut accroître l'efficacité. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique après 2 semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

La dose journalière maximale recommandée pour toutes les indications est de 400 mg.

Sujet âgé (> 65 ans)

Comme pour tout patient, le traitement sera débuté à 200 mg par jour.

Si nécessaire, la dose peut être augmentée ultérieurement à 200 mg deux fois par jour. Une attention particulière doit être portée aux sujets âgés de poids corporel inférieur à 50 kg (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée avérée avec une albumine sérique comprise entre 25 et 35 g/l, le traitement doit être initié à la moitié de la dose recommandée. L'expérience chez ce type de patients se limite à celle des patients cirrhotiques (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

L'expérience avec le célécoxib chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée étant limitée, ces patients devront être traités avec précaution (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Le célécoxib n'est pas indiqué chez l'enfant.

Métaboliseurs lents du CYP2C9

Le risque d'effets indésirables dose-dépendants étant plus élevé, il convient d'administrer avec précaution le célécoxib aux patients connus ou suspectés être des métaboliseurs lents du CYP2C9, sur la base du génotypage ou des antécédents/expériences antérieurs avec d'autres substrats du CYP2C9. Une réduction de la dose, à la moitié de la dose la plus faible recommandée, est à envisager (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Voie orale.

Le CELECOXIB ACTAVIS peut être pris pendant ou en dehors des repas.

4.3. Contre-indications

- Antécédents d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).
- 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 \geq 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).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des complications gastro-intestinales hautes [perforations, ulcères ou hémorragies (PUH)], dont certaines d'issue fatale, ont été observées chez des patients traités par célécoxib.

La prudence sera de rigueur chez les patients les plus à risque de développer une complication gastro-intestinale avec les AINS :

- les sujets âgés,
- les patients également traités par d'autres AINS,
- ou par de l'acide acétylsalicylique,
- ou les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale tels qu'ulcère et hémorragie.

Il existe une majoration du risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (ulcération gastro-intestinale ou autres complications gastro-intestinales) lorsque le célécoxib est utilisé en association avec l'acide acétylsalicylique (même à de faibles posologies). Une différence significative au niveau de la tolérance gastro-intestinale entre l'association inhibiteurs sélectifs de la COX-2 et acide acétylsalicylique comparée à l'association AINS et acide acétylsalicylique n'a pas été démontrée dans les essais cliniques à long terme (voir rubrique 5.1).

L'utilisation concomitante de célécoxib et d'un AINS autre que l'aspirine doit être évitée.

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).

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).

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).

En raison de leur absence d'effets antiplaquettaires, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ne peuvent se substituer à l'acide acétylsalicylique dans la prévention des maladies cardiovasculaires thromboemboliques. Par conséquent, les traitements antiagrégants 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 préexistants 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'événements 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 (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.

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 avec précaution (voir rubrique 5.2).

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.

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).

Ce médicament contient du lactose. 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).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

L'activité anticoagulante devra être contrôlée chez les patients prenant de la warfarine ou des produits similaires, particulièrement dans les premiers jours qui suivront l'initiation ou la modification de la posologie de célécoxib car ces patients ont un risque augmenté de complications hémorragiques. Pour cette raison, la prise d'anticoagulants oraux doit s'accompagner d'une étroite surveillance du taux de prothrombine INR des patients, principalement lors des premiers jours suivant l'initiation du traitement par célécoxib ou lors d'un changement de la posologie du célécoxib (voir rubrique 4.4). Des hémorragies, dont certaines d'issue fatale, associées à un allongement du taux de prothrombine et de l'INR ont été observées chez des patients, notamment chez des sujets âgés, recevant de façon concomitante du célécoxib et de la warfarine.

Les AINS peuvent réduire les effets des médicaments diurétiques et antihypertenseurs. 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. Par conséquent, cette association devra être administrée avec prudence, en particulier chez les sujets âgés. Les patients devront être correctement hydratés et la fonction rénale devra être surveillée après l'instauration du traitement concomitant, puis de façon périodique.

Au cours d'une étude clinique effectuée pendant 28 jours sur des patients atteints d'hypertension de stade I et II, contrôlée par le lisinopril, l'administration de 200 mg de célécoxib deux fois par jour n'a pas entraîné d'augmentation cliniquement significative de la pression artérielle systolique ou diastolique moyenne, comparativement au placebo. L'évaluation a été effectuée par surveillance ambulatoire de la pression artérielle pendant 24 heures. Parmi les patients traités par 200 mg de célécoxib deux fois par jour, 48 % d'entre eux ont été considérés comme non répondeurs au lisinopril lors de la visite clinique finale contre 27 % des patients traités par placebo (ont été définis comme non répondeurs, les sujets dont la pression artérielle diastolique mesurée au tensiomètre > 90 mmHg ou dont l'augmentation de la pression artérielle diastolique était de plus de 10 % comparativement à l'inclusion), cette différence était statistiquement significative.

Une augmentation de la néphrotoxicité de la ciclosporine et du tacrolimus ayant été évoquée en cas d'administration conjointe des AINS avec la ciclosporine ou le tacrolimus, la fonction rénale devra être surveillée en cas d'association du célécoxib avec l'un de ces médicaments.

Le célécoxib peut être utilisé en association avec une faible dose d'acide acétylsalicylique mais ne peut se substituer à l'acide acétylsalicylique dans le cadre de la prévention cardiovasculaire. Dans les études soumises, comme avec d'autres AINS, un risque augmenté d'ulcération gastro-intestinale ou d'autres complications gastro-intestinales a été mis en évidence lors de l'administration concomitante de faibles doses d'acide acétylsalicylique, en comparaison à l'utilisation de célécoxib seul (voir rubrique 5.1).

Interactions pharmacocinétiques

Effets du célécoxib sur les autres médicaments

Le célécoxib est un inhibiteur du cytochrome CYP2D6. Lors du traitement par le célécoxib, les concentrations plasmatiques du dextrométhorphan, substrat du CYP2D6, ont augmenté de 136%. Les concentrations plasmatiques des médicaments substrats de cette enzyme peuvent être augmentées en cas d'association avec le célécoxib. Les médicaments métabolisés par le CYP2D6 sont, par exemple, les antidépresseurs (tricycliques et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques, les antiarythmiques, etc. La posologie des substrats du CYP2D6 dont la dose est adaptée pour chaque patient, pourra être réduite si besoin au début d'un traitement par le célécoxib ou augmentée lors de l'arrêt du traitement par le célécoxib.

Des études *in vitro* ont montré que le célécoxib était susceptible d'inhiber le métabolisme catalysé par le cytochrome CYP2C19. La significativité clinique de cette observation *in vitro* n'est pas connue. Les médicaments métabolisés par le CYP2C19 sont, par exemple, le diazépam, le citalopram et l'imipramine.

Lors d'une étude d'interactions, le célécoxib n'a pas eu d'effets cliniquement significatifs sur les paramètres pharmacocinétiques de contraceptifs oraux (1 mg noréthistérone/ 35 µg éthinyloestradiol).

Le célécoxib n'affecte pas les paramètres pharmacocinétiques du tolbutamide (substrat du cytochrome CYP2C9) ou du glibenclamide de façon cliniquement significative.

Chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, le célécoxib n'a pas d'effet statistiquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques (clairance plasmatique ou rénale) du méthotrexate (aux doses utilisées en rhumatologie). Toutefois, une surveillance adéquate de la toxicité du méthotrexate devra être envisagée lors de l'association de ces deux médicaments.

Chez le sujet sain, l'administration concomitante de 200 mg, deux fois par jour, de célécoxib et 450 mg, deux fois par jour, de lithium a entraîné une augmentation moyenne de 16% du C_{max} et de 18% de l'ASC du lithium. Par conséquent, les patients traités par le lithium devront être étroitement surveillés lors de l'introduction ou de l'arrêt du célécoxib.

Effet des autres médicaments sur le célécoxib

Chez les sujets métaboliseurs lents du CYP2C9, présentant une exposition systémique accrue au célécoxib, un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP2C9 pourrait encore accroître l'exposition au célécoxib. Il convient d'éviter de telles associations chez les métaboliseurs lents connus du CYP2C9 (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Le célécoxib étant principalement métabolisé par le cytochrome CYP2C9, il devra être utilisé à la moitié de la dose recommandée chez les patients traités par le fluconazole. L'utilisation concomitante d'une dose unique de 200 mg de célécoxib et de 200 mg, une fois par jour, de fluconazole, inhibiteur puissant du CYP2C9, a résulté en une augmentation moyenne du C_{max} de 60% et de l'ASC de 130% du célécoxib. L'utilisation concomitante avec des inducteurs du CYP2C9 tels que la rifampicine, la carbamazépine, ou les barbituriques peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques du célécoxib.

Il n'a pas été observé de modification des paramètres pharmacocinétiques du célécoxib avec le kétoconazole ou les antiacides.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

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).

Dans l'espèce humaine, le risque au cours de la grossesse est inconnu mais ne peut être exclu. Comme les autres médicaments inhibant la synthèse des prostaglandines, le célécoxib peut entraîner une inertie utérine et une fermeture prématurée du canal artériel lors du dernier trimestre de la grossesse. Le célécoxib est contre-indiqué au cours de la grossesse et chez les femmes pouvant devenir enceintes (voir rubriques 4.3 et 4.4). En cas de découverte d'une grossesse au cours du traitement, le célécoxib devra être arrêté.

Allaitement

Le célécoxib est excrété dans le lait des rates à des concentrations similaires à celles retrouvées dans le plasma. L'administration de célécoxib à un nombre restreint de femmes qui allaitent a mis en évidence un très faible passage de célécoxib dans le lait maternel. Les patientes traitées par célécoxib ne devront pas allaiter.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients qui présentent des étourdissements, des vertiges ou une somnolence lors de la prise du célécoxib, devront s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

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

- Événements 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 événements 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**.
- Événements 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 rubrique 5.1, Tolérance cardiovasculaire - Études à long terme portant sur des patients présentant des polypes adénomateux sporadiques)
- Événements 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 événements 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 événements.

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)	Fréquence indéterminée (événements survenus après commercialisation) ³
Infections et infestations				
	Sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, infection de l'appareil urinaire			
Affections hématologiques et du système lymphatique				
		Anémie	Leucopénie, thrombocytopénie	Pancytopénie
Affections du système immunitaire				
	Hypersensibilité aggravée			Réactions allergiques graves, choc anaphylactique, anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
		Hyperkaliémie		
Affections psychiatriques				
	Insomnie	Anxiété, dépression, fatigue	Confusion	Hallucinations

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)	Fréquence indéterminée (événements survenus après commercialisation) ³
Affections du système nerveux				
	Vertiges, hypertonie	Paresthésies, somnolence, accident vasculaire cérébral ¹	Ataxie, altération du goût	Céphalées, aggravation de l'épilepsie, méningite aseptique, agueusie, anosmie, hémorragie intracrânienne fatale
Affections oculaires				
		Vision floue		Conjonctivite, hémorragie oculaire, occlusion de l'artère ou de la veine rétinienne
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
		Acouphènes, hypoacousie ¹		
Affections cardiaques				
	Infarctus du myocarde ¹	Insuffisance cardiaque, palpitations, tachycardie		Arythmie
Affections vasculaires				
Hypertension ¹		Aggravation de l'hypertension		Bouffées vasomotrices, vascularite, embolie pulmonaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
	Pharyngite, rhinite, toux, dyspnée ¹			Bronchospasme
Affections gastro-intestinales				
	Douleurs abdominales, diarrhées, dyspepsie, flatulences, vomissements ¹ , dysphagie ¹	Constipation, éructation, gastrite, stomatite, aggravation de l'inflammation gastro-intestinale	Ulcération duodénale, gastrique, œsophagienne, intestinale et du côlon, perforation intestinale, œsophagite, méléna, pancréatite	Nausées, hémorragie gastro-intestinale, colite/colite aggravée
Affections hépatobiliaires				
		Anomalie des fonctions hépatiques, augmentation des ALAT et ASAT	Élévation des enzymes hépatiques	Insuffisance hépatique (parfois d'issue fatale ou nécessitant une greffe du foie), hépatite fulminante (parfois fatale), nécrose hépatique, hépatite, ictère

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)	Fréquence indéterminée (événements survenus après commercialisation) ³
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
	Éruption, prurit	Urticaire	Alopécie, photosensibilité	Ecchymoses, éruption bulleuse, dermatite exfoliative, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
		Crampes des membres inférieurs		Arthralgie, myosite
Affections du rein et des voies urinaires				
		Augmentation de la créatinine, augmentation de l'urée		Insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle, hyponatrémie
Affections des organes de reproduction et du sein				
				Troubles menstruels non spécifiés
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
	Symptômes pseudo-grippaux, œdème périphérique/rétention liquidienne			Douleur thoracique
<p>¹ Événements 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 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>² Par ailleurs, les événements 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>Fréquents : angine de poitrine, syndrome du côlon irritable, néphrolithiase, augmentation de la créatinine sanguine, hyperplasie bénigne de la prostate, prise de poids.</p> <p>Peu fréquents : 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>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.</p>				

L'évaluation des résultats finaux des essais APC et PreSAP (données poolées 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 événements 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 doivent déclarer 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.

4.9. Surdosage

Il n'existe aucune expérience clinique de surdosage. Des doses uniques jusqu'à 1200 mg et des doses répétées jusqu'à 1200 mg, deux fois par jour, ont été administrées pendant 9 jours à des sujets sains sans provoquer d'effets indésirables cliniquement significatifs. En cas d'éventuel surdosage, une prise en charge médicale adaptée est nécessaire, par exemple évacuation du contenu gastrique, surveillance clinique et, si nécessaire, un traitement symptomatique. Il est peu probable que la dialyse soit un moyen efficace d'élimination du médicament en raison de sa forte liaison aux protéines.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : anti-inflammatoire non stéroïdien, antirhumatismal, AINS, Coxibs, code ATC : M01AH01.

Le célécoxib est un inhibiteur oral sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) aux doses utilisées en clinique (200 mg à 400 mg par jour). Aucune inhibition statistiquement significative de la COX-1 évaluée par l'inhibition ex-vivo de la formation de thromboxane B2 (TxB2) n'a été observée à ces doses chez des volontaires sains.

La cyclo-oxygénase est responsable de la synthèse des prostaglandines. Deux isoformes, COX-1 et COX-2, ont été identifiées. La cyclo-oxygénase-2 (COX-2) est l'isoforme de l'enzyme induite par des stimuli pro-inflammatoires et est admise comme étant le principal responsable de la synthèse des médiateurs prostanoïdes de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre. La COX-2 est également impliquée dans l'ovulation, l'implantation et la fermeture du canal artériel, la régulation de la fonction rénale, et certaines fonctions du SNC (induction de la fièvre, perception de la douleur et fonction cognitive). Elle pourrait également jouer un rôle dans la cicatrisation des ulcères. La COX-2 a été mise en évidence dans les tissus autour des ulcères gastriques chez l'homme mais son implication dans la cicatrisation des ulcères n'a pas été établie.

La différence d'activité antiplaquettaire entre certains AINS inhibiteurs de la COX-1 et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 peut avoir une signification clinique chez les patients à risque de réactions thromboemboliques. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 réduisent la formation de prostacycline systémique (et par conséquent, possiblement endothéliale), sans altérer le thromboxane plaquettaire.

Le célécoxib est un dérivé du pyrazole substitué par deux groupements aryl, analogue chimique d'autres sulfamides non-arylaminiques (par exemple thiazides, furosémide) mais il diffère des sulfamides arylaminiques (par exemple sulfaméthoxazole et autres antibiotiques sulfamides).

Un effet dose-dépendant sur la formation de TxB2 a été observé après des doses élevées de célécoxib. Cependant, chez des sujets sains et dans des études à faible effectif, à doses multiples avec 600 mg deux fois par jour (équivalent au triple de la plus forte posologie recommandée), le célécoxib n'a eu aucun effet sur l'agrégation plaquettaire, ni sur le temps de saignement comparativement au placebo.

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.

Cinq essais contrôlés randomisés en double aveugle, comprenant une endoscopie de la partie haute du tractus gastro-intestinal, ont été menés aux doses de 50 à 400 mg, 2 fois par jour, de célécoxib chez environ 4500 patients sans ulcération initiale. Lors d'études endoscopiques sur douze semaines versus naproxène (1000 mg par jour) et ibuprofène (2400 mg par jour), le célécoxib (100 à 800 mg par jour) était associé à un risque d'ulcères gastroduodénaux significativement moindre.

Les données obtenues en comparaison avec le diclofénac (150 mg par jour) manquaient de cohérence. Dans deux des études réalisées sur 12 semaines, le pourcentage de patients présentant une ulcération gastroduodénale détectée par endoscopie n'était pas significativement différent sous placebo, sous célécoxib 200 mg deux fois par jour et sous célécoxib 400 mg, deux fois par jour.

Dans une étude prospective de sécurité à long terme (durée 6 à 15 mois, étude CLASS), 5800 patients arthrosiques et 2200 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont reçu du célécoxib à raison de 400 mg deux fois par jour (soit respectivement quatre fois et deux fois la posologie recommandée pour l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde), de l'ibuprofène à raison de 800 mg trois fois par jour ou du diclofénac à raison de 75 mg deux fois par jour (chacun aux doses thérapeutiques). Vingt deux pour cent des patients inclus prenaient simultanément de faibles doses d'acide acétylsalicylique (≤ 325 mg par jour), essentiellement en prévention cardiovasculaire. En ce qui concerne le critère principal d'évaluation désigné comme étant les ulcères compliqués (définis comme une hémorragie, une perforation ou une occlusion gastro-intestinales), le célécoxib n'a pas été significativement différent de l'ibuprofène, ni du diclofénac individuellement.

Il n'y avait pas non plus de différence statistiquement significative dans le groupe des AINS combinés en ce qui concerne les ulcères compliqués (risque relatif 0,77 ; IC à 95 % 0,41 - 1,46; valeurs basées sur toute la durée de l'étude). Au niveau du critère mixte ulcères compliqués et symptomatiques, l'incidence était significativement moindre dans le groupe célécoxib comparé au groupe AINS (risque relatif 0,66 ; IC à 95 % 0,45 - 0,97), mais pas entre le célécoxib et le diclofénac. Les patients prenant simultanément du célécoxib et de faibles doses d'acide acétylsalicylique ont présenté des taux 4 fois supérieurs d'ulcères compliqués par rapport à ceux sous célécoxib seul. L'incidence des baisses cliniquement significatives de l'hémoglobine (> 2 g/dl), confirmées par des dosages répétés, était significativement moindre chez les patients recevant le célécoxib par rapport au groupe AINS (risque relatif 0,29 ; IC à 95 % 0,17 - 0,48). L'incidence significativement moindre de cet événement sous célécoxib était maintenue avec ou sans prise d'acide acétylsalicylique.

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 (≥ 2 g/dL) et /ou du taux d'hématocrite ($\geq 10\%$) d'origine gastro-intestinale suspectée ou confirmée, était inférieur 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% lorsque qu'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).

Tolérance cardiovasculaire - Etudes à long terme portant sur des patients présentant des polypes adénomateux sporadiques.

Deux études évaluant le célécoxib chez des sujets présentant des polypes adénomateux sporadiques ont été menées : l'essai APC (Adenoma Prevention with Célécoxib) et l'essai PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps).

Dans l'essai APC, une augmentation dose-dépendante du critère composite associant décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde (IDM) et Accident Vasculaire Cérébral (AVC) a été observée avec le célécoxib comparativement au placebo sur les 3 ans de traitement. L'essai PreSAP n'a pas montré d'augmentation statistiquement significative du risque pour le même critère composite.

Dans l'essai APC, le risque relatif regroupant décès d'origine cardiovasculaire, IDM et AVC (critère composite) était de 3,4 (IC à 95% 1,4-8,5) avec 400mg de célécoxib deux fois par jour et de 2,8 (IC à 95% 1,1-7,2) avec 200mg de célécoxib deux fois par jour, comparativement au placebo. Les valeurs cumulées pour ce critère composite sur une période de 3 ans étaient de 3,0 % (20/671 sujets) et 2,5% (17/685 sujets), respectivement comparé à 0,9% (6/679 sujets) pour le placebo. Les augmentations observées comparativement au placebo pour les deux groupes de dose célécoxib étaient principalement dues à une incidence accrue d'infarctus du myocarde.

Dans l'essai PreSAP, le risque relatif pour ce même critère composite était de 1,2 (IC à 95% 0,6-2,4) avec le célécoxib 400mg deux fois par jour comparativement au placebo. Les valeurs cumulées pour ce critère composite sur une période de 3 ans étaient de 2,3% (21/933 sujets) et 1,9% (12/628 sujets) respectivement pour le célécoxib et le placebo. L'incidence du nombre d'infarctus du myocarde était de 1,0 % (9/933 sujets) avec une administration quotidienne de 400 mg de célécoxib et de 0,6 % (4/628 sujets) avec le placebo.

Les données d'une troisième étude effectuée à long terme, ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) n'ont pas montré d'augmentation significative du risque cardiovasculaire avec le célécoxib 200 mg 2 fois par jour comparativement au placebo. Le risque relatif pour un critère composite similaire (décès d'origine cardiovasculaire, IDM, AVC) était de 1,14 (95 % CI 0,61 - 2,12) avec 200 mg de célécoxib deux fois par jour comparativement au placebo. L'incidence d'infarctus du myocarde était de 1,1 % (8/717 patients) avec 200 mg de célécoxib deux fois par jour et 1,2 % (13/1070 patients) avec le placebo.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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.

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 plasmatiques 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.

Le métabolisme du célécoxib utilise principalement le cytochrome P450 2C9. Trois métabolites, inactifs en tant qu'inhibiteurs de COX-1 ou de COX-2, ont été identifiés dans le plasma humain : un alcool primaire, l'acide carboxylique correspondant et la forme glucuroconjuguée.

L'activité du cytochrome P450 2C9 est réduite chez les sujets présentant des polymorphismes génétiques entraînant une diminution de l'activité enzymatique, tels que ceux qui sont homozygotes pour le polymorphisme CYP2C9*3.

Une étude a évalué la pharmacocinétique du célécoxib administré à la dose de 200 mg une fois par jour à des volontaires sains présentant un génotype CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 ou CYP2C9*3/*3. Au cours de celle-ci, après 7 jours de traitement, il a été observé une augmentation respective de la C_{max} médiane et l'ASC₀₋₂₄ du célécoxib des sujets de génotype CYP2C9*3/*3 de 4 et 7 fois les valeurs des autres sujets.

Au cours de trois études distinctes d'administration en dose unique, portant sur un total de 5 sujets de génotype CYP2C9*3/*3, l'ASC₀₋₂₄ d'une dose unique a été environ triplée comparativement à celle des métaboliseurs normaux. On estime que la fréquence du génotype homozygote *3/*3 est de 0,3-1,0 % parmi les différents groupes ethniques.

Il convient d'administrer avec précaution le célécoxib aux patients connus ou suspectés d'être des métaboliseurs lents du CYP2C9 d'après des antécédents/expériences antérieures avec d'autres substrats du CYP2C9 (voir rubrique 4.2).

Il n'a pas été trouvé de différences cliniquement significatives des paramètres pharmacocinétiques du célécoxib entre les sujets âgés Afro-américains et Caucasiens.

La concentration plasmatique de célécoxib est augmentée d'environ 100% chez les femmes âgées (> 65 ans).

Comparés aux sujets avec une fonction hépatique normale, les patients avec une insuffisance hépatique légère présentaient une augmentation moyenne de 53% de la C_{max} et de 26% de l'ASC pour le célécoxib. Les valeurs correspondantes chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée étaient respectivement de 41% et 146%. Chez les patients présentant une insuffisance légère à modérée, la capacité métabolique était bien corrélée à leur taux d'albumine sérique. Le traitement devra être initié à la moitié de la dose recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (albumine sérique comprise entre 25-35 g/l). Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (albumine sérique < 25 g/l) n'ayant pas été étudiés, le célécoxib est contre-indiqué chez ce type de patients.

Il y a peu de données sur l'utilisation du célécoxib dans l'insuffisance rénale. La pharmacocinétique du célécoxib n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale mais ne devrait pas être modifiée de façon notable chez ces patients. En conséquence, la prudence est recommandée lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale. L'insuffisance rénale sévère constitue une contre-indication.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études conventionnelles de toxicité embryo-fœtale ont mis en évidence la survenue dose-dépendante de hernies diaphragmatiques chez le fœtus du rat et de malformations cardiovasculaires chez le fœtus du lapin, lors d'expositions systémiques à la substance libre environ 5 fois (chez le rat) et 3 fois (chez le lapin) supérieures à celles obtenues avec la dose maximale quotidienne recommandée chez l'homme (400 mg). Des hernies diaphragmatiques ont été également constatées lors d'une étude de toxicité péri et post natale chez le rat qui comportait une exposition au produit pendant la période d'organogenèse.

Dans cette dernière étude, à la plus faible exposition systémique pour laquelle cette anomalie est survenue chez un seul animal, la marge relative de sécurité était estimée à 3 fois la dose maximale journalière recommandée chez l'homme.

Chez les animaux, l'exposition au célécoxib pendant les phases précoces du développement embryonnaire a provoqué des pertes pré et post implantatoires. Ces effets sont attendus suite à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Le célécoxib est excrété dans le lait des rates. Lors d'une étude de péri et post natalité chez le rat, une toxicité a été observée chez les petits.

Se basant sur les résultats d'études conventionnelles de génotoxicité ou de cancérogenèse, aucun risque particulier chez l'homme n'a été observé, excepté ceux mentionnés dans d'autres rubriques du RCP. Au cours d'une étude de toxicité de deux ans, une augmentation des thromboses non surrenaliennes a été observée à des doses élevées chez le rat mâle.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule

Lactose monohydraté, povidone, croscarmellose sodique, laurilsulfate de sodium, stéarate de magnésium.

Enveloppe de la gélule

Gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

Encre d'impression

Gommes laques, propylèneglycol, laque aluminique d'indigotine (E132).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

30 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 1, 10, 20, 30, 40, 50, 60 et 100 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ACTAVIS GROUP PTC EHF
REYKJAVIKURVEGUR 76-78
220 HAFNARFJORDUR
ISLANDE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 278 581-5 ou 34009 278 581 5 4 : 1 gélule sous plaquette (PVC/Aluminium).
- 278 582-1 ou 34009 278 582 1 5 : 10 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 278 583-8 ou 34009 278 583 8 3 : 20 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 278 584-4 ou 34009 278 584 4 4 : 30 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 278 585-0 ou 34009 278 585 0 5 : 40 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 278 586-7 ou 34009 278 586 7 3 : 50 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 278 587-3 ou 34009 278 587 3 4 : 60 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 586 651-4 ou 34009 586 651 4 1 : 100 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

Liste I.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CELECOXIB ACTAVIS 100 mg, gélule

Célécoxib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque gélule contient 100 mg de célécoxib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire : lactose.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule.

Boîte de 1, 10, 20, 30, 40, 50, 60 et 100.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Sans objet.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

ACTAVIS GROUP PTC EHF
REYKJAVIKURVEGUR 76-78
220 HAFNARFJORDUR
ISLANDE

Exploitant

ACTAVIS FRANCE
CENTRE D'AFFAIRES LA BOURSIDIÈRE
92357 LE PLESSIS ROBINSON CEDEX
FRANCE

Fabricant

Sans objet.

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 08 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Plaquettes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CELECOXIB ACTAVIS 100 mg, gélule

Célécoxib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

ACTAVIS GROUP PTC EHF

Exploitant

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DE LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

CELECOXIB ACTAVIS 100 mg, gélule

Célécoxib

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que CELECOXIB ACTAVIS 100 mg, gélule et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CELECOXIB ACTAVIS 100 mg, gélule ?
3. Comment prendre CELECOXIB ACTAVIS 100 mg, gélule ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver CELECOXIB ACTAVIS 100 mg, gélule ?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE CELECOXIB ACTAVIS 100 mg, gélule ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique

CELECOXIB ACTAVIS appartient à la classe des médicaments appelée les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et plus spécifiquement au sous-groupe des (COX-2) inhibiteurs. Votre corps produit des prostaglandines qui peuvent causer une douleur et une inflammation. Dans le cas de maladies telles que l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde, votre corps en produit plus. CELECOXIB ACTAVIS agit en diminuant la production de prostaglandines et ainsi diminue la douleur et l'inflammation.

Indications thérapeutiques

CELECOXIB ACTAVIS est utilisé pour soulager les signes et symptômes de l'**arthrose**, de la **polyarthrite rhumatoïde** et de la **spondylarthrite ankylosante**.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE CELECOXIB ACTAVIS 100 mg, gélule ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

CELECOXIB ACTAVIS vous a été prescrit par votre médecin. Les informations suivantes vous aideront à l'utiliser de façon optimale. Si vous avez d'autres questions, veuillez demander à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Contre-indications

Ne prenez jamais CELECOXIB ACTAVIS 100 mg, gélule :

Informez votre médecin si vous êtes concerné par l'un des cas suivants car ceux-ci ne permettent pas d'utiliser CELECOXIB ACTAVIS :

- allergie (hypersensibilité) au célécoxib ou à l'un des constituants de CELECOXIB ACTAVIS,
- antécédents d'allergie à la classe de médicaments appelée « sulfamides » (certains antibiotiques utilisés dans le traitement d'infections en font partie),
- présence d'un ulcère ou d'une hémorragie au niveau de votre estomac ou de vos intestins,
- antécédents d'asthme, de polypes dans le nez, de congestion nasale grave ou d'une réaction allergique avec éruption cutanée accompagnée de démangeaisons, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou du cou, des difficultés à respirer ou des râles, déclenchés par la prise d'acide acétylsalicylique ou d'un autre anti-inflammatoire utilisé contre la douleur (AINS),
- grossesse. Si vous êtes susceptible d'être enceinte pendant votre traitement, vous devez discuter de mesures de contraception avec votre médecin.
- allaitement,
- maladie grave du foie,
- maladie grave des reins,
- maladie inflammatoire des intestins telle qu'une rectocolite hémorragique ou une maladie de Crohn,
- insuffisance cardiaque, maladie ischémique du cœur avérée ou pathologie cérébrovasculaire, tels qu'un diagnostic de crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire (diminution temporaire du flux sanguin vers le cerveau), une angine de poitrine ou une obstruction des vaisseaux sanguins irriguant le cœur ou le cerveau,
- présence ou antécédents de problèmes de circulation sanguine (maladie artérielle périphérique) ou antécédent d'intervention chirurgicale des artères de vos jambes.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec CELECOXIB ACTAVIS 100 mg, gélule :

Vérifiez avec votre médecin si vous êtes concerné par l'un des cas suivants :

- antécédents d'ulcère ou d'hémorragie au niveau de votre estomac ou de vos intestins (ne prenez pas CELECOXIB ACTAVIS si vous êtes actuellement atteint d'un ulcère ou d'une hémorragie au niveau de votre estomac ou de vos intestins),
- utilisation d'acide acétylsalicylique (y compris à faible dose pour protéger votre cœur),
- utilisation de médicaments pour diminuer la coagulation sanguine (par exemple la warfarine),
- l'administration de CELECOXIB ACTAVIS se fait en même temps que celle d'autres AINS, en dehors de l'acide acétylsalicylique, tels que l'ibuprofène ou le diclofénac. L'administration concomitante de ces médicaments doit être évitée.
- tabagisme, diabète, hypertension ou cholestérol élevé,
- pathologies du cœur, du foie ou des reins ; votre médecin pourra être amené à vous suivre de façon régulière,
- rétention hydrique (chevilles et pieds gonflés),
- déshydratation, par exemple suite à une maladie, des diarrhées ou la prise de diurétiques (utilisés dans le traitement des œdèmes),
- antécédents de réaction allergique ou de réaction cutanée grave à des médicaments,
- sensation de malaise suite à une infection ou lors d'une suspicion d'infection, CELECOXIB ACTAVIS peut masquer une fièvre ou d'autres signes d'infection ou d'inflammation,
- âge supérieur à 65 ans ; votre médecin pourra être amené à vous suivre de façon régulière.

Comme avec les autres AINS (par exemple ibuprofène et diclofénac), ce médicament peut provoquer une augmentation de la tension artérielle ; c'est pourquoi votre médecin pourra être amené à contrôler votre tension artérielle régulièrement.

Quelques cas de réactions hépatiques graves ont été rapportés avec le célécoxib, parmi lesquelles une inflammation hépatique grave, une lésion hépatique, une insuffisance hépatique (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.

La prise de CELECOXIB ACTAVIS rend plus difficile une grossesse. Vous devez informer votre médecin si vous souhaitez être enceinte ou si vous avez des problèmes pour être enceinte (voir rubrique « Grossesse et allaitement »).

L'utilisation de ce médicament 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).

Interactions avec d'autres médicaments

Prise ou utilisation d'autres médicaments

Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments. Veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même obtenu sans ordonnance et notamment :

- du dextrométhorphan (médicament antitussif),
- des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), des antagonistes de l'angiotensine II (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque)
- des diurétiques (utilisés dans le traitement des œdèmes),
- du fluconazole ou de la rifampicine (médicament traitant les infections fongiques et bactériennes),
- de la warfarine ou d'autres anticoagulants oraux (« antiagrégants » qui diminue la formation de caillots sanguins),
- du lithium (médicament utilisé dans le traitement de certains types de dépression),
- d'autres médicaments utilisés pour traiter la dépression, les troubles du sommeil, l'hypertension artérielle ou un rythme cardiaque irrégulier,
- des neuroleptiques (utilisés dans le traitement de certains troubles mentaux),
- du méthotrexate (utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis ou de la leucémie),
- de la carbamazépine (utilisée dans le traitement de l'épilepsie, des convulsions, de certains types de douleur ou de dépression),
- des barbituriques (utilisés dans le traitement de l'épilepsie, des convulsions et de certains troubles du sommeil),
- de la ciclosporine et du tacrolimus (médicaments immunosuppresseurs utilisés par exemple après une greffe).

CELECOXIB ACTAVIS peut être pris avec des doses faibles d'aspirine (75 mg par jour ou moins). Demandez conseil à votre médecin avant de prendre ces deux médicaments ensemble.

Interactions avec les aliments et les boissons

Sans objet.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

CELECOXIB ACTAVIS ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou susceptibles de l'être (femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace).

Si vous découvrez que vous être enceinte pendant le traitement par CELECOXIB ACTAVIS, vous devez arrêter la prise de ce médicament et consulter rapidement votre médecin pour un traitement alternatif.

CELECOXIB ACTAVIS ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Sportifs

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous devez avoir connaissance des effets de CELECOXIB ACTAVIS sur votre organisme avant de conduire ou d'utiliser des machines. Si vous vous sentez étourdi ou somnolent après la prise de CELECOXIB ACTAVIS, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines avant que ces effets aient disparu.

Informations importantes concernant certains composants de CELECOXIB ACTAVIS 100 mg, gélule

Ce médicament contient du lactose.

3. COMMENT PRENDRE CELECOXIB ACTAVIS 100 mg, gélule ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Posologie

Prenez toujours CELECOXIB ACTAVIS selon la prescription de votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Si vous pensez ou sentez que l'effet de CELECOXIB ACTAVIS est trop fort ou trop faible pour vous, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Votre médecin vous informera de la dose à prendre. Comme le risque d'effets indésirables liés à des problèmes cardiaques peut augmenter avec la dose et la durée de traitement, il est important d'utiliser la dose la plus faible pour soulager votre douleur et de ne pas prendre CELECOXIB ACTAVIS plus longtemps que le temps nécessaire à contrôler vos symptômes.

Si vous ne ressentez pas d'amélioration après deux semaines de traitement, contactez votre médecin.

Pour l'arthrose, la posologie habituelle est de 200 mg par jour ; elle peut être augmentée par votre médecin à 400 mg maximum si besoin.

La dose initiale est habituellement :

- une gélule de 200 mg une fois par jour ou,
- une gélule de 100 mg deux fois par jour.

Pour la polyarthrite rhumatoïde, la posologie habituelle est de 200 mg par jour ; elle peut être augmentée par votre médecin à 400 mg maximum si besoin.

La dose initiale est habituellement :

- une gélule de 100 mg deux fois par jour.

Pour la spondylarthrite ankylosante, la posologie habituelle est de 200 mg par jour ; elle peut être augmentée par votre médecin à 400 mg maximum si besoin.

La dose initiale est habituellement :

- une gélule de 200 mg une fois par jour ou,
- une gélule de 100 mg deux fois par jour.

Problèmes rénaux ou hépatiques : informez votre médecin si vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques car vous pourriez avoir besoin d'une dose plus faible.

Personnes âgées, en particulier pesant moins de 50 kg : si vous avez plus de 65 ans et en particulier si vous pesez moins de 50 kg, votre médecin peut être amené à vous suivre plus étroitement.

Enfants : CELECOXIB ACTAVIS est réservé à l'adulte et ne doit pas être utilisé chez l'enfant.

Ne pas dépasser la dose de 400 mg/jour.

Mode d'administration

Les gélules de CELECOXIB ACTAVIS doivent être avalées avec un verre d'eau. Les gélules peuvent être prises à n'importe quel moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Cependant, essayez de prendre chaque dose de CELECOXIB ACTAVIS toujours au même moment de la journée.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus de CELECOXIB ACTAVIS 100 mg, gélule que vous n'auriez dû :

Ne prenez pas plus de gélules que votre médecin vous a prescrites. Si vous avez pris plus de gélules, consultez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou l'hôpital et prenez votre médicament avec vous.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez de prendre CELECOXIB ACTAVIS 100 mg, gélule :

Si vous avez oublié de prendre une gélule, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oublié de prendre.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez de prendre CELECOXIB ACTAVIS 100 mg, gélule :

L'interruption brutale de votre traitement par CELECOXIB ACTAVIS peut provoquer une aggravation de vos symptômes. N'interrompez pas la prise de CELECOXIB ACTAVIS sauf si votre médecin vous le demande. Votre médecin pourra vous conseiller de réduire la dose pendant quelques jours avant d'interrompre définitivement le traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'information à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, CELECOXIB ACTAVIS 100 mg, gélule est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Les effets indésirables listés ci-dessous ont été observés chez des patients atteints d'arthrose qui ont pris du CELECOXIB ACTAVIS. Les effets indésirables indiqués avec un astérisque (*) listés ci-dessous sont ceux survenus aux fréquences les plus élevées chez les patients ayant pris CELECOXIB ACTAVIS pour prévenir les polypes du côlon. Les patients de ces études ont pris CELECOXIB ACTAVIS à de fortes doses pendant une longue durée.

Si un des effets suivants survient, arrêtez immédiatement CELECOXIB ACTAVIS et contactez votre médecin :

- une réaction allergique pouvant être caractérisée par une éruption cutanée, un gonflement du visage, des râles ou une difficulté à respirer,
- des troubles cardiaques pouvant se caractériser par une douleur dans la poitrine,
- une douleur intense au niveau de l'estomac ou des signes de saignement au niveau de l'estomac ou des intestins incluant la coloration noire des selles, la présence de sang dans les selles ou les vomissements,
- une réaction cutanée telle qu'une éruption, des bulles ou un décollement de la peau,
- une insuffisance hépatique dont les symptômes peuvent inclure des nausées (mal au cœur), des diarrhées, une jaunisse (votre peau ou le blanc de vos yeux se colorent en jaune).

Très fréquents : survient chez plus de 1 personne sur 10 :

- Hypertension*.

Fréquents : survient chez plus de 1 à 10 personnes sur 100 :

- Crise cardiaque*.
- Rétention hydrique avec gonflement des chevilles, jambes et/ou mains.
- Infections de l'appareil urinaire.
- Essoufflement*, sinusite (inflammation ou infection des sinus, sinus bouchés ou douloureux), nez bouché ou qui coule, mal de gorge, toux, coup de froid, symptômes pseudo-grippaux.
- Vertiges, difficulté à dormir.
- Vomissements*, mal à l'estomac, diarrhées, indigestion, flatulence.
- Eruption, démangeaison.
- Raideur musculaire.
- Difficulté à avaler*.
- Aggravation d'allergies existantes.

Peu fréquents : survient chez plus de 1 à 10 personnes sur 1000 :

- Accident vasculaire cérébral*.
- Insuffisance cardiaque, palpitations (conscience de ses battements cardiaques), rythme cardiaque rapide.
- Aggravation d'une hypertension existante.

- Anomalies des tests hépatiques sanguins.
- Anomalies des tests rénaux sanguins.
- Anémie (diminution des globules rouges pouvant causer de la fatigue et des difficultés respiratoires).
- Anxiété, dépression, fatigue, somnolence, sensation de fourmillements ou de picotements (« fourmis »).
- Augmentation du taux de potassium dans le sang (pouvant causer des nausées (mal au cœur), de la fatigue, une faiblesse musculaire ou des palpitations).
- Vision diminuée ou trouble de la vision, bourdonnement dans les oreilles, douleur dans la bouche, difficulté à entendre*.
- Constipation, rôt, inflammation de l'estomac (indigestion, mal d'estomac ou vomissements), aggravation de l'inflammation de l'estomac ou des intestins.
- Crampes dans les jambes.
- Eruption cutanée avec démangeaison (urticaire).

Rares : survient chez plus de 1 à 10 personnes sur 10 000 :

- Ulcères (saignements) de l'estomac, de l'œsophage ou des intestins, rupture des intestins (pouvant provoquer des maux d'estomac, fièvre, nausées, vomissements, occlusion intestinale), selles foncées ou noires, inflammation de l'œsophage (pouvant causer une difficulté à avaler), inflammation du pancréas (pouvant causer une douleur à l'estomac).
- Diminution du nombre de globules blancs (qui aident à la protection contre les infections) et des plaquettes (augmentation du risque de saignement ou de contusions).
- Difficulté à coordonner les mouvements.
- Confusion, modification du goût.
- Augmentation de la sensibilité à la lumière.
- Chute des cheveux.
- Augmentation des valeurs hépatiques.

Inconnus : la fréquence ne peut être déterminée au vue des données disponibles :

- Saignement au niveau du cerveau pouvant être fatal.
- Réactions allergiques graves (y compris choc anaphylactique potentiellement fatal) pouvant causer une éruption cutanée, un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou du cou, des râles ou une respiration sifflante, une difficulté à respirer.
- Saignement au niveau de l'estomac ou des intestins (pouvant causer des selles sanguinolentes ou des vomissements), inflammation des intestins ou du côlon, nausées (mal au cœur).
- Réactions cutanées graves telles que syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (pouvant causer une éruption, des bulles ou un décollement de la peau) et pustulose exanthématique aiguë généralisée (zone rouge gonflée marquée de nombreuses petites pustules). Une réaction allergique dite « retardée » avec des symptômes possibles tels que des éruptions cutanées, un gonflement du visage, de la fièvre, gonflement des ganglions et les résultats d'analyse anormaux (par exemple, le foie, cellules de sang (éosinophilie, un type de comptage de globules blanc en relief).
- Insuffisance hépatique, lésion hépatique et inflammation hépatique grave (parfois d'issue fatale ou nécessitant une greffe du foie). Les symptômes peuvent inclure des nausées (mal au cœur), des diarrhées, une jaunisse (une décoloration jaune de la peau et des yeux), des urines foncées, des selles claires, un saignement, des démangeaisons ou des frissons.
- Problèmes rénaux (insuffisance rénale possible, inflammation des reins).
- Obstruction d'une artère irriguant les poumons. Les symptômes peuvent inclure une difficulté respiratoire, des douleurs aiguës lors de la respiration ou un collapsus (affaissement du tissu pulmonaire).
- Rythme cardiaque irrégulier.
- Méningite (inflammation de la membrane entourant le cerveau et la moelle épinière).
- Hallucinations.
- Aggravation de l'épilepsie (potentiellement plus fréquente et/ou convulsions graves).
- Inflammation des vaisseaux sanguins (pouvant causer de la fièvre, des douleurs, des taches violettes sur la peau).
- Obstruction d'une artère ou d'une veine au niveau de l'œil pouvant mener à une perte de vision partielle ou complète, conjonctivite, infection (œil rouge) ou saignement au niveau de l'œil.
- Diminution du nombre des globules rouges, globules blancs et plaquettes (pouvant provoquer une sensation de fatigue, des bleus, des saignements du nez fréquents et augmentation du risque d'infections).
- Douleur thoracique.
- Trouble de l'odorat.
- Décoloration de la peau (bleus), douleur et faiblesse musculaire, douleur articulaire.
- Troubles menstruels.
- Maux de tête, rougeur brusque du visage.

- Diminution du taux de sodium dans le sang (pouvant causer une perte d'appétit, des maux de tête, des nausées (mal au cœur), des crampes et une fatigue musculaire).
- Agueusie (perte du goût).

Au cours des études cliniques non reliées aux indications arthrose et autres maladies rhumatologiques dans lesquelles CELECOXIB ACTAVIS a été administré à des doses de 400 mg par jour pendant 3 ans, les effets indésirables supplémentaires suivants ont été observés :

Fréquents : survient chez plus de 1 à 10 personnes sur 100:

- Problèmes cardiaques : angine de poitrine, douleur à la poitrine.
- Problèmes gastriques : syndrome du côlon irritable (pouvant se manifester par une douleur à l'estomac, des diarrhées, une indigestion, une flatulence).
- Calculs rénaux (pouvant provoquer une douleur gastrique ou dorsale, la présence de sang dans les urines), difficulté à uriner.
- Prise de poids.
- Hyperplasie bénigne de la prostate (augmentation de la taille de la prostate).

Peu fréquents : survient chez plus de 1 à 10 personnes sur 1 000 :

- Thrombose veineuse profonde (caillot sanguin habituellement au niveau des jambes pouvant causer une douleur, un gonflement ou une rougeur du mollet ou une difficulté à respirer).
- Problèmes gastriques : infection au niveau de l'estomac (pouvant causer une irritation ou des ulcères au niveau de l'estomac et des intestins)
- Fracture des membres inférieurs.
- Zona, infection cutanée, eczéma (éruption cutanée sèche et qui démange), pneumonie (infection des poumons (toux possible, fièvre, difficulté à respirer)).
- Impression de « mouches » dans les yeux causant une vision diminuée ou trouble, vertiges dus à des troubles de l'oreille interne, lésion cutanée, gencives enflammées ou saignantes, douleur au niveau de la bouche.
- Urines importantes pendant la nuit, saignement lié à des hémorroïdes, selles fréquentes.
- Amas graisseux sous la peau ou ailleurs, kyste ganglionnaire (gonflement douloureux au niveau ou autour des articulations et des tendons de la main ou du pied), difficulté à parler, saignement vaginal anormal ou très important, douleur mammaire.
- Augmentation du taux de sodium dans le sang.
- Dermatitis allergiques (réactions cutanées allergiques).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement 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. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER CELECOXIB ACTAVIS 100 mg, gélule ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Date de péremption

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP.

La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conditions de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient CELECOXIB ACTAVIS 100 mg, gélule ?

La substance active est : célécoxib.

Chaque gélule contient 100 mg de célécoxib.

Les autres composants sont :

Contenu de la gélule

Lactose monohydraté, povidone, croscarmellose sodique, laurilsulfate de sodium, stéarate de magnésium.

Enveloppe de la gélule

Gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

Encre d'impression

Gommes laques, propylèneglycol, laque aluminique d'indigotine (E132).

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est ce que CELECOXIB ACTAVIS 100 mg, gélule et contenu de l'emballage extérieur ?

Ce médicament se présente sous forme de gélule blanche, opaque. Le corps contient une bande bleue avec le texte « C9OX - 100 » écrit en blanc.

Boîte de 1, 10, 20, 30, 40, 50, 60 et 100 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

ACTAVIS GROUP PTC EHF
REYKJAVIKURVEGUR 76-78
220 HAFNARFJORDUR
ISLANDE

Exploitant

ACTAVIS FRANCE
CENTRE D'AFFAIRES LA BOURSIDIERE
92357 LE PLESSIS ROBINSON CEDEX
FRANCE

Fabricant

SYNTHON HISPANIA
C/ CASTELLO N°1
POL. LAS SALINAS
SANT BOI DE LLOBREGAT
08830 BARCELONA
ESPAGNE

Ou

SYNTHON BV
MICROWEG 22
6545CM NIJMEGEN
PAYS-BAS

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Conformément à la réglementation en vigueur.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.