

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Onsenal 200 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 200 mg de célécoxib.

Excipients : Lactose monohydraté 49,8 mg.

Pour les excipients, cf. rubrique 6.1. Liste des excipients.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Gélules blanches, opaques présentant deux bandes dorées indiquant 7767 et 200.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Onsenal est indiqué pour la réduction du nombre de polypes adénomateux intestinaux dans la polyposse adénomateuse familiale (PAF), en association à la chirurgie et en complément d'une surveillance endoscopique (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »).

L'effet de la réduction du nombre et de la taille des polypes induite par Onsenal sur le risque de cancer intestinal n'a pas été démontré (voir rubriques 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi » et 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques »).

4.2 Posologie et mode d'administration

La dose orale recommandée est de deux gélules de 200 mg deux fois par jour, prises au cours des repas (voir rubrique 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques »).

La prise en charge habituelle des patients présentant une polyposse adénomateuse familiale devra être poursuivie lors du traitement par le célécoxib.

La dose journalière maximale recommandée est de 800 mg.

Insuffisance hépatique : Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (albumine sérique comprise entre 25 et 35 g/l), la dose journalière recommandée de célécoxib devra être réduite de 50% (voir rubriques 4.3 « Contre-indications » et 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques »). Des précautions sont nécessaires en l'absence d'expérience chez ces patients avec des doses supérieures à 200 mg.

Insuffisance rénale : L'expérience avec le célécoxib chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée étant limitée, ces patients devront être traités avec précaution (voir rubriques 4.3 « Contre-indications », 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi » et 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques »).

Population pédiatrique : L'expérience avec le célécoxib chez les patients âgés de moins de 18 ans présentant une PAF se limite à une étude pilote unique auprès d'une population très réduite dans laquelle les patients recevaient des doses journalières allant jusqu'à 16 mg/kg de célécoxib, correspondant à la dose journalière recommandée de 800 mg chez le sujet adulte présentant une PAF (voir rubrique 5.1).

Métaboliseurs lents du CYP2C9 : Les patients métaboliseurs lents du CYP2C9 ou suspectés de l'être sur la base du génotype ou d'antécédents/d'expérience avec d'autres substrats du CYP2C9, devront recevoir le célécoxib avec précaution, car le risque d'effets indésirables dose-dépendants est accru.

Les patients avec l'allèle CYP2C9*3, et en particulier ceux ayant un génotype CYP2C9*3*3 homozygote, peuvent être exposés à des taux de célécoxib supérieurs à ceux pour lesquels la sécurité a été étudiée dans les essais cliniques. Par conséquent, le risque d'une forte exposition au célécoxib chez les métaboliseurs lents doit être particulièrement pris en considération lors du traitement de patients présentant une PAF. Une dose réduite en début de traitement devra être envisagée (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés : La dose chez les patients âgés présentant une polypose adénomateuse familiale n'a pas été établie. Des précautions particulières peuvent s'avérer nécessaires chez ces patients (voir rubrique 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques »).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1 « Liste des excipients »).
- Hypersensibilité connue aux sulfamides.
- Ulcère peptique évolutif ou saignement gastro-intestinal (GI).
- Patients ayant des antécédents d'asthme, de rhinite aiguë, de polypes nasaux, d'œdème de Quincke, d'urticaire ou d'autres réactions de type allergique déclenchés par la prise d'acide acétylsalicylique ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (cyclo-oxygénase-2).
- Grossesse et femmes en âge de procréer, en l'absence d'une contraception efficace (voir rubriques 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction », 4.6 « Grossesse et allaitement » et 5.3 « Données de sécurité précliniques »).
- Allaitement (voir rubriques 4.6 « Grossesse et allaitement » et 5.3 « Données de sécurité précliniques »).
- Insuffisance hépatique sévère (albumine sérique < 25 g/l ou score de Child-Pugh ≥ 10) (Classe C).
- Patients présentant une insuffisance rénale avec 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 particulières d'emploi

Le traitement de la polypose adénomateuse familiale avec le célécoxib a été étudié jusqu'à 6 mois et n'a pas montré de diminution du risque de cancer gastro-intestinal ou d'une autre forme de cancer ou de réduction de la nécessité d'un recours à la chirurgie. Par conséquent, la prise en charge habituelle des patients présentant une polypose adénomateuse familiale ne devra pas être modifiée du fait de l'administration concomitante du célécoxib. En particulier, la fréquence de la surveillance endoscopique de routine ne devra pas être diminuée et la chirurgie pour polypose adénomateuse familiale ne devra pas être retardée.

Troubles gastro-intestinaux

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 est recommandée lors du traitement des patients les plus à risque de développer une complication gastro-intestinale avec les AINS : les sujets âgés, les patients prenant comme traitements concomitants d'autres AINS ou de l'acide acétylsalicylique ou les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale telle qu'ulcération et hémorragie GI.

Il existe une potentialisation 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 / acide acétylsalicylique et l'association AINS / acide acétylsalicylique n'a pas été démontrée dans les essais cliniques à long terme (voir rubrique 5.1). L'association du célécoxib et d'un AINS autre que l'aspirine devra être évitée.

Les patients présentant une polypose adénomateuse familiale ayant une anastomose iléo-rectale ou une anastomose iléo-anale peuvent développer des ulcérations anastomotiques. En cas d'ulcère anastomotique, les patients ne devront pas recevoir de traitement concomitant incluant les anticoagulants ou l'acide acétylsalicylique.

Affections hématologiques et lymphatiques / Affections cardiovasculaires

En comparaison au placebo, une augmentation du nombre d'événements cardiovasculaires graves, principalement des infarctus du myocarde, a été observée dans un essai 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 « Propriétés pharmacodynamiques »).

Etant donné que les risques cardiovasculaires du célécoxib ont été accrus avec une prise biquotidienne de 400 mg de célécoxib lors de l'essai clinique APC (rubrique 5.1), la réponse au célécoxib du patient présentant une PAF devra être réexaminée périodiquement afin d'éviter toute exposition inutile chez les patients présentant une PAF pour lesquels le célécoxib n'est pas efficace (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 « Propriétés pharmacodynamiques »).

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 anti-agrégants plaquettaires ne devront pas être arrêtés (voir rubrique 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques »).

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 sont également nécessaires chez les patients traités par des diurétiques ou présentant un risque d'hypovolémie.

Comme tous les AINS, le célécoxib peut entraîner l'apparition d'une hypertension ou l'aggravation d'une hypertension préexistante, susceptibles de contribuer à augmenter l'incidence des événements cardiovasculaires. En conséquence, la pression artérielle devra être étroitement surveillée au début du traitement par célécoxib et tout au long du traitement.

Dans le cas des sujets âgés présentant un dysfonctionnement cardiaque léger à modéré nécessitant une thérapie, une attention particulière et un suivi sont justifiés. 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 devra être assurée.

Affections rénales et hépatiques

Les AINS, dont le célécoxib, sont susceptibles d'entraîner 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 à plus haut risque de toxicité rénale sont ceux ayant une altération de la fonction rénale, une insuffisance cardiaque, une anomalie fonctionnelle hépatique et les sujets âgés. Ces patients devront être rigoureusement surveillés pendant le traitement par célécoxib.

L'expérience avec le célécoxib chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique légère ou modérée, est limitée ; en conséquence, ces patients devront être traités avec précaution (voir rubriques 4.2 « Posologie et mode d'administration » et 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques »).

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

Réactions cutanées

Des réactions cutanées graves, certaines d'issue fatale, comme 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 « Effets indésirables »). 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 « Effets indésirables »). Les patients présentant des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à tout autre médicament peuvent présenter un risque accru de réactions cutanées graves ou de réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 4.3 « Contre-indications »). Le traitement par célécoxib doit être arrêté dès les premiers signes de rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Autres

Les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2C9 doivent être traités avec précaution (voir rubrique 5.2).

Le célécoxib peut masquer une fièvre et d'autres signes d'inflammation.

Chez des patients traités conjointement par warfarine, des hémorragies graves ont été rapportées. Des précautions devront être prises en cas d'association du célécoxib avec la warfarine ou d'autres anticoagulants oraux (voir rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction »).

Les gélules d'Onsenal 200 mg contiennent du lactose (49,8 mg). Les patients ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, une déficience en lactase LAPP ou une malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Interactions pharmacodynamiques

La majorité des études d'interaction a été réalisée avec des doses de célécoxib de 200 mg deux fois par jour (comme celles utilisées dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde). Un effet plus prononcé avec des doses de 400 mg deux fois par jour ne peut donc être exclu.

L'activité anti-coagulante devra être contrôlée chez les patients prenant de la warfarine ou d'autres anticoagulants, en particulier les premiers jours suivant l'initiation ou le changement de posologie du 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 temps de prothrombine INR des patients.

Des hémorragies, dont certaines ont été d'évolution fatale, associées à un allongement du temps de prothrombine ont été rapportées, chez des patients souffrant d'arthrose (principalement chez les sujets

âgés), recevant de façon concomitante du célécoxib et de la warfarine (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »).

Les AINS peuvent réduire les effets des médicaments diurétiques et anti-hypertenseurs. Comme pour les AINS, le risque d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, peut être augmenté chez certains patients présentant une fonction rénale altérée (par exemple : patients déshydratés ou patients âgés) lors de l'association des IEC ou des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II avec ces 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.

Dans le cadre d'une étude clinique de 28 jours réalisée chez des patients atteints d'hypertension artérielle de grade 1 et 2 contrôlée par le lisinopril, l'administration de 200 mg de célécoxib 2x/j n'a conclu à aucune augmentation clinique significative, par rapport au traitement par placebo, de la pression artérielle systolique ou diastolique quotidienne moyenne, déterminée par la surveillance ambulatoire de la pression artérielle sur 24h. Parmi les patients traités par célécoxib 200 mg 2x/j, 48 % ont été considérés comme non répondeurs au lisinopril lors de la visite clinique finale (soit une pression artérielle diastolique au brassard > 90 mmHg ou augmentée > de 10 % par rapport à la valeur basale), contre 27 % des patients traités par le placebo ; cette différence a été statistiquement significative.

Une augmentation de la néphrotoxicité de la ciclosporine et du tacrolimus a été évoquée en cas d'administration concomitante des AINS avec les dérivés de la ciclosporine D 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. 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 « Propriétés pharmacodynamiques »).

Interactions pharmacocinétiques

Effets du célécoxib sur les autres médicaments

Le célécoxib est un faible inhibiteur du cytochrome CYP2D6. Lors du traitement par le célécoxib, les concentrations plasmatiques moyennes 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 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.

Dans une étude d'interaction, le célécoxib n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (1 mg de noréthistérone / 35 µg d'éthinylestradiol). Le célécoxib n'affecte pas les paramètres pharmacocinétiques du tolbutamide (substrat du cytochrome CYP2C9) ou du glibenclamide de façon cliniquement pertinente.

Chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, le célécoxib n'a pas eu 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 liée au méthotrexate devra être envisagée lors de l'association de ces deux médicaments.

Chez les sujets sains, l'administration concomitante de 200 mg, deux fois par jour, de célécoxib avec 450 mg, deux fois par jour de lithium, a entraîné une augmentation moyenne de 16% de la 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.

Effets des autres médicaments sur le célécoxib

Chez les sujets qui sont métaboliseurs lents du CYP2C9 et qui présentent une exposition systémique accrue au célécoxib, un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP2C9 (par exemple le fluconazole, l'amiodarone) pourrait entraîner des augmentations consécutives de l'exposition au célécoxib. Ces associations doivent être évitées chez les métaboliseurs lents avérés du CYP2C9 (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Le célécoxib étant principalement métabolisé par le 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 entraîné une augmentation moyenne de la C_{max} de 60% et de l'ASC de 130% du célécoxib (des études équivalentes n'ont pas été menées avec l'amiodarone ou d'autres inhibiteurs connus du CYP2C9). 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.

4.6. Grossesse et allaitement

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 (voir rubriques 4.3 « Contre-indications » et 5.3 « Données de sécurité précliniques »). Le risque potentiel chez l'humain est inconnu. 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.

Le célécoxib est contre-indiqué au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer en l'absence d'une contraception efficace (voir rubrique 4.3 « Contre-indications »).

En cas de découverte d'une grossesse au cours du traitement, le célécoxib devra être arrêté.

Le célécoxib est excrété dans le lait des rates allaitantes à des concentrations similaires à celles retrouvées dans le plasma. L'administration du célécoxib à un nombre limité de femmes allaitantes a révélé un très faible taux de passage de célécoxib dans le lait maternel. Les patientes traitées par le célécoxib ne doivent pas allaiter.

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

Il n'a pas été réalisé d'études pour déterminer les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, 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 effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et classés par fréquence dans le **Tableau 1**, sur la base des données des sources suivantes :

- Les effets indésirables rapportés chez les patients atteints d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde à des taux d'incidence supérieurs à 0,01 % et supérieurs à ceux rapportés pour le placebo sur 12 essais cliniques menés avec un médicament de référence et/ou un placebo, d'une durée maximale de 12 semaines, avec des doses quotidiennes de célécoxib allant de 100 mg à 800 mg. Dans des

études supplémentaires utilisant comme comparateurs des AINS non sélectifs, environ 7400 patients arthritiques ont été traités par célécoxib jusqu'à 800 mg/jour, dont 2300 environ ont été traités pendant au moins 1 an. Les effets indésirables observés avec le célécoxib dans ces études supplémentaires ont été cohérents avec ceux constatés chez les patients atteints d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde du **Tableau 1**.

- Les effets indésirables rapportés spontanément après la mise sur le marché, période pendant laquelle on estime à plus de 70 millions le nombre de patients traités par le célécoxib (différentes doses, durées et indications). Dans la mesure où tous les effets indésirables ne sont pas rapportés au titulaire de l'AMM et inclus dans la base de données de pharmacovigilance, il est difficile d'établir de manière fiable la fréquence de ces effets indésirables.

TABEAU 1	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100)	Rare (≥1/10,000 à <1/1000)	Fréquence indéterminée (Expérience après la mise sur le marché)¹
Infections et infestations	Sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, infection du tractus urinaire			
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie	Leucopénie, thrombocytopénie	Pancytopénie
Affections du système immunitaire	Aggravation d'allergie			Réactions allergiques graves, choc anaphylactique, anaphylaxie
Affections psychiatriques	Insomnie	Anxiété, dépression, fatigue	Confusion	Hallucinations
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyperkaliémie		
Affections du système nerveux	Étourdissements , hypertension	Paresthésie, sommolence	Ataxie, dysgueusie	Céphalée, aggravation d'épilepsie, méningite aseptique, agueusie, anosmie, hémorragie intracrânienne fatale
Affections oculaires		Vision floue		Conjonctivite, hémorragie oculaire, occlusion de la veine ou de l'artère rétinienne
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphènes		Baisse de l'audition

Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque, palpitations, tachycardie	Infarctus du myocarde ²	Arythmie
Affections vasculaires		Hypertension, aggravation de l'hypertension		Bouffées vasomotrices, vascularite, embolie pulmonaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pharyngite, rhinite, toux	Dyspnée		Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, flatulence	Constipation, éructation, gastrite, stomatite, vomissements, aggravation de l'inflammation gastro-intestinale	Ulcérations duodénale, gastrique, œsophagienne, intestinale et du côlon, dysphagie, perforation intestinale, œsophagite, mélèna, pancréatite	Nausée, pancréatite aiguë, hémorragie gastro-intestinale, colite/aggravation de colite
Affections hépatobiliaires		Anomalies de la fonction hépatique, élévation des ASAT et ALAT	Elévation des enzymes hépatiques	Hépatite, insuffisance hépatique, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash, prurit	Urticaire	Alopécie, photosensibilité	Ecchymose, éruption bulleuse, dermatite exfoliative, érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, angio-œdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Crampes dans les jambes		Arthralgie, myosite
Affections du rein et des voies urinaires		Elévation de la créatinine, élévation de l'azotémie		Insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle, hyponatrémie
Affections des organes de reproduction et du sein				Troubles menstruels
Troubles généraux et anomalies au site	Syndrome pseudo-grippal, oedème périphérique/			Douleur thoracique

d'administratio n	rétention hydrique			
¹ Effets indésirables rapportés spontanément auprès de la base de données de pharmacovigilance sur une période pendant laquelle on estime à plus de 70 millions le nombre de patients traités par le célécoxib (différentes doses, durées et indications). En conséquence, la fréquence des effets indésirables ne peut pas être établie de manière fiable. Les effets indésirables listés pour la population après la mise sur le marché sont seulement ceux qui ne sont pas déjà listés dans le tableau 1 des essais sur l'arthrose ou dans le tableau 2 sur la prévention de la polypose. ² Dans une analyse rassemblant les résultats de 20 essais contrôlés contre placebo dans le traitement de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde de durées allant de plus de 2 semaines à un an, le surcroît d'infarctus du myocarde par rapport au placebo chez les patients traités par célécoxib 200 ou 400 mg par jour était de 0,7 événements pour 1000 patients (incidence rare) et il n'y a pas eu de surcroît d'accidents vasculaires cérébraux.				

Les effets indésirables supplémentaires listés par classe de systèmes d'organes et classés par fréquence dans le **Tableau 2** ont été rapportés avec des taux d'incidence supérieurs à ceux du placebo chez les sujets traités par le célécoxib à raison de 400 à 800 mg par jour dans le cadre d'essais de prévention de la polypose à long terme et pouvant durer jusqu'à 3 ans (essais APC et PreSAP ; voir rubrique 5.1, Propriétés pharmacodynamiques : Sécurité cardiovasculaire – Etudes à long terme impliquant des sujets présentant des polypes adénomateux sporadiques).

TABLEAU 2	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100)
Infections et infestations		Otite, infection mycosique (les infections mycosiques étaient essentiellement non systémiques)	Infection à Helicobacter, zona, érysipèle, surinfection d'une plaie, infection gingivale, labyrinthite, infection bactérienne
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)			Lipome
Affections psychiatriques			Troubles du sommeil
Affections du système nerveux			Infarctus cérébral
Affections oculaires			Corps flottants du vitré, hémorragie conjonctivale
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Hypoacousie
Affections cardiaques		Angine de poitrine ; infarctus du myocarde	Angine instable, insuffisance valvulaire aortique, athérosclérose coronarienne, bradycardie sinusale, hypertrophie ventriculaire
Affections vasculaires	Hypertension *		Thrombose veineuse profonde ; hématome
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée	Dysphonie
Affections gastro-intestinales	Diarrhée*	Nausées, reflux gastro-œsophagien, diverticule,	Hémorragie hémorroïdale, selles fréquentes, ulcérations de la

		vomissements*, dysphagie, syndrome du côlon irritable	bouche, stomatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Dermatite allergique
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Spasmes musculaires	Ganglions
Affections du rein et des voies urinaires		Néphrolithiase, augmentation du taux de créatinine sanguine	Nocturie
Affections des organes de reproduction et du sein		Hyperplasie bénigne de la prostate, prostatite, augmentation du taux d'antigène prostatique spécifique	Hémorragie vaginale, mastodynie, dysménorrhée, kyste ovarien, symptômes de la ménopause
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème	
Investigations		Prise de poids	Augmentation des taux sanguins de : potassium, sodium, hémoglobine Diminution des taux sanguins de : hématocrite, testostérone
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Fracture du pied, fracture des membres inférieurs, épicondylite, rupture tendineuse, fracture
* L'hypertension, les vomissements et la diarrhée figurent dans le Tableau 2 car ces symptômes ont été rapportés plus souvent dans ces études, qui se sont déroulées sur une période de 3 ans, par rapport au Tableau 1, qui présente les effets indésirables survenus dans le cadre d'études d'une durée de 12 semaines.			

Il ressort des données finales (expertisées) de l'essai APC mené chez des patients traités par célécoxib à raison de 800 mg/jour pendant une durée maximale de trois ans, que le surcroît d'infarctus du myocarde par rapport au placebo était de 11 événements pour 1000 patients (fréquent) ; et de 5 événements pour 1000 patients pour l'AVC (peu fréquent ; types d'AVC non différenciés).

4.9 Surdosage

Il n'existe aucune expérience clinique de surdosage dans le cadre des essais cliniques. 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 entraîner d'événements 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, code ATC : L01XX33

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

Le célécoxib est un inhibiteur oral, sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2). 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 chez des volontaires sains à la dose thérapeutique, dans la polypose adénomateuse familiale, de 400 mg deux fois par jour.

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 supposée être le principal responsable de la synthèse des médiateurs prostanoides de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre. Des taux élevés de COX-2 sont retrouvés dans de nombreuses lésions pré-malignes (tels que les polypes adénomateux colorectaux) et les cancers épithéliaux. La polypose adénomateuse familiale (PAF) est une maladie génétique résultant d'une altération génétique autosomale dominante d'un gène suppresseur de tumeur, le gène APC (Adenomatous Polyposis Coli). Les polypes avec mutation du gène APC et non traités surexprimant la COX-2, continuent de se former et de se développer dans le colon ou le rectum avec un risque d'évolution vers un cancer colorectal de 100%. 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 système nerveux central (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 de la COX-2 réduisent la formation de prostacycline systémique (et par conséquent, possiblement endothéliale), sans altérer le thromboxane plaquettaire.

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, le célécoxib n'a eu aucun effet sur l'agrégation plaquettaire, ni sur le temps de saignement comparativement au placebo.

Il a été prouvé expérimentalement que le(s) mécanisme(s) d'action par le(s)quel(s) le célécoxib entraîne la mort de la tumeur semble(nt) être lié(s) à l'induction de l'apoptose et l'inhibition de l'angiogenèse. L'inhibition de la COX-2 peut avoir des conséquences sur la viabilité de la tumeur sans relation avec l'inflammation.

Le célécoxib inhibe la formation des tumeurs dans les modèles pré-cliniques de cancer du colon, qui surexpriment la COX-2, induites chimiquement (le modèle rat AOM) ou par mutation génétique (le modèle souris MIN).

Il a été montré que le célécoxib réduisait le nombre et la taille des polypes adénomateux colorectaux. Une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle contre placebo, a été menée chez 83 patients présentant une polypose adénomateuse familiale. La population étudiée comportait 58 patients ayant subi préalablement une colectomie partielle ou totale et 25 patients présentaient un colon intact. Treize sujets avaient un phénotype atténué pour la polypose adénomateuse familiale. La réduction moyenne du nombre des polypes colorectaux après 6 mois de traitement était de 28% (SD ± 24%) pour le célécoxib à la dose de 400 mg deux fois par jour, ce qui est statistiquement supérieur au placebo (moyenne de 5%, SD ± 16%). Une réduction notable de la surface adénomateuse duodénale a également été observée comparativement au placebo (14,5% avec le célécoxib 400 mg deux fois par jour versus 1,4% avec le placebo), qui cependant n'était pas statistiquement significative.

Etude pilote chez les adolescents présentant une PAF : un total de 18 enfants âgés de 10 à 14 ans ayant un génotype ou un phénotype FAP-positif ont été traités par le célécoxib aux doses de 4 mg/kg/jour (4 patients, contre 2 patients traités avec le placebo), de 8 mg/kg/jour (4 patients, contre 2 patients traités avec le placebo), ou de 16 mg/kg/jour (4 patients, contre 2 patients traités avec le placebo). Les résultats ont démontré une réduction statistiquement significative du nombre de polypes dans tous les groupes traités par le célécoxib en comparaison aux groupes correspondants traités par le placebo. La réduction la plus importante a été observée chez les patients traités par le célécoxib à la dose de 16 mg/kg/jour, qui correspond à la dose recommandée de 800 mg par jour chez l'adulte présentant une PAF. Les données de sécurité ont été étudiées en détail par un Comité de surveillance indépendant, ayant conclu que la dose de célécoxib de 16 mg/kg/jour était une dose sûre à recommander pour de futures études chez les adolescents présentant une PAF.

La toxicité cardiovasculaire à long terme des enfants exposés au célécoxib n'a pas été évaluée, et on ignore si le risque à long terme est similaire au risque observé chez les adultes exposés au célécoxib ou à d'autres COX-2 sélectifs et AINS non sélectifs (voir rubrique 4.4 ; effets cardiovasculaires).

Sécurité cardiovasculaire – Etudes à long terme impliquant des sujets présentant des polypes adénomateux sporadiques : Deux études chez des sujets présentant des polypes adénomateux sporadiques ont été menées avec le célécoxib, à savoir l'essai APC (prévention d'adénome par le célécoxib) et l'essai PreSAP (prévention des polypes adénomateux spontanés). L'essai APC a mis en évidence une augmentation dose-dépendante du critère composite (expertisé) associant décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC avec le célécoxib par rapport au placebo durant 3 années de traitement. L'essai PreSAP n'a pas montré d'augmentation statistiquement significative du risque pour le même critère composite.

Dans l'essai APC, les risques relatifs comparés au placebo pour un critère composite (expertisé) regroupant décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC étaient de 3,4 (IC à 95 % 1,4 – 8,5) avec une prise biquotidienne de 400 mg de célécoxib et de 2,8 (IC à 95 % 1,1 – 7,2) avec une prise biquotidienne de 200 mg de célécoxib. Les taux cumulés pour ce critère composite sur 3 ans étaient respectivement de 3,0 % (20 cas/671 sujets) et de 2,5 % (17 cas/685 sujets), contre 0,9 % (6 cas/679 sujets) pour le placebo. Les augmentations observées dans les deux groupes célécoxib et placebo s'expliquent principalement par une incidence accrue d'infarctus du myocarde.

Dans l'essai PreSAP, le risque relatif comparé au placebo pour ce même critère composite (expertisé) était de 1,2 (IC à 95 % 0,6 – 2,4) avec une prise quotidienne de 400 mg de célécoxib par rapport au placebo. Les taux cumulés pour ce critère composite sur 3 ans étaient respectivement de 2,3 % (21 cas/933 sujets) et de 1,9 % (12 cas/628 sujets). L'incidence d'infarctus du myocarde (expertisé) était de 1,0 % (9 sujets/933) avec une prise quotidienne de 400 mg de célécoxib, contre 0,6 % (4 cas/628 sujets) avec le placebo.

Les données issues d'une troisième étude à long terme appelée ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) n'ont révélé aucune augmentation significative du risque cardiovasculaire associée à la prise biquotidienne de 200 mg de célécoxib par rapport au placebo. Le risque relatif comparé au placebo pour un critère composite similaire (décès d'origine CV, IDM, AVC) était de 1,14 (IC à 95 % 0,61 – 2,12) avec une prise biquotidienne de 200 mg de célécoxib. L'incidence d'infarctus du myocarde était de 1,1 % (8 cas/717 patients) avec une prise biquotidienne de 200 mg de célécoxib, contre 1,2 % (13 cas/1070 patients) avec le placebo.

Les données issues des analyses poolées des essais randomisés contrôlés suggèrent également que le risque cardiovasculaire pourrait être associé à l'utilisation du célécoxib par rapport au placebo, indiquant des différences du niveau du risque lié à la dose de célécoxib.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée à ce médicament.

Cela signifie qu'à cause de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations

complètes sur ce médicament. L'Agence européenne du médicament (EMA) réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être fournie, et si nécessaire ce RCP sera mis à jour.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le célécoxib est bien absorbé, et les pics de concentration plasmatique sont atteints en 2 à 3 heures environ. La prise avec la nourriture (repas riche en graisses) retarde l'absorption d'environ 1 heure avec une augmentation de l'absorption totale (ASC) de 10 à 20%.

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 célécoxib n'est pas préférentiellement lié aux érythrocytes. La demi-vie d'élimination est de 8 à 12 heures. L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques 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 est principalement lié au cytochrome P450 CYP2C9. Trois métabolites, inactifs comme inhibiteurs de COX-1 ou de COX-2, ont été identifiés dans le plasma humain, à savoir un alcool primaire, l'acide carboxylique correspondant et son conjugué glucuronide. L'activité du cytochrome P450 CYP2C9 est réduite chez les personnes présentant un polymorphisme génétique ayant pour effet de réduire l'activité enzymatique, à l'instar des variantes homozygotes du polymorphisme CYP2C9*3.

Dans une étude pharmacocinétique d'administration d'une dose quotidienne de 200 mg de célécoxib chez des volontaires sains de génotype CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 ou CYP2C9*3/*3, les valeurs médianes de la C_{max} et de l'AUC 0-24 du célécoxib au jour 7 étaient respectivement 4 fois et 7 fois plus importantes chez les sujets de génotype CYP2C9*3/*3 par rapport aux autres génotypes. Dans trois études distinctes menées chez 5 sujets de génotype CYP2C9*3/*3, l'AUC 0-24 d'une dose unique a été augmentée de 3 fois environ par rapport aux métaboliseurs normaux. On estime à 0,3 à 1,0 % la fréquence du génotype *3/*3 homozygote parmi les différents groupes ethniques.

Les patients métaboliseurs lents du CYP2C9 ou suspectés de l'être sur la base d'antécédents/d'expérience avec d'autres substrats du CYP2C9, devront recevoir le célécoxib avec précaution (voir rubrique 4.2).

Il n'a pas été trouvé de différences cliniquement significatives des paramètres pharmacocinétiques du célécoxib entre les populations afro-américaine et caucasienne. La concentration plasmatique du célécoxib est accrue 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. Lorsqu'une dose de 200 mg par jour est administrée, 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. Chez les patients présentant une polypose adénomateuse familiale avec une insuffisance hépatique modérée (albumine sérique comprise entre 25-35 g/l), la dose quotidienne recommandée de célécoxib devra être réduite de 50%. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (albumine sérique < 25g/l) n'ont pas été étudiés, le célécoxib est contre-indiqué chez ce type de patients.

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 du fait qu'il est largement métabolisé par le foie. Il y a peu de données sur l'utilisation du célécoxib dans l'insuffisance rénale et

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 précliniques

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 d'environ 3 fois (chez le rat) et 2 fois (chez le lapin) supérieures à celles obtenues avec la dose quotidienne recommandée chez l'homme (800 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 2 fois la dose journalière recommandée chez l'homme (800 mg).

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.

Au cours d'une étude de toxicité de deux ans, une augmentation des thromboses non surrénaliennes a été observée à des doses élevées chez le rat mâle.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu des gélules :
lactose monohydraté
laurylsulfate de sodium
povidone K30
croscarmellose
stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule :
gélatine
dioxyde de titane (E171)

Encre :
shellac
propylène glycol
oxyde ferrique (E172)

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées transparentes ou opaques (PVC/ACLAR/Aluminium)

Boîtes de 10 ou 60 gélules

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Royaume-Uni

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/03/259/001-002-003-004

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

17 octobre 2003 / 17 octobre 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Onsenal 400 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 400 mg de célécoxib.

Excipients: Lactose Monohydraté 99.6 mg

Pour les excipients, cf. rubrique 6.1 Liste des excipients.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Gélules blanches, opaques présentant deux bandes vertes indiquant 7767 et 400.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Onsenal est indiqué pour la réduction du nombre de polypes adénomateux intestinaux dans la polypose adénomateuse familiale (PAF), en association à la chirurgie et en complément d'une surveillance endoscopique (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »).

L'effet de la réduction du nombre et de la taille des polypes induite par Onsenal sur le risque de cancer intestinal n'a pas été démontré (voir rubriques 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »).

4.2 Posologie et mode d'administration

La dose orale recommandée est de une gélule de 400 mg deux fois par jour, prise au cours des repas (voir rubrique 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques »).

La prise en charge habituelle des patients présentant une polypose adénomateuse familiale devra être poursuivie lors du traitement par le célécoxib.

La dose journalière maximale recommandée est de 800 mg.

Insuffisance hépatique : Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (albumine sérique comprise entre 25 et 35 g/l), la dose journalière recommandée de célécoxib devra être réduite de 50% (voir rubriques 4.3 « Contre-indications » et 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques »). Des précautions sont nécessaires en l'absence d'expérience chez ces patients avec des doses supérieures à 200 mg.

Insuffisance rénale : L'expérience avec le célécoxib chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée étant limitée, ces patients devront être traités avec précaution (voir rubriques 4.3 « Contre-indications », 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi » et 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques »).

Population pédiatrique : L'expérience avec le célécoxib chez les patients âgés de moins de 18 ans présentant une PAF se limite à une étude pilote unique auprès d'une population très réduite dans laquelle les patients recevaient des doses journalières allant jusqu'à 16 mg/kg de célécoxib, correspondant à la dose journalière recommandée de 800 mg chez le sujet adulte présentant une PAF (voir rubrique 5.1).

Métaboliseurs lents du CYP2C9 : Les patients métaboliseurs lents du CYP2C9 ou suspectés de l'être sur la base du génotype ou d'antécédents/d'expérience avec d'autres substrats du CYP2C9, devront recevoir le célécoxib avec précaution, car le risque d'effets indésirables dose-dépendants est accru.

Les patients avec l'allèle CYP2C9*3, et en particulier ceux ayant un génotype CYP2C9*3*3 homozygote, peuvent être exposés à des taux de célécoxib supérieurs à ceux pour lesquels la sécurité a été étudiée dans les essais cliniques. Par conséquent, le risque d'une forte exposition au célécoxib chez les métaboliseurs lents doit être particulièrement pris en considération lors du traitement de patients présentant une PAF. Une dose réduite en début de traitement devra être envisagée (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés : La dose chez les patients âgés présentant une polypose adénomateuse familiale n'a pas été établie. Des précautions particulières peuvent s'avérer nécessaires chez ces patients (voir rubrique 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques »).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1 « Liste des excipients »).
- Hypersensibilité connue aux sulfamides.
- Ulcère peptique évolutif ou saignement gastro-intestinal (GI).
- Patients ayant des antécédents d'asthme, de rhinite aiguë, de polypes nasaux, d'œdème de Quincke, d'urticaire ou d'autres réactions de type allergique déclenchés par la prise d'acide acétylsalicylique ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (cyclo-oxygénase-2).
- Grossesse et femmes en âge de procréer, en l'absence d'une contraception efficace (voir rubriques 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction », 4.6 « Grossesse et allaitement » et 5.3 « Données de sécurité précliniques »).
- Allaitement (voir rubriques 4.6 « Grossesse et allaitement » et 5.3 « Données de sécurité précliniques »).
- Insuffisance hépatique sévère (albumine sérique < 25 g/l ou score de Child-Pugh ≥ 10) (Classe C).
- Patients présentant une insuffisance rénale avec 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 particulières d'emploi

Le traitement de la polypose adénomateuse familiale avec le célécoxib a été étudié jusqu'à 6 mois et n'a pas montré de diminution du risque de cancer gastro-intestinal ou d'une autre forme de cancer ou de réduction de la nécessité d'un recours à la chirurgie. Par conséquent, la prise en charge habituelle des patients présentant une polypose adénomateuse familiale ne devra pas être modifiée du fait de l'administration concomitante du célécoxib. En particulier, la fréquence de la surveillance endoscopique de routine ne devra pas être diminuée et la chirurgie pour polypose adénomateuse familiale ne devra pas être retardée.

Troubles gastro-intestinaux

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 est recommandée lors du traitement des patients les plus à risque de développer une complication gastro-intestinale avec les AINS : les sujets âgés, les patients prenant comme traitements concomitants d'autres AINS ou de l'acide acétylsalicylique ou les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale telle qu'ulcération et hémorragie GI.

Il existe une potentialisation du risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (ulcération gastro-

intestinale ou autre 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 / acide acétylsalicylique et l'association AINS / acide acétylsalicylique n'a pas été démontrée dans les essais cliniques à long terme (voir rubrique 5.1).

L'association du célécoxib et d'un AINS autre que l'aspirine devra être évitée.

Les patients présentant une polypose adénomateuse familiale ayant une anastomose iléo-rectale ou une anastomose iléo-anale peuvent développer des ulcérations anastomotiques. En cas d'ulcère anastomotique, les patients ne devront pas recevoir de traitement concomitant incluant les anticoagulants ou l'acide acétylsalicylique.

Affections hématologiques et lymphatiques / Affections cardiovasculaires

En comparaison au placebo, une augmentation du nombre d'événements cardiovasculaires graves, principalement des infarctus du myocarde, a été observée dans un essai clinique 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 « Propriétés pharmacodynamiques »).

Etant donné que les risques cardiovasculaires du célécoxib ont été accrus avec une prise biquotidienne de 400 mg de célécoxib lors de l'essai clinique APC (rubrique 5.1), la réponse au célécoxib du patient présentant une PAF devra être réexaminée périodiquement afin d'éviter toute exposition inutile chez les patients présentant une PAF pour lesquels le célécoxib n'est pas efficace (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 « Propriétés pharmacodynamiques »).

En raison de leur absence d'effets plaquettaires, 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 anti-agrégant plaquettaires ne devront pas être arrêtés (voir rubrique 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques »).

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 quel qu'en soit l'origine, car l'inhibition des prostaglandines peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et une rétention hydrique. Des précautions sont également nécessaires chez les patients traités par des diurétiques ou présentant un risque d'hypovolémie.

Comme tous les AINS, le célécoxib peut entraîner l'apparition d'une hypertension ou l'aggravation d'une hypertension préexistante, susceptibles de contribuer à augmenter l'incidence des événements cardiovasculaires. En conséquence, la pression artérielle devra être étroitement surveillée au début du traitement par célécoxib et tout au long du traitement.

Dans le cas des sujets âgés présentant un dysfonctionnement cardiaque léger à modéré nécessitant une thérapie, une attention particulière et un suivi sont justifiés. 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 devra être assurée.

Affections rénales et hépatiques

Les AINS, dont le célécoxib, sont susceptibles d'entraîner 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 à plus haut risque de toxicité rénale sont ceux ayant une altération de la fonction rénale, une insuffisance cardiaque, une anomalie fonctionnelle hépatique et les sujets âgés. Ces patients devront être rigoureusement surveillés pendant le traitement par célécoxib.

L'expérience avec le célécoxib chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique légère ou modérée, est limitée ; en conséquence, ces patients devront être traités avec précaution (voir rubriques 4.2 et 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques »).

Des mesures appropriées doivent être prises et l'arrêt du traitement par célécoxib doit être envisagé s'il existe une quelconque détérioration fonctionnelle d'un des organes sus mentionnés au cours du traitement.

Réactions cutanées

Des réactions cutanées graves, certaines d'issue fatale, comme 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 de réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 4.3 « Contre-indications »). Le traitement par célécoxib doit être arrêté dès les premiers signes de rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Autres

Les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2C9 doivent être traités avec précaution (voir rubrique 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques »).

Le célécoxib peut masquer une fièvre et d'autres signes d'inflammation.

Chez des patients traités conjointement par warfarine des hémorragies graves ont été rapportées. Des précautions devront être prises lors de l'administration concomitante du célécoxib avec la warfarine et d'autres anticoagulants oraux (voir rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction »).

Les gélules d'Onsenal 400 mg contiennent du lactose (99,6 mg). Les patients ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, une déficience en lactase LAPP ou une malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Interactions pharmacodynamiques

La majorité des études d'interaction a été réalisée avec des doses de célécoxib de 200 mg deux fois par jour (comme celles utilisées dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde). Un effet plus prononcé avec des doses de 400 mg deux fois par jour ne peut donc être exclu.

L'activité anti-coagulante devra être contrôlée chez les patients prenant de la warfarine ou d'autres anticoagulants, en particulier les premiers jours suivant l'initiation ou le changement de posologie du 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 temps de prothrombine INR des patients.

L'activité anti-coagulante devra être contrôlée chez les patients prenant de la warfarine ou des produits de la même famille, en particulier les premiers jours suivant l'initiation ou le changement de

posologie du célécoxib. Des hémorragies, dont certaines ont été d'évolution fatale, associées à un allongement du temps de prothrombine ont été rapportées, chez des patients souffrant d'arthrose (principalement chez les sujets âgés), recevant de façon concomitante du célécoxib et de la warfarine (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »).

Les AINS peuvent réduire les effets des médicaments diurétiques et anti-hypertenseurs. Comme pour les AINS, le risque d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, peut être augmenté chez certains patients présentant une fonction rénale altérée (par exemple : patients déshydratés ou patients âgés) lors de l'association des IEC ou des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II avec ces 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.

Dans le cadre d'une étude clinique de 28 jours réalisée chez des patients atteints d'hypertension artérielle de grade 1 et 2 contrôlée par le lisinopril, l'administration de 200 mg de célécoxib 2x/j n'a conclu à aucune augmentation clinique significative, par rapport au traitement par placebo, de la pression artérielle systolique ou diastolique quotidienne moyenne, déterminée par la surveillance ambulatoire de la pression artérielle sur 24h. Parmi les patients traités par célécoxib 200 mg 2x/j, 48 % ont été considérés comme non répondeurs au lisinopril lors de la visite clinique finale (soit une pression artérielle diastolique au brassard > 90 mmHg ou augmentée > de 10 % par rapport à la valeur basale), contre 27 % des patients traités par le placebo ; cette différence a été statistiquement significative.

Une augmentation de la néphrotoxicité de la ciclosporine et du tacrolimus a été évoquée en cas d'administration concomitante des AINS avec les dérivés de la ciclosporine D 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. 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 « Propriétés pharmacodynamiques »).

Interactions pharmacocinétiques

Effets du célécoxib sur les autres médicaments

Le célécoxib est un faible inhibiteur du cytochrome CYP2D6. Lors du traitement par le célécoxib, les concentrations plasmatiques moyennes du dextrométhorphone, 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 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.

Dans une étude d'interaction, le célécoxib n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (1 mg de noréthistérone / 35 µg d'éthinylestradiol).

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

Chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, le célécoxib n'a pas eu 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 liée au méthotrexate devra être envisagée lors de l'association de ces deux médicaments.

Chez les sujets sains, l'administration concomitante de 200 mg, deux fois par jour, de célécoxib avec 450 mg, deux fois par jour de lithium, a entraîné une augmentation moyenne de 16% de la 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.

Effets des autres médicaments sur le célécoxib

Chez les sujets qui sont métaboliseurs lents du CYP2C9 et qui présentent une exposition systémique accrue au célécoxib, un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP2C9 (par exemple le fluconazole, l'amiodarone) pourrait entraîner des augmentations consécutives de l'exposition au célécoxib. Ces associations doivent être évitées chez les métaboliseurs lents avérés du CYP2C9 (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Le célécoxib étant principalement métabolisé par le 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 entraîné une augmentation moyenne de la C_{max} de 60% et de l'ASC de 130% du célécoxib (des études équivalentes n'ont pas été menées avec l'amiodarone ou d'autres inhibiteurs connus du CYP2C9). 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.

4.6 Grossesse et allaitement

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 (voir rubriques 4.3 « Contre-indications » et 5.3 « Données de sécurité précliniques »). Le risque potentiel chez l'humain est inconnu. 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.

Le célécoxib est contre-indiqué au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer en l'absence d'une contraception efficace (voir rubrique 4.3 « Contre-indications »).

En cas de découverte d'une grossesse au cours du traitement, le célécoxib devra être arrêté.

Le célécoxib est excrété dans le lait des rates allaitantes à des concentrations similaires à celles retrouvées dans le plasma. L'administration du célécoxib à un nombre limité de femmes allaitantes a révélé un très faible taux de passage de célécoxib dans le lait maternel. Les patientes traitées par le célécoxib ne doivent pas allaiter.

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

Il n'a pas été réalisé d'études pour déterminer les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, 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 effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et classés par fréquence dans le **Tableau 1**, sur la base des données des sources suivantes :

- Les effets indésirables rapportés chez les patients atteints d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde

à des taux d'incidence supérieurs à 0,01 % et supérieurs à ceux rapportés pour le placebo sur 12 essais cliniques menés avec un médicament de référence et/ou un placebo, d'une durée maximale de 12 semaines, avec des doses quotidiennes de célécoxib allant de 100 mg à 800 mg. Dans des études supplémentaires utilisant comme comparateurs des AINS non sélectifs, environ 7400 patients arthritiques ont été traités par célécoxib jusqu'à 800 mg/jour, dont 2300 environ ont été traités pendant au moins 1 an. Les effets indésirables observés avec le célécoxib dans ces études supplémentaires ont été cohérents avec ceux constatés chez les patients atteints d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde du **Tableau 1**.

- Les effets indésirables rapportés spontanément après la mise sur le marché, période pendant laquelle on estime à plus de 70 millions le nombre de patients traités par le célécoxib (différentes doses, durées et indications). Dans la mesure où tous les effets indésirables ne sont pas rapportés au titulaire de l'AMM et inclus dans la base de données de pharmacovigilance, il est difficile d'établir de manière fiable la fréquence de ces effets indésirables.

TABLEAU 1	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100)	Rare (≥1/10,000 à <1/1000)	Fréquence indéterminée (Expérience après la mise sur le marché)¹
Infections et infestations	Sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, infection du tractus urinaire			
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie	Leucopénie, thrombocytopénie	Pancytopénie
Affections du système immunitaire	Aggravation d'allergie			Réactions allergiques graves, choc anaphylactique, anaphylaxie
Affections psychiatriques	Insomnie	Anxiété, dépression, fatigue	Confusion	Hallucinations
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyperkaliémie		
Affections du système nerveux	Etourdissements , hypertonie	Paresthésie, somnolence	Ataxie, disgueusie	Céphalée, aggravation d'épilepsie, méningite aseptique, agueusie, anosmie, hémorragie intracrânienne fatale
Affections oculaires		Vision floue		Conjonctivite, hémorragie oculaire, occlusion de la veine ou de l'artère rétinienne

Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphènes		Baisse de l'audition
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque, palpitations, tachycardie	Infarctus du myocarde ²	Arythmie
Affections vasculaires		Hypertension, aggravation de l'hypertension		Bouffées vasomotrices, vascularite, embolie pulmonaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pharyngite, rhinite, toux	Dyspnée		Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, flatulence	Constipation, éructation, gastrite, stomatite, vomissements, aggravation de l'inflammation gastro-intestinale	Ulcérations duodénale, gastrique, œsophagienne, intestinale et du côlon, dysphagie, perforation intestinale, œsophagite, méléna, pancréatite	Nausée, pancréatite aiguë, hémorragie gastro-intestinale, colite/aggravation de colite
Affections hépatobiliaires		Anomalies de la fonction hépatique, élévation des ASAT et ALAT	Élévation des enzymes hépatiques	Hépatite, insuffisance hépatique, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash, prurit	Urticaire	Alopécie, photosensibilité	Ecchymose, éruption bulleuse, dermatite exfoliative, érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, angio-œdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Crampes dans les jambes		Arthralgie, myosite
Affections du rein et des voies urinaires		Élévation de la créatinine, élévation de l'azotémie		Insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle, hyponatrémie
Affections des organes de reproduction et du sein				Troubles menstruels
Troubles	Syndrome			Douleur thoracique

généraux et anomalies au site d'administration	pseudo-grippal, oedème périphérique/ rétention hydrique			
---	---	--	--	--

¹ Effets indésirables rapportés spontanément auprès de la base de données de pharmacovigilance sur une période pendant laquelle on estime à plus de 70 millions le nombre de patients traités par le célécoxib (différentes doses, durées et indications). En conséquence, la fréquence des effets indésirables ne peut pas être établie de manière fiable. Les effets indésirables listés pour la population après la mise sur le marché sont seulement ceux qui ne sont pas déjà listés dans le tableau 1 des essais sur l'arthrose ou dans le tableau 2 sur la prévention de la polyposé.

² Dans une analyse rassemblant les résultats de 20 essais contrôlés contre placebo dans le traitement de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde de durées allant de plus de 2 semaines à un an, le surcroît d'infarctus du myocarde par rapport au placebo chez les patients traités par célécoxib 200 ou 400 mg par jour était de 0,7 événements pour 1000 patients (incidence rare) et il n'y a pas eu de surcroît d'accidents vasculaires cérébraux.

Les effets indésirables supplémentaires listés par classe de systèmes d'organes et classés par fréquence dans le **Tableau 2** ont été rapportés avec des taux d'incidence supérieurs à ceux du placebo chez les sujets traités par le célécoxib à raison de 400 à 800 mg par jour dans le cadre d'essais de prévention de la polyposé à long terme et pouvant durer jusqu'à 3 ans (essais APC et PreSAP ; voir rubrique 5.1, Propriétés pharmacodynamiques : Sécurité cardiovasculaire – Etudes à long terme impliquant des sujets présentant des polypes adénomateux sporadiques).

TABLEAU 2	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100)
Infections et infestations		Otite, infection mycosique (les infections mycosiques étaient essentiellement non systémiques)	Infection à Helicobacter, zona, érysipèle, surinfection d'une plaie, infection gingivale, labyrinthite, infection bactérienne
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)			Lipome
Affections psychiatriques			Troubles du sommeil
Affections du système nerveux			Infarctus cérébral
Affections oculaires			Corps flottants du vitré, hémorragie conjonctivale
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Hypoacousie
Affections cardiaques		Angine de poitrine ; infarctus du myocarde	Angine instable, insuffisance valvulaire aortique, athérosclérose coronarienne, bradycardie sinusale, hypertrophie ventriculaire
Affections vasculaires	Hypertension *		Thrombose veineuse profonde ; hématome
Affections respiratoires, thoraciques et		Dyspnée	Dysphonie

médiastinales			
Affections gastro-intestinales	Diarrhée*	Nausées, reflux gastro-œsophagien, diverticule, vomissements*, dysphagie, syndrome du côlon irritable	Hémorragie hémorroïdale, selles fréquentes, ulcérations de la bouche, stomatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Dermatite allergique
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Spasmes musculaires	Ganglions
Affections du rein et des voies urinaires		Néphrolithiase, augmentation du taux de créatinine sanguine	Nocturie
Affections des organes de reproduction et du sein		Hyperplasie bénigne de la prostate, prostatite, augmentation du taux d'antigène prostatique spécifique	Hémorragie vaginale, mastodynie, dysménorrhée, kyste ovarien, symptômes de la ménopause
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Cedème	
Investigations		Prise de poids	Augmentation des taux sanguins de : potassium, sodium, hémoglobine Diminution des taux sanguins de : hématocrite, testostérone
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Fracture du pied, fracture des membres inférieurs, épicondylite, rupture tendineuse, fracture
* L'hypertension, les vomissements et la diarrhée figurent dans le Tableau 2 car ces symptômes ont été rapportés plus souvent dans ces études, qui se sont déroulées sur une période de 3 ans, par rapport au Tableau 1, qui présente les effets indésirables survenus dans le cadre d'études d'une durée de 12 semaines.			

Il ressort des données finales (expertisées) de l'essai APC mené chez des patients traités par célécoxib à raison de 800 mg/jour pendant une durée maximale de trois ans, que le surcroît d'infarctus du myocarde par rapport au placebo était de 11 événements pour 1000 patients (fréquent) ; et de 5 événements pour 1000 patients pour l'AVC (peu fréquent ; types d'AVC non différenciés).

4.9 Surdosage

Il n'existe aucune expérience clinique de surdosage dans le cadre des essais cliniques. 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 entraîner d'événements 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, code ATC : L01XX33

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

Le célécoxib est un inhibiteur oral, sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) 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 chez des volontaires sains à la dose thérapeutique, dans la polypose adénomateuse familiale, de 400 mg deux fois par jour.

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 supposée être le principal responsable de la synthèse des médiateurs prostanoides de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre. Des taux élevés de COX-2 sont retrouvés dans de nombreuses lésions pré-malignes (tels que les polypes adénomateux colorectaux) et les cancers épithéliaux. La polypose adénomateuse familiale (PAF) est une maladie génétique résultant d'une altération génétique autosomale dominante d'un gène suppresseur de tumeur, le gène APC (Adenomatous Polyposis Coli). Les polypes avec mutation du gène APC et non traités surexprimant la COX-2, continuent de se former et de se développer dans le colon ou le rectum avec un risque d'évolution vers un cancer colorectal de 100%. 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 système nerveux central (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 de la COX-2 réduisent la formation de prostacycline systémique (et par conséquent, possiblement endothéliale), sans altérer le thromboxane plaquettaire.

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, le célécoxib n'a eu aucun effet sur l'agrégation plaquettaire, ni sur le temps de saignement comparativement au placebo.

Il a été prouvé expérimentalement que le(s) mécanisme(s) d'action par le(s)quel(s) le célécoxib entraîne la mort de la tumeur semble(nt) être lié(s) à l'induction de l'apoptose et l'inhibition de l'angiogenèse. L'inhibition de la COX-2 peut avoir des conséquences sur la viabilité de la tumeur sans relation avec l'inflammation.

Le célécoxib inhibe la formation des tumeurs dans les modèles pré-cliniques de cancer du colon, qui surexpriment la COX-2, induites chimiquement (le modèle rat AOM) ou par mutation génétique (le modèle souris MIN).

Il a été montré que le célécoxib réduisait le nombre et la taille des polypes adénomateux colorectaux. Une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle contre placebo, a été menée chez 83 patients présentant une polypose adénomateuse familiale. La population étudiée comportait 58 patients ayant subi préalablement une colectomie partielle ou totale et 25 patients présentaient un colon intact. Treize sujets avaient un phénotype atténué pour la polypose adénomateuse familiale. La réduction moyenne du nombre des polypes colorectaux après 6 mois de traitement était de 28% (SD ± 24%) pour le célécoxib à la dose de 400 mg deux fois par jour, ce qui est statistiquement supérieur au

placebo (moyenne de 5%, SD $\pm$ 16%). Une réduction notable de la surface adénomateuse duodénale a également été observée comparativement au placebo (14,5% avec le célécoxib 400 mg deux fois par jour versus 1,4% avec le placebo), qui cependant n'était pas statistiquement significative.

Etude pilote chez les adolescents présentant une PAF : un total de 18 enfants âgés de 10 à 14 ans ayant un génotype ou un phénotype FAP-positif ont été traités par le célécoxib aux doses de 4 mg/kg/jour (4 patients, contre 2 patients traités avec le placebo), de 8 mg/kg/jour (4 patients, contre 2 patients traités avec le placebo), ou de 16 mg/kg/jour (4 patients, contre 2 patients traités avec le placebo). Les résultats ont démontré une réduction statistiquement significative du nombre de polypes dans tous les groupes traités par le célécoxib en comparaison aux groupes correspondants traités par le placebo. La réduction la plus importante a été observée chez les patients traités par le célécoxib à la dose de 16 mg/kg/jour, qui correspond à la dose recommandée de 800 mg par jour chez l'adulte présentant une PAF. Les données de sécurité ont été étudiées en détail par un Comité de surveillance indépendant, ayant conclu que la dose de célécoxib de 16 mg/kg/jour était une dose sûre à recommander pour de futures études chez les adolescents présentant une PAF.

La toxicité cardiovasculaire à long terme des enfants exposés au célécoxib n'a pas été évaluée, et on ignore si le risque à long terme est similaire au risque observé chez les adultes exposés au célécoxib ou à d'autres COX-2 sélectifs et AINS non sélectifs (voir rubrique 4.4 ; effets cardiovasculaires).

Sécurité cardiovasculaire – Etudes à long terme impliquant des sujets présentant des polypes adénomateux sporadiques : Deux études chez des sujets présentant des polypes adénomateux sporadiques ont été menées avec le célécoxib, à savoir l'essai APC (prévention d'adénome par le célécoxib) et l'essai PreSAP (prévention des polypes adénomateux spontanés). L'essai APC a mis en évidence une augmentation dose-dépendante du critère composite (expertisé) associant décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC avec le célécoxib par rapport au placebo durant 3 années de traitement. L'essai PreSAP n'a pas montré d'augmentation statistiquement significative du risque pour le même critère composite.

Dans l'essai APC, les risques relatifs comparés au placebo pour un critère composite (expertisé) regroupant décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC étaient de 3,4 (IC à 95 % 1,4 – 8,5) avec une prise biquotidienne de 400 mg de célécoxib et de 2,8 (IC à 95 % 1,1 – 7,2) avec une prise biquotidienne de 200 mg de célécoxib. Les taux cumulés pour ce critère composite sur 3 ans étaient respectivement de 3,0 % (20 cas/671 sujets) et de 2,5 % (17 cas/685 sujets), contre 0,9 % (6 cas/679 sujets) pour le placebo. Les augmentations observées dans les deux groupes célécoxib et placebo s'expliquent principalement par une incidence accrue d'infarctus du myocarde.

Dans l'essai PreSAP, le risque relatif comparé au placebo pour ce même critère composite (expertisé) était de 1,2 (IC à 95 % 0,6 – 2,4) avec une prise quotidienne de 400 mg de célécoxib par rapport au placebo. Les taux cumulés pour ce critère composite sur 3 ans étaient respectivement de 2,3 % (21 cas/933 sujets) et de 1,9 % (12 cas/628 sujets). L'incidence d'infarctus du myocarde (expertisé) était de 1,0 % (9 sujets/933) avec une prise quotidienne de 400 mg de célécoxib, contre 0,6 % (4 cas/628 sujets) avec le placebo.

Les données issues d'une troisième étude à long terme appelée ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) n'ont révélé aucune augmentation significative du risque cardiovasculaire associée à la prise biquotidienne de 200 mg de célécoxib par rapport au placebo. Le risque relatif comparé au placebo pour un critère composite similaire (décès d'origine CV, IDM, AVC) était de 1,14 (IC à 95 % 0,61 – 2,12) avec une prise biquotidienne de 200 mg de célécoxib. L'incidence d'infarctus du myocarde était de 1,1 % (8 cas/717 patients) avec une prise biquotidienne de 200 mg de célécoxib, contre 1,2 % (13 cas/1070 patients) avec le placebo.

Les données issues des analyses poolées des essais randomisés contrôlés suggèrent également que le risque cardiovasculaire pourrait être associé à l'utilisation du célécoxib par rapport au placebo, indiquant des différences du niveau du risque lié à la dose de célécoxib.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée à ce médicament.

Cela signifie qu'à cause de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament. L'Agence européenne du médicament (EMA) réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être fournie, et si nécessaire ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le célécoxib est bien absorbé, et les pics de concentration plasmatique sont atteints en 2 à 3 heures environ. La prise avec la nourriture (repas riche en graisses) retarde l'absorption d'environ 1 heure avec une augmentation de l'absorption totale (ASC) de 10 à 20%.

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 célécoxib n'est pas préférentiellement lié aux érythrocytes. La demi-vie d'élimination est de 8 à 12 heures. L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques 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 est principalement lié au cytochrome P450 CYP2C9. Trois métabolites, inactifs comme inhibiteurs de COX-1 ou de COX-2, ont été identifiés dans le plasma humain, à savoir un alcool primaire, l'acide carboxylique correspondant et son conjugué glucuronide. L'activité du cytochrome P450 CYP2C9 est réduite chez les personnes présentant un polymorphisme génétique ayant pour effet de réduire l'activité enzymatique, à l'instar des variantes homozygotes du polymorphisme CYP2C9*3.

Dans une étude pharmacocinétique d'administration d'une dose quotidienne de 200 mg de célécoxib chez des volontaires sains de génotype CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 ou CYP2C9*3/*3, les valeurs médianes de la C_{max} et de l'AUC 0-24 du célécoxib au jour 7 étaient respectivement 4 fois et 7 fois plus importantes chez les sujets de génotype CYP2C9*3/*3 par rapport aux autres génotypes. Dans trois études distinctes menées chez 5 sujets de génotype CYP2C9*3/*3, l'AUC 0-24 d'une dose unique a été augmentée de 3 fois environ par rapport aux métaboliseurs normaux. On estime à 0,3 à 1,0 % la fréquence du génotype *3/*3 homozygote parmi les différents groupes ethniques.

Les patients métaboliseurs lents du CYP2C9 ou suspectés de l'être sur la base d'antécédents/d'expérience avec d'autres substrats du CYP2C9, devront recevoir le célécoxib avec précaution (voir rubrique 4.2).

Il n'a pas été trouvé de différences cliniquement significatives des paramètres pharmacocinétiques du célécoxib entre les populations afro-américaine et caucasienne. La concentration plasmatique du célécoxib est accrue 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. Lorsqu'une dose de 200 mg par jour est administrée, 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. Chez les patients présentant une polypose adénomateuse familiale avec une insuffisance hépatique modérée (albumine sérique comprise entre 25-35 g/l), la dose quotidienne recommandée de célécoxib devra être réduite de 50%.

Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (albumine sérique < 25g/l) n'ont pas été étudiés, le célécoxib est contre-indiqué chez ce type de patients.

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 du fait qu'il est largement métabolisé par le foie. Il y a peu de données sur l'utilisation du célécoxib dans l'insuffisance rénale et 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 précliniques

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 d'environ 3 fois (chez le rat) et 2 fois (chez le lapin) supérieures à celles obtenues avec la dose quotidienne recommandée chez l'homme (800 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 2 fois la dose journalière recommandée chez l'homme (800 mg).

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.

Au cours d'une étude de toxicité de deux ans, une augmentation des thromboses non surrénaliennes a été observée à des doses élevées chez le rat mâle.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu des gélules :
lactose monohydraté
laurylsulfate de sodium
povidone K30
croscarmellose
stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule :
gélatine
dioxyde de titane (E171)

Encre :
shellac
propylène glycol
oxyde ferrique (E172)
bleu brillant FCF (E133)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées opaques (PVC/ Aluminium)

Boîtes de 10 ou 60 gélules

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Royaume-Uni

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/03/259/005-006

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

17 octobre 2003 / 17 octobre 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

ANNEXE II

**A TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

**B CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHÉ**

**C OBLIGATIONS SPÉCIFIQUES À REMPLIR PAR LE
TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ**

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

- Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH Heinrich-Mack-Str. 35 - 89257 Illertissen – Allemagne

B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament soumis à prescription médicale.

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

Sans objet.

- **AUTRES CONDITIONS**

Système de Pharmacovigilance

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit mettre en place un système de pharmacovigilance, tel que décrit dans la version 2.0 présentée dans le module 1.8.1 de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché, et qui devra être fonctionnel avant et pendant la mise sur le marché du produit.

Plan de Gestion du Risque

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché s'engage à conduire les études et les actions de pharmacovigilance complémentaires détaillées dans le Plan de Pharmacovigilance, tel qu'accepté dans la version datée du 28 février 2005 du Plan de Gestion du Risque (PGR) présenté dans le module 1.8.2 du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché et dans toute mise à jour ultérieure du PGR approuvé par le CHMP.

Conformément aux recommandations du CHMP (Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use), le PGR mis à jour devra être soumis avec les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, une version actualisée du PGR devra être soumise :

- Dès réception d'une nouvelle information pouvant impacter le profil de sécurité d'emploi, le Plan de Pharmacovigilance, ou les activités de minimisation du risque
- Dans un délai de 60 jours à compter d'une étape importante (de pharmacovigilance ou de minimisation du risque)
- A la demande de l'EMA

PSUR

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché continuera à soumettre annuellement les Rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité (PSURs).

C. OBLIGATIONS SPÉCIFIQUES À REMPLIR PAR LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme le programme d'études selon le calendrier indiqué, les résultats obtenus serviront de base pour la réévaluation annuelle du rapport bénéfice/risque.

Aspects cliniques

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'est précédemment engagé à entreprendre « une étude contrôlée de phase III comparant le célécoxib au placebo lorsqu'il est administré à des patients de génotype positif présentant une polypose adénomateuse familiale » (Essai CHIP, protocole A3191193) afin d'obtenir des données complémentaires de sécurité et d'efficacité.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre un rapport sur l'état d'avancement de l'essai CHIP comprenant une actualisation des données de tolérance, dans la 8^{ème} réévaluation annuelle et il devra soumettre dès que disponible un rapport complet de l'étude, lorsque celle-ci sera achevée.

Le rapport comprendra une documentation complète sur les efforts fournis pour atteindre l'objectif du recrutement annuel : Une augmentation du nombre de patients à 30 patients par an est attendue.

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Boîte de plaquettes thermoformées (transparentes ou opaques) : gélule dosée à 200 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Onsenal 200 mg gélules
Célécoxib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 200 mg de célécoxib

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/03/259/001, 002

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Onsenal 200 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Boîte de plaquettes thermoformées (transparentes ou opaques) : gélule dosée à 200 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Onsenal 200 mg gélules
Célécoxib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 200 mg de célécoxib

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/03/259/003, 004

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Onsenal 200 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES
--

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Onsenal 200 mg gélules
Célécoxib

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

Pfizer Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Boîte de plaquettes thermoformées : gélule dosée à 400 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Onsenal 400 mg gélules
Célécoxib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 400 mg de célécoxib

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/03/259/005

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Onsenal 400 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Boîte de plaquettes thermoformées : gélule dosée à 400 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Onsenak 400 mg gélules
Célécoxib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 400 mg de célécoxib

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/03/259/006

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Onsenal 400 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES
--

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Onsenal 400 mg gélules
Célécoxib

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

Pfizer Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

NOTICE

Onsenal 200 mg gélules Célécoxib

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 d'autres questions, 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, car 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.

Dans cette notice:

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

1. QU'EST-CE QUE ONSENAL ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Onsenal appartient à la famille des médicaments appelés inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2). La cyclo-oxygénase-2 est une enzyme qui augmente au niveau des sites inflammatoires et dans les cellules de croissance anormale. Onsenal agit par inhibition de la COX-2, à laquelle les cellules en phase de division sont sensibles. En conséquence les cellules meurent.

Onsenal est utilisé pour réduire le nombre de polypes gastro-intestinaux chez les patients présentant une Polypose Adénomateuse Familiale (PAF). La Polypose Adénomateuse Familiale est une affection héréditaire dans laquelle le rectum et le colon sont tapissés de nombreux polypes qui sont susceptibles d'évoluer vers un cancer colorectal. Onsenal doit être utilisé parallèlement à la prise en charge habituelle des patients atteints de Polypose Adénomateuse Familiale telle que la chirurgie et la surveillance endoscopique.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ONSENAL ?

Ne prenez jamais Onsenal

- si vous avez présenté une réaction allergique à l'un des composants de Onsenal
- si vous avez présenté une réaction allergique à une famille de médicaments appelés "sulfamides". Par exemple, certains antibiotiques (Bactrim et Septra qui sont des associations de sulfamethoxazole et de trimethoprim) utilisés pour traiter des infections,
- si vous avez un ulcère gastrique ou duodéal, ou présentez des saignements de l'estomac ou de l'intestin
- si vous avez présenté après la prise d'aspirine ou d'un autre médicament anti-inflammatoire, des polypes dans le nez ou une congestion nasale sévère, ou une réaction allergique comme un urticaire, un gonflement ou une respiration sifflante
- si vous êtes une femme en âge de procréer, à moins que vous ayez une méthode de contraception efficace
- si vous allaitez
- si vous avez une colite ulcéreuse (inflammation du colon) ou maladie de Crohn (inflammation du tractus intestinal)

- si vous présentez une maladie hépatique sévère
- si vous présentez une maladie rénale sévère
- si vous présentez une insuffisance cardiaque, si vous avez été diagnostiqué comme atteint de maladie cardiaque démontrée et/ou de maladie vasculaire cérébrale, c'est-à-dire si vous avez eu une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire (AIT) ou une obstruction des vaisseaux sanguins du cœur ou du cerveau
- si vous avez eu une opération de pontage ;
- ou si vous avez eu des problèmes de circulation sanguine (maladie artérielle périphérique) ou si vous avez subi une opération des artères des jambes.

Faites attention avec Onsenal.

Certains patients auront besoin d'une surveillance particulière de leur médecin quand ils prennent Onsenal.

Assurez-vous que votre médecin sait, avant de commencer à prendre Onsenal :

- si vous présentez des facteurs de risques de maladie cardiaque par exemple si vous fumez, si vous avez un diabète, une hypertension ou un taux de cholestérol élevé
- si vous avez un ulcère gastrique ou duodénal ou si vous présentez des saignements de l'estomac ou de l'intestin
- si vous souffrez d'un dysfonctionnement cardiaque, hépatique ou rénal, votre médecin demandera peut-être à vous surveiller régulièrement
- si vous souffrez de rétention hydrique (chevilles ou pieds enflés)
- si vous êtes déshydraté à cause d'une maladie, de diarrhée ou si vous prenez un traitement par des médicaments diurétiques, par exemple
- si vous avez eu une réaction allergique grave ou une réaction grave de la peau à la prise d'un médicament
- Si vous prenez de l'acide acétylsalicylique
- Si vous prenez des anticoagulants
- Si vous êtes intolérant à certains sucres
- Si vous avez une infection, car Onsenal peut masquer une fièvre (qui est signe d'infection)
- si vous avez plus de 65 ans, votre médecin demandera peut-être à vous surveiller régulièrement

Comme avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, par exemple l'ibuprofène ou le diclofénac), ce médicament peut entraîner une augmentation de la tension artérielle, en conséquence votre médecin peut vous demander de faire surveiller votre tension artérielle régulièrement.

Si vous prenez d'autres médicaments :

Veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un médicament même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance. Avant de commencer à prendre Onsenal, assurez-vous que votre médecin sait si vous prenez :

- des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou des antagonistes du récepteur de l'Angiotensine II (utilisés lorsque la pression sanguine est élevée et lors de problèmes cardiaques)
- de l'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments anti-inflammatoires
- de la ciclosporine et du tacrolimus (utilisés pour la suppression du système immunitaire par exemple après une greffe)
- du dextrométhorphan (utilisé comme antitussif dans les toux mixtes)
- des diurétiques (utilisés pour traiter la rétention d'eau)
- du fluconazole (utilisé pour traiter les infections fongiques)
- du lithium (utilisé pour traiter la dépression)
- de la rifampicine (utilisée pour traiter les infections bactériennes)
- de la warfarine (utilisée pour prévenir la formation de caillots sanguins) ou d'autres anticoagulants
- d'autres médicaments utilisés pour traiter la dépression, les troubles du sommeil, l'hypertension ou des battements de cœur irréguliers
- des neuroleptiques (utilisés dans le traitement de certains troubles mentaux)

- du methotrexate (utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis et de la leucémie)
- de la carbamazépine (utilisée dans le traitement de l'épilepsie/des convulsions et de certains troubles du sommeil)
- des barbituriques (utilisés dans le traitement de l'épilepsie/des convulsions et de certains troubles du sommeil)
- ou d'autres médicaments pour traiter la dépression, les troubles du sommeil, l'hypertension artérielle ou des battements du cœur irréguliers

Onsenal peut être pris avec de faibles doses d'aspirine (acide acétylsalicylique). Demandez conseil à votre médecin avant de prendre ces deux médicaments conjointement.

Aliments et boissons

Vous pouvez prendre Onsenal au cours des repas ou non.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas prendre Onsenal si vous êtes enceinte ou susceptible de l'être.

Vous ne devez pas prendre Onsenal si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous ressentez un étourdissement ou une fatigue après avoir pris Onsenal, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines avant de vous sentir à nouveau dans un état normal.

Informations importantes concernant certains composants de Onsenal

Onsenal contient du lactose (une variété de sucre). Si vous souffrez d'une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE ONSENAL ?

Respectez toujours la posologie d'Onsenal indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien. La dose habituelle est de 400 mg deux fois par jour. Vous prendrez généralement deux gélules de 200 mg deux fois par jour.

La dose maximale quotidienne recommandée est de 800 mg.

Si vous prenez plus de gélules que vous n'auriez dû :

Si par accident vous prenez trop de gélules, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien aussitôt que possible.

Si vous oubliez de prendre Onsenal :

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oubliée de prendre.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, Onsenal est susceptible d'entraîner des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

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.

Les effets secondaires cités ci-après ont été observés chez des patients souffrant d'arthrose qui ont pris des médicaments contenant la même substance active qu'Onsenal :

Arrêtez de prendre les gélules et avertissez aussitôt votre médecin...

- Si vous présentez une réaction allergique telle qu'une éruption cutanée, un gonflement du visage, une respiration sifflante ou des difficultés respiratoires
- Si vous avez des troubles cardiaques comme des douleurs dans la poitrine
- Si vous avez une insuffisance hépatique (dont les symptômes peuvent être nausées (envie de vomir), diarrhée, une jaunisse (votre peau ou le blanc de vos yeux paraissent jaunes))
- Si des cloques se forment sur votre peau ou que celle-ci se décolle
- Si vous présentez des douleurs sévères de l'estomac ou des signes indiquant un saignement de l'estomac ou de l'intestin tel que émission de selles noires ou présentant du sang, ou des vomissements avec du sang

Les effets indésirables les plus fréquents pouvant affecter plus d'1 patient sur 100 sont listés ci-dessous

- Rétention d'eau accompagnée d'un gonflement des chevilles, des jambes et/ou des mains
- Infections urinaires
- Sinusites (inflammation des sinus, infection des sinus, sinus bouchés ou douloureux) nez bouché ou nez qui coule, maux de gorge, toux, rhumes, symptômes pseudo-grippaux
- Etourdissements, insomnies
- Douleur de l'estomac, diarrhée, indigestion, flatulence
- Eruption cutanée, prurit
- Courbatures
- Aggravation d'allergies existantes

Des effets indésirables moins fréquents pouvant affecter plus d'1 patient sur 1 000 sont listés ci-dessous

- Insuffisance cardiaque, palpitations (perception des battements du coeur), rythme cardiaque rapide
- Aggravation d'une hypertension artérielle existante
- Analyses sanguines hépatiques anormales
- Analyses sanguines rénales anormales
- Anémie (modification des globules rouges pouvant entraîner une fatigue et une difficulté à respirer)
- Anxiété, dépression, épuisement, somnolence, sensations de picotements (fourmillements)
- Niveau élevé de potassium dans le sang révélé par des tests sanguins (pouvant entraîner des nausées (envie de vomir), de la fatigue, une faiblesse musculaire ou des palpitations)
- Vision trouble ou diminuée, bourdonnements d'oreilles, douleurs et plaies de la bouche
- Constipation, rots, inflammation de l'estomac (indigestion, maux d'estomac ou vomissements), aggravation de l'inflammation de l'estomac ou de l'intestin
- Crampes dans les jambes
- Poussées de rougeurs démangeantes (urticaire)

De rares effets indésirables pouvant affecter plus d'1 patient sur 10 000 sont listés ci-dessous

- Ulcères (hémorragies) à l'estomac, l'œsophage ou les intestins ; ou perforation intestinale (pouvant causer maux d'estomac, fièvre, nausées, vomissements, obstruction intestinale), selles foncées ou noires, inflammation de l'œsophage (pouvant entraîner des difficultés à avaler), inflammation du pancréas (pouvant provoquer des maux d'estomac)
- Diminution du nombre de globules blancs (qui servent à protéger l'organisme contre les infections) et des plaquettes sanguines (augmentation des risques d'hémorragie ou d'ecchymoses)
- Difficultés à coordonner les mouvements musculaires
- Confusion, altération du goût des aliments
- Augmentation de la sensibilité à la lumière
- Chute de cheveux

D'autres effets ont été signalés après l'utilisation effective de la substance active d'Onsenal (après la mise sur le marché). Les fréquences de ces effets sont difficiles à déterminer mais sont

généralement considérés comme très rares (moins de 1 cas pour 10 000 patients) :

- Hémorragie cérébrale entraînant la mort
- Réactions allergiques graves (dont un choc anaphylactique potentiellement d'issue fatale) pouvant entraîner une éruption cutanée, un œdème du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, une respiration sifflante ou difficile ; difficulté à avaler ;
- Hémorragie gastrique ou intestinale (pouvant entraîner du sang dans les selles ou des vomissements), inflammation de l'intestin ou du côlon, nausées (envie de vomir)
- Pathologies cutanées graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson, la dermatite exfoliative et la nécrolyse épidermique toxique (pouvant entraîner une éruption cutanée, la formation de vésicules ou le décollement de la peau)
- Insuffisance hépatique, endommagement du foie et inflammation hépatique sévère (parfois d'issue fatale ou nécessitant une transplantation du foie). Les symptômes possibles sont nausées (envie de vomir), diarrhée, jaunisse, coloration jaune de la peau ou des yeux, urine foncée, selles claires, tendance facile au saignement, démangeaisons ou frissons
- Problèmes rénaux (possibilité d'insuffisance rénale, inflammation des reins)
- Caillot dans les vaisseaux sanguins des poumons. Les symptômes peuvent inclure une difficulté respiratoire soudaine, une douleur aigue à la respiration ou un malaise soudain.
- Rythme cardiaque irrégulier
- Méningite (inflammation de la membrane qui entoure le cerveau et la moelle épinière)
- Hallucinations
- Aggravation d'une épilepsie (possibilité de crises plus fréquentes et/ou plus sévères)
- Inflammation des vaisseaux sanguins (peut causer de la fièvre, des douleurs, des taches violettes sur la peau)
- Obstruction d'une artère ou d'une veine dans l'œil entraînant une perte partielle ou totale de la vue, conjonctivite, infection oculaire (œil rose), hémorragie oculaire
- Réduction du nombre des globules rouges et blancs et des plaquettes (pouvant provoquer épuisement, apparition facile d'ecchymoses, saignements de nez fréquents et accroissement du risque des infections)
- Douleur thoracique
- Altération de l'odorat
- Décoloration cutanée (ecchymoses), douleurs et faiblesse musculaires, articulations douloureuses
- Troubles du cycle menstruel
- Maux de tête, rougeurs
- Faibles taux de sodium révélés par les analyses de sang (pouvant entraîner une perte de l'appétit, des maux de tête, des nausées (envie de vomir), des crampes et une faiblesse musculaires).

Dans les essais cliniques dans lesquels Onsenal a été pris jusqu'à 3 ans en prévention des polypes coliques spontanés, les effets secondaires supplémentaires suivants ont été observés (les effets secondaires suivis d'un astérisque ont été plus fréquents dans ces études que dans les études sur l'arthrite) :

Effets indésirables très fréquents (1 cas sur 10 patients) :

- Hypertension artérielle*, diarrhée*

Fréquents

- Problèmes cardiaques : crise cardiaque*, angine de poitrine (douleur thoracique)
- Problèmes gastriques : nausées, brûlure d'estomac, diverticule (problème au niveau de l'estomac ou de l'intestin qui peut entraîner des douleurs ou une infection), vomissements*, syndrome du côlon irritable (peut s'accompagner de maux d'estomac, de diarrhée, d'indigestion, de flatulences)
- Calculs rénaux (susceptibles d'entraîner des douleurs d'estomac ou dorsales, du sang dans les urines), difficulté à uriner, augmentation de la créatinine (résultat de l'analyse de sang relative à la fonction rénale)
- Difficultés à respirer

- Spasmes musculaires
- Œdème (rétention d'eau pouvant provoquer des gonflements)
- Hypertrophie ou inflammation de la prostate, augmentation du taux d'antigène prostatique spécifique (analyses en laboratoire)
- Divers types d'infections
- Prise de poids

Peu fréquents

- Accident vasculaire cérébral
- Angor instable (douleur thoracique), troubles des valvules cardiaques, du rythme cardiaque ou des artères coronaires, ou hypertrophie cardiaque
- Thrombose veineuse profonde (caillot sanguin généralement situé dans la jambe, susceptibles d'entraîner des douleurs, un gonflement ou des rougeurs au niveau du mollet, ou des problèmes respiratoires), ecchymoses
- Infection gastrique (pouvant entraîner une irritation et des ulcères gastriques et intestinaux), hémorragies attribuées aux hémorroïdes, selles fréquentes, inflammation ou saignement des gencives/plaies de la bouche
- Fracture des membres inférieurs, rupture ou inflammation des tendons
- Zona, infection cutanée, dermatite allergique (érythème sec s'accompagnant de démangeaisons)
- Corps flottants ou hémorragie dans les yeux qui troublent ou altèrent la vision, vertige dû à des troubles de l'oreille interne, difficultés à parler
- Troubles du sommeil, miction excessive la nuit
- Amas de graisse dans la peau ou ailleurs, kyste ganglionnaire (gonflement indolore sur ou autour des articulations et des tendons de la main ou du pied)
- Saignements vaginaux anormaux ou abondants, règles douloureuses, douleurs mammaires, kyste ovarien, symptômes de la ménopause
- Taux de sodium ou d'hémoglobine élevés et faibles taux d'hématocrite ou de testostérone décelés lors des analyses de sang
- Diminution de l'audition
- Modification des analyses sanguines

5. COMMENT CONSERVER ONSENAL ?

Ne laisser ni à la portée ni à la vue des enfants.

Ne pas conserver au-dessus de 30°C.

Ne prenez pas les gélules après la date de péremption indiquée sur la boîte ou la plaquette thermoformée. Si vos gélules sont périmées, rappelez-les à votre pharmacien qui les détruira en toute sécurité.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Onsenal

- La substance active est le célécoxib.
- Les autres composants sont la gélatine, le lactose monohydraté, le laurylsulfate de sodium, la povidone K30, la croscarmellose sodique, le stéarate de magnésium et le colorant dioxyde de titane (E171).
- L'encre des gélules contient aussi du shellac, du propylène glycol, de l'oxyde ferrique (E172).

Qu'est-ce que Onsenal et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules sont blanches portant l'indication '7767' et '200' en encre dorée. Onsenal est conditionné sous plaquettes thermoformées en boîtes de 10 ou 60 gélules.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Royaume-Uni

Fabricant

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Heinrich-Mack-Strasse 35
89257 Illertissen
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Belgique / België / Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Pfizer HCP Corporation
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36-1-488-37-00

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel.: +420-283-004-111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel. +356 212201 74

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 4301

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 6 405 328

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800.

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer S.A.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Geo. Pavlides & Araouzos Ltd.
Τηλ.: +357 22 818087

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 52 51 4000

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550-52000

United Kingdom

Pfizer Limited,
Tel: +44 (0)1304 616161

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

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée à ce médicament. Cela signifie qu'à cause de la rareté de cette maladie il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament. L'Agence européenne du médicament (EMA) réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Il existe aussi des liens à d'autres sites concernant les maladies rares et les médicaments orphelins.

NOTICE

Onsenal 400 mg gélules Célécoxib

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 d'autres questions, 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, car 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.

Dans cette notice:

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

1. QU'EST-CE QUE ONSENAL ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Onsenal appartient à la famille des médicaments appelés inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2). La cyclo-oxygénase-2 est une enzyme qui augmente au niveau des sites inflammatoires et dans les cellules de croissance anormale. Onsenal agit par inhibition de la COX-2, à laquelle les cellules en phase de division sont sensibles. En conséquence les cellules meurent.

Onsenal est utilisé pour réduire le nombre de polypes gastro-intestinaux chez les patients présentant une Polypose Adénomateuse Familiale (PAF). La Polypose Adénomateuse Familiale est une affection héréditaire dans laquelle le rectum et le colon sont tapissés de nombreux polypes qui sont susceptibles d'évoluer vers un cancer colorectal. Onsenal doit être utilisé parallèlement à la prise en charge habituelle des patients atteints de Polypose Adénomateuse Familiale telle que la chirurgie et la surveillance endoscopique.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ONSENAL ?

Ne prenez jamais Onsenal

- si vous avez présenté une réaction allergique à l'un des composants de Onsenal
- si vous avez présenté une réaction allergique à une famille de médicaments appelés "sulfamides". Par exemple, certains antibiotiques (Bactrim et Septra qui sont des associations de sulfamethoxazole et de triméthoprim) utilisés pour traiter des infections
- si vous avez un ulcère gastrique ou duodénal, ou présentez des saignements de l'estomac ou de l'intestin
- si vous avez présenté après la prise d'aspirine ou d'un autre médicament anti-inflammatoire, des polypes dans le nez ou une congestion nasale sévère, ou une réaction allergique comme un urticaire, un gonflement ou une respiration sifflante
- si vous êtes une femme en âge de procréer, à moins que vous ayez une méthode de contraception efficace
- si vous allaitez
- si vous avez une colite ulcéreuse (inflammation du colon) ou maladie de Crohn (inflammation

- du tractus intestinal)
- si vous présentez une maladie hépatique sévère
- si vous présentez une maladie rénale sévère
- si vous présentez une insuffisance cardiaque, si vous avez été diagnostiqué comme atteint de maladie cardiaque démontrée et/ou de maladie vasculaire cérébrale, c'est-à-dire si vous avez eu une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire (AIT) ou une obstruction des vaisseaux sanguins du cœur ou du cerveau
- si vous avez eu une opération de pontage ;
- ou si vous avez ou avez eu des problèmes de circulation sanguine (maladie artérielle périphérique) ou si vous avez subi une opération des artères des jambes.

Faites attention avec Onsenal.

- Certains patients auront besoin d'une surveillance particulière de leur médecin quand ils prennent Onsenal. Assurez-vous que votre médecin sait, avant de commencer à prendre Onsenal :
- si vous présentez des facteurs de risques de maladie cardiaque par exemple si vous fumez, si vous avez un diabète, une hypertension ou un taux de cholestérol élevé
- si vous avez un ulcère gastrique ou duodénal ou si vous présentez des saignements de l'estomac ou de l'intestin
- si vous souffrez d'un dysfonctionnement cardiaque, hépatique ou rénal, votre médecin demandera peut-être à vous surveiller régulièrement
- si vous souffrez de rétention hydrique (chevilles ou pieds enflés)
- si vous êtes déshydraté à cause d'une maladie, de diarrhée ou si vous prenez un traitement par des médicaments diurétiques, par exemple
- si vous avez eu une réaction allergique grave ou une réaction grave de la peau à la prise d'un médicament
- Si vous prenez de l'acide acétylsalicylique
- Si vous prenez des anticoagulants
- Si vous êtes intolérant à certains sucres
- Si vous avez une infection, car Onsenal peut masquer une fièvre (qui est signe d'infection)
- si vous avez plus de 65 ans, votre médecin demandera peut-être à vous surveiller régulièrement.

Comme avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, par exemple l'ibuprofène ou le diclofénac), ce médicament peut entraîner une augmentation de la tension artérielle, en conséquence votre médecin peut vous demander de faire surveiller votre tension artérielle régulièrement.

Si vous prenez d'autres médicaments :

Veillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un médicament même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance. Avant de commencer à prendre Onsenal, assurez-vous que votre médecin sait si vous prenez :

- des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)) ou des antagonistes du récepteur de l'Angiotensine II (utilisés lorsque la pression sanguine est élevée et lors de problèmes cardiaques)
- de l'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments anti-inflammatoires
- de la ciclosporine et du tacrolimus (utilisés pour la suppression du système immunitaire par exemple après une greffe)
- du dextrométhorphan (utilisé comme antitussif dans les toux mixtes)
- des diurétiques (utilisés pour traiter la rétention d'eau)
- du fluconazole (utilisé pour traiter les infections fongiques)
- du lithium (utilisé pour traiter la dépression)
- de la rifampicine (utilisée pour traiter les infections bactériennes)
- de la warfarine (utilisée pour prévenir la formation de caillots sanguins) ou d'autres anticoagulants
- d'autres médicaments utilisés pour traiter la dépression, les troubles du sommeil, l'hypertension ou des battements de cœur irréguliers

- des neuroleptiques (utilisés dans le traitement de certains troubles mentaux)
- du methotrexate (utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis et de la leucémie)
- de la carbamazépine (utilisée dans le traitement de l'épilepsie/des convulsions et de certains troubles du sommeil)
- des barbituriques (utilisés dans le traitement de l'épilepsie/des convulsions et de certains troubles du sommeil)
- ou d'autres médicaments pour traiter la dépression, les troubles du sommeil, l'hypertension artérielle ou des battements du cœur irréguliers

Onsenal peut être pris avec de faibles doses d'aspirine (acide acétylsalicylique). Demandez conseil à votre médecin avant de prendre ces deux médicaments conjointement.

Aliments et boissons

Vous pouvez prendre Onsenal au cours des repas ou non.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas prendre Onsenal si vous êtes enceinte ou susceptible de l'être.
Vous ne devez pas prendre Onsenal si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Si vous ressentez un étourdissement ou une fatigue après avoir pris Onsenal, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines avant de vous sentir à nouveau dans un état normal.

Informations importantes concernant certains composants de Onsenal

Onsenal contient du lactose (une variété de sucre). Si vous souffrez d'une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE ONSENAL ?

Respectez toujours la posologie d'Onsenal indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien. La dose habituelle est de 400 mg deux fois par jour. Vous prendrez généralement une gélule de 400 mg deux fois par jour.

La dose maximale quotidienne recommandée est de 800 mg.

Si vous prenez plus de gélules que vous n'auriez dû :

Si par accident vous prenez trop de gélules, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien aussitôt que possible.

Si vous oubliez de prendre Onsenal :

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oubliée de prendre.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, Onsenal est susceptible d'entraîner des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

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.

Les effets secondaires cités ci-après ont été observés chez des patients souffrant d'arthrose qui ont pris des médicaments contenant la même substance active qu'Onsenal :

Arrêtez de prendre les gélules et avertissez aussitôt votre médecin...

- Si vous présentez une réaction allergique telle qu'une éruption cutanée, un gonflement du visage, une respiration sifflante ou des difficultés respiratoires
- Si vous avez des troubles cardiaques comme des douleurs dans la poitrine
- Si vous avez une insuffisance hépatique (dont les symptômes peuvent être nausées (envie de vomir), diarrhée, une jaunisse (votre peau ou le blanc de vos yeux paraissent jaunes))
- Si des cloques se forment sur votre peau ou que celle-ci se décolle
- Si vous présentez des douleurs sévères de l'estomac ou des signes indiquant un saignement de l'estomac ou de l'intestin tel que émission de selles noires ou présentant du sang, ou des vomissements avec du sang

Les effets indésirables les plus fréquents pouvant affecter plus d'1 patient sur 100 sont listés ci-dessous

- Rétention d'eau accompagnée d'un gonflement des chevilles, des jambes et/ou des mains
- Infections urinaires
- Sinusites (inflammation des sinus, infection des sinus, sinus bouchés ou douloureux) nez bouché ou nez qui coule, maux de gorge, toux, rhumes, symptômes pseudo-grippaux
- Etourdissements, insomnies
- Douleur de l'estomac, diarrhée, indigestion, flatulence
- Eruption cutanée, prurit
- Courbatures
- Aggravation d'allergies existantes

Des effets indésirables moins fréquents pouvant affecter plus d'1 patient sur 1 000 sont listés ci-dessous

- Insuffisance cardiaque, palpitations (perception des battements du coeur), rythme cardiaque rapide
- Aggravation d'une hypertension artérielle existante
- Analyses sanguines hépatiques anormales
- Analyses sanguines rénales anormales
- Anémie (modification des globules rouges pouvant entraîner une fatigue et une difficulté à respirer)
- Anxiété, dépression, épuisement, somnolence, sensations de picotements (fourmillements)
- Niveau élevé de potassium dans le sang révélé par des tests sanguins (pouvant entraîner des nausées (envie de vomir), de la fatigue, une faiblesse musculaire ou des palpitations)
- Vision trouble ou diminuée, bourdonnements d'oreilles, douleurs et plaies de la bouche
- Constipation, rôtis, inflammation de l'estomac (indigestion, maux d'estomac ou vomissements), aggravation de l'inflammation de l'estomac ou de l'intestin
- Crampes dans les jambes
- Poussées de rougeurs démangeantes (urticaire)

De rares effets indésirables pouvant affecter plus d'1 patient sur 10 000 sont listés ci-dessous

- Ulcères (hémorragies) à l'estomac, l'œsophage ou les intestins ; ou perforation intestinale (pouvant causer maux d'estomac, fièvre, nausées, vomissements, obstruction intestinale), selles foncées ou noires, inflammation de l'œsophage (pouvant entraîner des difficultés à avaler), inflammation du pancréas (pouvant provoquer des maux d'estomac)
- Diminution du nombre de globules blancs (qui servent à protéger l'organisme contre les infections) et des plaquettes sanguines (augmentation des risques d'hémorragie ou d'ecchymoses)
- Difficultés à coordonner les mouvements musculaires
- Confusion, altération du goût des aliments
- Augmentation de la sensibilité à la lumière
- Chute de cheveux

D'autres effets ont été signalés après l'utilisation effective de la substance active d'Onsenal

(après la mise sur le marché). Les fréquences de ces effets sont difficiles à déterminer mais sont généralement considérés comme très rares (moins de 1 cas pour 10 000 patients) :

- Hémorragie cérébrale entraînant la mort
- Réactions allergiques graves (dont un choc anaphylactique potentiellement d'issue fatale) pouvant entraîner une éruption cutanée, un œdème du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, une respiration sifflante ou difficile ; difficulté à avaler ;
- Hémorragie gastrique ou intestinale (pouvant entraîner du sang dans les selles ou des vomissements), inflammation de l'intestin ou du côlon, nausées (envie de vomir)
- Pathologies cutanées graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson, la dermatite exfoliative et la nécrolyse épidermique toxique (pouvant entraîner une éruption cutanée, la formation de vésicules ou le décollement de la peau)
- Insuffisance hépatique, endommagement du foie et inflammation hépatique sévère (parfois d'issue fatale ou nécessitant une transplantation du foie). Les symptômes possibles sont nausées (envie de vomir), diarrhée, jaunisse, coloration jaune de la peau ou des yeux, urine foncée, selles claires, tendance facile au saignement, démangeaisons ou frissons
- Problèmes rénaux (possibilité d'insuffisance rénale, inflammation des reins)
- Caillot dans les vaisseaux sanguins des poumons. Les symptômes peuvent inclure une difficulté respiratoire soudaine, une douleur aigue à la respiration ou un malaise soudain.
- Rythme cardiaque irrégulier
- Méningite (inflammation de la membrane qui entoure le cerveau et la moelle épinière)
- Hallucinations
- Aggravation d'une épilepsie (possibilité de crises plus fréquentes et/ou plus sévères)
- Inflammation des vaisseaux sanguins (peut causer de la fièvre, des douleurs, des taches violettes sur la peau)
- Obstruction d'une artère ou d'une veine dans l'œil entraînant une perte partielle ou totale de la vue, conjonctivite, infection oculaire (œil rose), hémorragie oculaire
- Réduction du nombre des globules rouges et blancs et des plaquettes (pouvant provoquer épuisement, apparition facile d'ecchymoses, saignements de nez fréquents et accroissement du risque des infections)
- Douleur thoracique
- Altération de l'odorat
- Décoloration cutanée (ecchymoses), douleurs et faiblesse musculaires, articulations douloureuses
- Troubles du cycle menstruel
- Maux de tête, rougeurs
- Faibles taux de sodium révélés par les analyses de sang (pouvant entraîner une perte de l'appétit, des maux de tête, des nausées (envie de vomir), des crampes et une faiblesse musculaires).

Dans les essais cliniques dans lesquels Onsenal a été pris jusqu'à 3 ans en prévention des polypes coliques spontanés, les effets secondaires supplémentaires suivants ont été observés (les effets secondaires suivis d'un astérisque ont été plus fréquents dans ces études que dans les études sur l'arthrite) :

Effets indésirables très fréquents (1 cas sur 10 patients) :

- Hypertension artérielle*, diarrhée*

Fréquents

- Problèmes cardiaques : crise cardiaque*, angine de poitrine (douleur thoracique)
- Problèmes gastriques : nausées, brûlure d'estomac, diverticule (problème au niveau de l'estomac ou de l'intestin qui peut entraîner des douleurs ou une infection), vomissements*, syndrome du côlon irritable (peut s'accompagner de maux d'estomac, de diarrhée, d'indigestion, de flatulences)
- Calculs rénaux (susceptibles d'entraîner des douleurs d'estomac ou dorsales, du sang dans les urines), difficulté à uriner, augmentation de la créatinine (résultat de l'analyse de sang relative à la fonction rénale)

- Difficultés à respirer
- Spasmes musculaires
- Œdème (rétention d'eau pouvant provoquer des gonflements)
- Hypertrophie ou inflammation de la prostate, augmentation du taux d'antigène prostatique spécifique (analyses en laboratoire)
- Divers types d'infections
- Prise de poids

Peu fréquents

- Accident vasculaire cérébral
- Angor instable (douleur thoracique), troubles des valvules cardiaques, du rythme cardiaque ou des artères coronaires, ou hypertrophie cardiaque
- Thrombose veineuse profonde (caillot sanguin généralement situé dans la jambe, susceptibles d'entraîner des douleurs, un gonflement ou des rougeurs au niveau du mollet, ou des problèmes respiratoires), ecchymoses
- Infection gastrique (pouvant entraîner une irritation et des ulcères gastriques et intestinaux), hémorragies attribuées aux hémorroïdes, selles fréquentes, inflammation ou saignement des gencives/plaies de la bouche
- Fracture des membres inférieurs, rupture ou inflammation des tendons
- Zona, infection cutanée, dermatite allergique (érythème sec s'accompagnant de démangeaisons)
- Corps flottants ou hémorragie dans les yeux qui troublent ou altèrent la vision, vertige dû à des troubles de l'oreille interne, difficultés à parler
- Troubles du sommeil, miction excessive la nuit
- Amas de graisse dans la peau ou ailleurs, kyste ganglionnaire (gonflement indolore sur ou autour des articulations et des tendons de la main ou du pied)
- Saignements vaginaux anormaux ou abondants, règles douloureuses, douleurs mammaires, kyste ovarien, symptômes de la ménopause
- Taux de sodium ou d'hémoglobine élevés et faibles taux d'hématocrite ou de testostérone décelés lors des analyses de sang
- Diminution de l'audition
- Modification des analyses sanguines

5. COMMENT CONSERVER ONSENAL ?

Ne laisser ni à la portée ni à la vue des enfants.

Ne pas conserver au-dessus de 30°C.

Ne prenez pas les gélules après la date de péremption indiquée sur la boîte ou la plaquette thermoformée. Si vos gélules sont périmées, rapportez-les à votre pharmacien qui les détruira en toute sécurité.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Onsenal

- La substance active est le célécoxib.
- Les autres composants sont la gélatine, le lactose monohydraté, le laurylsulfate de sodium, la povidone K30, la croscarmellose sodique, le stéarate de magnésium et le colorant dioxyde de titane (E171).
- L'encre des gélules contient aussi du shellac, du propylène glycol, de l'oxyde ferrique (E172) et du bleu brillant FCF (E133).

Qu'est-ce que Onsenal et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules sont blanches portant l'indication '7767' et '400' en encre verte. Onsenal est conditionné

sous plaquettes thermoformées en boîtes de 10 ou 60 gélules.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Royaume-Uni

Fabricant

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Heinrich-Mack-Strasse 35
89257 Illertissen
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Belgique / België /Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Pfizer HCP Corporation
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Тел.: +36-1-488-37-00

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Тел.: +420-283-004-111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Тел. +356 212201 74

Danmark

Pfizer ApS
Тlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer BV
Тел: +31 (0)10 406 4301

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Тел: +49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS
Тlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Тел.: +372 6 405 328

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Тел: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800.

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o
Тел.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer S.A.
Тел: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Тел: +351 21 423 5500

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel.: + 386 1 52 11 400

Ísland

Vistor hf

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel.: + 421-2-3355 5500

Italia

Pfizer Italia S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Κύπρος

Geo. Pavlides & Araouzos Ltd.

Τηλ.: + 357 22 818087

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550-52000

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: + 371 670 35 775

United Kingdom

Pfizer Limited,

Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. + 370 52 51 4000

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

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée à ce médicament. Cela signifie qu'à cause de la rareté de cette maladie il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament. L'Agence européenne du médicament (EMA) réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Il existe aussi des liens à d'autres sites concernant les maladies rares et les médicaments orphelins.