ANSM - Mis à jour le : 21/07/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ETORICOXIB ARROW 60 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Etoricoxib..... 60 mg

Pour un comprimé pelliculé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé vert foncé, en forme de pomme, biconvexe, gravé « 60 » sur une face et sans inscription sur l'autre face, avec des dimensions de 7,1 x 7,3 mm ± 7,5 %.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ETORICOXIB ARROW est indiqué, chez les adultes et adolescents âgés de 16 ans et plus, dans le traitement symptomatique de l'arthrose.

La décision de prescrire un inhibiteur sélectif de la COX?2 doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires de l'étoricoxib avec la dose et la durée de traitement, ce médicament doit être prescrit à la dose minimale journalière efficace pendant la période la plus courte possible. La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient devront être réévaluées périodiquement, en particulier chez les patients atteints d'arthrose (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.8 et 5.1).

La dose recommandée est de 30 mg une fois par jour. Chez certains patients, lorsque le soulagement des symptômes est insuffisant, une augmentation de la dose à 60 mg une fois par jour peut améliorer l'efficacité. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique, d'autres traitements doivent être envisagés.

Des doses supérieures à celles recommandées n'ont pas, soit démontré d'efficacité supplémentaire, soit été étudiées. Par conséquent, dans l'arthrose, la dose de 60 mg une fois par jour ne sera pas dépassée.

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez le sujet âgé. Comme avec d'autres médicaments, la prudence est requise chez les patients âgés (voir rubrique 4.4).

Patients avec insuffisance hépatique

Chez les patients ayant une atteinte hépatique légère (score de Child?Pugh de 5 à 6), la dose de 60 mg une fois par jour ne sera pas dépassée. Chez les patients ayant une atteinte hépatique modérée (score de Child?Pugh de 7 à 9), la dose de 30 mg une fois par jour ne sera pas dépassée.

L'expérience clinique est particulièrement limitée chez les patients ayant une atteinte hépatique modérée et la prudence est recommandée. Il n'y a aucune expérience clinique chez les patients ayant une atteinte hépatique sévère (score de Child?Pugh ? 10) ; par conséquent, l'utilisation de ce médicament est contre-indiquée chez ces patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Patients avec insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine ? 30 mL/min (voir rubrique 5.2). L'utilisation d'étoricoxib est contre?indiquée chez les patients ayant une clairance de la créatinine 30 mL/min (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique

L'étoricoxib est contre?indiqué chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

ETORICOXIB ARROW est administré par voie orale et peut être pris avec ou sans aliments. L'effet du médicament apparaît plus rapidement si ETORICOXIB ARROW est pris sans aliments. Ceci est à prendre en compte lorsqu'un soulagement rapide est nécessaire.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Ulcère peptique évolutif ou saignement gastro?intestinal (GI).
- Patients qui, après la prise d'acide acétylsalicylique ou la prise d'AINS y compris les inhibiteurs de la COX-2 (cyclo-oxygénase-2), présentent un bronchospasme, une rhinite aiguë, des polypes nasaux, un œdème de Quincke, une urticaire ou des réactions de type allergique.
- Grossesse et allaitement (voir rubriques 4.6 et 5.3).
- Insuffisance hépatique sévère (albumine sérique 25 g/L ou score de Child?Pugh ? 10).
- Clairance de la créatinine estimée 30 mL/min.

- Enfants et adolescents de moins de 16 ans.

- Maladie inflammatoire de l’intestin.

- Insuffisance cardiaque congestive (NYHA II?IV).

- Patients présentant une hypertension artérielle non convenablement contrôlée et dont les valeurs sont, de façon persistante, supérieures à 140/90 mmHg.

- Cardiopathie ischémique avérée, artériopathie périphérique et/ou antécédent d’accident vasculaire cérébral.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets 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 l’étoricoxib.

La prudence sera de rigueur chez les patients les plus à risque de développer une complication gastro?intestinale avec les AINS : les sujets âgés, les patients également traités par d’autres AINS ou par l’acide acétylsalicylique, ou les patients ayant des antécédents de maladie gastro? intestinale, tels qu’ulcère et hémorragie.

Il existe une majoration du risque d’effets indésirables gastro?intestinaux (ulcération gastro? intestinale ou autres complications gastro?intestinales) lorsque l’étoricoxib est utilisé en association avec l’acide acétylsalicylique (y compris à faible dose). Dans les essais cliniques à long terme, il n’a pas été démontré de différence significative en termes de tolérance gastro? intestinale entre l’association « inhibiteurs sélectifs de la COX?2 + acide acétylsalicylique » *versus* l’association « AINS + acide acétylsalicylique » (voir rubrique 5.1).

Effets cardiovasculaires

En comparaison au placebo et à certains AINS, des essais cliniques suggèrent que les médicaments de la classe des inhibiteurs sélectifs de la COX?2 peuvent être associés à un risque d’évènements cardiovasculaires thrombotiques (en particulier infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral). En raison de l’augmentation possible des risques cardiovasculaires avec la dose utilisée d’étoricoxib et la durée de traitement, ce médicament doit être prescrit à la dose minimale journalière efficace pendant la période la plus courte possible.

La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient devront être réévaluées périodiquement, en particulier chez les patients atteints d’arthrose (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.8 et 5.1).

Les patients présentant des facteurs de risque spécifiques aux pathologies cardiovasculaires (par exemple, hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) ne devront être traités par l’étoricoxib qu’après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque (voir rubrique 5.1).

En raison de leur absence d'effet anti?plaquettaire, les inhibiteurs sélectifs de la COX?2 ne peuvent se substituer à l'acide acétylsalicylique dans la prévention des maladies cardiovasculaires thrombo?emboliques. Par conséquent, les traitements anti?agrégants plaquettaires ne doivent pas être arrêtés (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Effets rénaux

Les prostaglandines rénales peuvent jouer un rôle compensateur dans le maintien de la perfusion rénale. De ce fait, en cas de détérioration de la fonction rénale, l'administration d'étoricoxib peut entraîner une diminution de la synthèse des prostaglandines et secondairement du débit sanguin rénal, provoquant une insuffisance rénale. Les patients les plus exposés sont ceux chez lesquels préexistent une altération significative de la fonction rénale, une insuffisance cardiaque non compensée ou une cirrhose. Chez ces sujets, une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée.

Rétention hydrique, œdèmes et hypertension artérielle

Comme avec d'autres médicaments connus pour inhiber la synthèse des prostaglandines, une rétention hydrique, des œdèmes et une hypertension artérielle ont été observés chez des patients traités par l'étoricoxib. Tous les anti?inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'étoricoxib, peuvent être associés à la survenue ou à la réapparition d'une insuffisance cardiaque congestive. Pour plus d'informations concernant la relation effet/dose, voir rubrique 5.1. L'étoricoxib devra être administré avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque, de dysfonctionnement ventriculaire gauche ou d'hypertension artérielle, et chez les patients ayant des œdèmes préexistants quelle qu'en soit l'origine. Des mesures appropriées, incluant l'arrêt du traitement par l'étoricoxib, seront prises s'il existe des signes cliniques d'une quelconque détérioration fonctionnelle de l'état de ces patients.

L'étoricoxib, en particulier à dose élevée, peut être associé à une hypertension artérielle plus fréquente et plus sévère qu'avec d'autres AINS et inhibiteurs sélectifs de la COX?2. Par conséquent, toute hypertension artérielle devra être contrôlée avant de débuter un traitement par l'étoricoxib (voir rubrique 4.3) et une attention particulière sera portée à sa surveillance pendant le traitement. La pression artérielle sera contrôlée dans les deux semaines suivant le début du traitement et régulièrement par la suite. Si la pression artérielle augmente de façon significative, un autre traitement doit être envisagé.

Effets hépatiques

Des élévations (approximativement égales ou supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale) de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ont été rapportées chez environ 1 % des patients au cours des études cliniques réalisées avec l'étoricoxib à 30, 60 et 90 mg par jour pendant une période allant jusqu'à un an.

En cas de symptômes et/ou de signes évocateurs d'atteinte hépatique ou en cas d'anomalies des tests fonctionnels hépatiques, la surveillance de ces patients est de rigueur. En cas de survenue de signes d'insuffisance hépatique, ou lorsque les élévations (trois fois la limite supérieure de la normale) des tests évaluant la fonction hépatique sont persistantes, le traitement par l'étoricoxib doit être arrêté.

Précautions générales

Au cours du traitement, des mesures appropriées seront prises et l'arrêt du traitement par l'étoricoxib envisagé s'il existe une quelconque détérioration fonctionnelle d'un des organes sus-mentionnés. Une surveillance médicale appropriée doit être effectuée lors de l'utilisation d'étoricoxib chez le sujet âgé et chez les patients ayant une atteinte rénale, hépatique ou cardiaque.

Chez les patients déshydratés, l'instauration d'un traitement par l'étoricoxib sera effectuée avec prudence. Le cas échéant, il est conseillé de réhydrater les patients avant de débuter tout traitement par l'étoricoxib.

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'issue fatale, incluant la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens?Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été

très rarement rapportées en association avec l'utilisation d'AINS et de certains inhibiteurs sélectifs de la COX?2. Ces observations ont été faites au cours de la surveillance après commercialisation (voir rubrique 4.8). Le risque de survenue de ces évènements indésirables semble être 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 (telles qu'anaphylaxie et œdème de Quincke) ont été rapportées chez des patients recevant de l'étoricoxib (voir rubrique 4.8). Certains inhibiteurs sélectifs de la COX?2 ont été associés à un risque accru de réactions cutanées chez les patients ayant des antécédents d'allergie médicamenteuse. L'étoricoxib doit être arrêté dès les premiers signes de rash cutané, de lésions des muqueuses, ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

L'étoricoxib peut masquer une fièvre et d'autres signes d'inflammation.

La prudence sera de rigueur en cas de co-administration de l'étoricoxib avec la warfarine ou avec d'autres anticoagulants oraux (voir rubrique 4.5).

L'utilisation de l'étoricoxib, comme celle de tout autre médicament connu pour inhiber la synthèse de la cyclo?oxygénase et des prostaglandines, n'est pas recommandée chez les femmes envisageant une grossesse (voir rubriques 4.6, 5.1 et 5.3).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Interactions pharmacodynamiques

Anticoagulants oraux : chez des sujets stabilisés traités au long cours par la warfarine, l'administration de 120 mg/jour d'étoricoxib s'est accompagnée d'une augmentation d'environ 13 % du temps de Quick, exprimé en INR (International Normalised Ratio). Par conséquent, le temps de Quick, exprimé en INR, des patients recevant des anticoagulants oraux, sera étroitement surveillé, particulièrement pendant les tout premiers jours de l'instauration du traitement par l'étoricoxib ou lors d'un changement de posologie (voir rubrique 4.4).

Diurétiques, IEC et antagonistes de l'angiotensine II : les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques et d'autres médicaments antihypertenseurs. Chez certains patients ayant une fonction rénale altérée (par exemple, patients déshydratés ou sujets âgés présentant une insuffisance rénale), la co-administration d'un IEC ou d'un antagoniste de l'angiotensine II et d'un inhibiteur de la cyclo-oxygénase peut entraîner une augmentation de la détérioration de la fonction rénale pouvant aller jusqu'à une éventuelle insuffisance rénale aiguë, habituellement réversible. Ces interactions seront prises en compte chez les patients traités de façon concomitante par l'étoricoxib avec un IEC ou un antagoniste de l'angiotensine II. Par conséquent, ces traitements seront associés avec prudence, surtout chez le sujet âgé. Les patients devront être correctement hydratés et la fonction rénale devra être surveillée après l'instauration du traitement concomitant, puis de façon périodique.

Acide acétylsalicylique : dans une étude chez des sujets sains, à l'état d'équilibre, l'administration de 120 mg d'étoricoxib une fois par jour n'a pas eu d'effet sur l'activité antiplaquettaire de l'acide acétylsalicylique (81 mg une fois par jour). L'étoricoxib peut être administré en même temps que l'acide acétylsalicylique aux doses utilisées en prévention cardiovasculaire (faibles doses d'acide acétylsalicylique). Cependant, l'administration concomitante de faibles doses d'acide acétylsalicylique et d'étoricoxib peut entraîner une fréquence accrue d'ulcérations gastro?intestinales ou d'autres complications, comparée à l'utilisation d'étoricoxib seul. L'administration concomitante d'étoricoxib et de doses d'acide acétylsalicylique supérieures à celles utilisées en prévention cardiovasculaire ou avec d'autres AINS est déconseillée (voir rubriques 5.1 et 4.4).

Ciclosporine et tacrolimus : bien que cette interaction n'ait pas été étudiée avec l'étoricoxib, la co-administration de ciclosporine ou de tacrolimus avec tout AINS peut augmenter l'effet néphrotoxique de la ciclosporine ou du tacrolimus. La fonction rénale sera surveillée en cas d'utilisation concomitante de l'étoricoxib avec l'un de ces médicaments.

Interactions pharmacocinétiques

Effet de l'étoricoxib sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Lithium : les AINS diminuent l'excrétion rénale du lithium et par conséquent augmentent les taux plasmatiques du lithium. Si nécessaire, contrôler étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et à l'arrêt de l'AINS.

Méthotrexate : deux études ont évalué les effets de 60, 90 ou 120 mg d'étoricoxib administré une fois par jour pendant sept jours chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant des doses de méthotrexate de 7,5 à 20 mg une fois par semaine. L'étoricoxib aux doses de 60 mg et 90 mg n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques du méthotrexate ou sur la clairance rénale. Dans une étude, l'étoricoxib à la dose de 120 mg n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques de méthotrexate, ni sur la clairance rénale alors que dans une autre étude, l'étoricoxib à la dose de 120 mg a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques du méthotrexate de 28 % et a diminué la clairance rénale du méthotrexate de 13 %. Une surveillance adéquate de la toxicité du méthotrexate est recommandée lorsque l'étoricoxib et le méthotrexate sont administrés de façon concomitante.

Contraceptifs oraux : l'étoricoxib 60 mg, administré pendant 21 jours avec un contraceptif oral contenant 35 microgrammes d'éthinylestradiol (EE) et 0,5 à 1 mg de noréthindrone, a augmenté l'$ASC_{0?24h}$ (Aire Sous la Courbe) à l'état d'équilibre de l'EE de 37 %. L'étoricoxib 120 mg administré avec le même contraceptif oral, de manière concomitante, ou avec un intervalle de 12 heures, a augmenté de 50 à 60 % l'$ASC_{0?24h}$ à l'état d'équilibre de l'EE. Cette augmentation de la concentration d'EE doit être prise en compte lors du choix d'un contraceptif oral approprié, en cas de traitement par l'étoricoxib. L'exposition plus importante à l'EE peut augmenter l'incidence d'évènements indésirables associés aux contraceptifs oraux (par exemple, évènements thrombo ?emboliques veineux chez les femmes à risque).

Traitement Hormonal Substitutif (THS) : l'administration d'étoricoxib 120 mg et d'un traitement hormonal substitutif avec des œstrogènes sulfoconjugués équins à la dose de 0,625 mg, pendant 28 jours, a augmenté la moyenne de l'$ASC_{0?24h}$ à l'état d'équilibre de l'estrone non conjugué (41 %), du composé équin (76 %), et du 17???estradiol (22 %). L'effet des doses recommandées d'étoricoxib (30, 60 et 90 mg) n'a pas été étudié au long cours. Les effets d'étoricoxib 120 mg sur l'exposition ($ASC_{0?24h}$) de ces composés œstrogéniques ont représenté moins de la moitié de ceux observés lorsque les œstrogènes sulfoconjugués équins sont administrés seuls en augmentant la dose de 0,625 mg à 1,25 mg. La conséquence clinique de ces augmentations est inconnue, et des doses supérieures d'œstrogènes sulfoconjugués équins n'ont pas été étudiées en association avec l'étoricoxib. Ces augmentations de la concentration en œstrogènes doivent être prises en considération lors du choix d'un traitement hormonal de la ménopause en cas de traitement par l'étoricoxib, car l'augmentation de l'exposition aux œstrogènes pourrait accroître le risque d'effets indésirables associés au THS.

Prednisone/prednisolone : dans des études d'interactions médicamenteuses, l'étoricoxib n'a pas eu d'effet cliniquement important sur les paramètres pharmacocinétiques de la prednisone/prednisolone.

Digoxine : l'étoricoxib 120 mg administré une fois par jour pendant 10 jours à des volontaires sains n'a pas modifié l'$ASC_{0?24h}$ plasmatique à l'état d'équilibre, ni l'élimination rénale de la digoxine. Une augmentation de la C_{max} de la digoxine (environ 33 %) a été observée. Cette augmentation n'est généralement pas importante pour la plupart des patients. Cependant, les

patients ayant des facteurs de risque favorisant la toxicité de la digoxine seront surveillés pour cette raison lorsque l'étoricoxib et la digoxine sont administrés de façon concomitante.

Effet de l'étoricoxib sur les médicaments métabolisés par des sulfotransférases

L'étoricoxib est un inhibiteur de l'activité des sulfotransférases humaines, en particulier SULT1E1, et a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques sériques de l'éthinylestradiol. Comme les connaissances sur les effets de multiples sulfotransférases sont actuellement limitées et que les conséquences cliniques pour de nombreux médicaments sont encore en cours d'évaluation, il peut être prudent de prendre des précautions lorsque l'étoricoxib est administré de façon simultanée avec d'autres médicaments métabolisés principalement par des sulfotransférases humaines (par exemple, salbutamol par voie orale et minoxidil).

Effet de l'étoricoxib sur les médicaments métabolisés par des isoenzymes du CYP

Sur la base d'études *in vitro*, une inhibition des cytochromes P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4 par l'étoricoxib n'est pas attendue. Dans une étude effectuée chez des sujets sains, l'administration quotidienne d'étoricoxib 120 mg n'a pas entraîné d'altération de l'activité hépatique du CYP3A4 évaluée par le test respiratoire à l'érythromycine.

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'étoricoxib

La voie métabolique principale de l'étoricoxib est dépendante des enzymes du CYP. Le CYP3A4 semble contribuer au métabolisme de l'étoricoxib *in vivo*. Des études *in vitro* indiquent que les CYP 2D6, 2C9, 1A2 et 2C19 peuvent aussi catalyser la voie métabolique principale, mais leur importance quantitative n'a pas été étudiée *in vivo*.

Kétoconazole : le kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, administré à 400 mg une fois par jour pendant 11 jours à des volontaires sains n'a pas eu d'effet cliniquement important sur les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de 60 mg d'étoricoxib (augmentation de 43 % de l'ASC).

Voriconazole et miconazole : la coadministration de voriconazole par voie orale ou de miconazole gel buccal à usage local, inhibiteurs puissants du CYP3A4, et d'étoricoxib entraîne une légère augmentation de l'exposition à l'étoricoxib, mais n'est pas considérée comme cliniquement significative d'après les données publiées.

Rifampicine : la coadministration d'étoricoxib et de rifampicine, un puissant inducteur des enzymes du CYP, a entraîné une diminution de 65 % des concentrations plasmatiques de l'étoricoxib. Cette interaction peut entraîner une récurrence des symptômes en cas de co-administration avec la rifampicine. Bien que cette information puisse suggérer l'intérêt d'augmenter la dose, des doses d'étoricoxib plus élevées que celle mentionnée pour l'arthrose n'ont pas été étudiées en association avec la rifampicine ; par conséquent, elles ne sont pas recommandées (voir rubrique 4.2).

Anti-acides : les anti-acides n'entraînent pas de modifications cliniquement pertinentes des paramètres pharmacocinétiques de l'étoricoxib.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune donnée clinique chez les femmes enceintes exposées à l'étoricoxib. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour la femme enceinte n'est pas connu. Comme les autres médicaments inhibant la

synthèse des prostaglandines, l'étoricoxib peut entraîner une inertie utérine et une fermeture prématurée du canal artériel pendant le dernier trimestre. L'utilisation d'étoricoxib est contre? indiquée pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). En cas de survenue d'une grossesse pendant le traitement, l'étoricoxib sera arrêté.

Allaitement

Le passage de l'étoricoxib dans le lait maternel humain n'est pas connu. L'étoricoxib est excrété dans le lait des rates allaitantes. Les femmes qui prennent de l'étoricoxib ne doivent pas allaiter (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Fertilité

L'utilisation d'étoricoxib, comme tout médicament connu pour inhiber la COX?2, n'est pas recommandée chez les femmes envisageant une grossesse.

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

Les patients présentant des étourdissements, des vertiges ou une somnolence au cours du traitement par l'étoricoxib doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les essais cliniques, la sécurité d'emploi de l'étoricoxib a été évaluée chez 9 295 sujets, dont 6 757 atteints d'arthrose, de polyarthrite rhumatoïde (PR), de lombalgies chroniques basses ou de spondylarthrite ankylosante (environ 600 patients atteints d'arthrose ou de PR ont été traités pendant un an ou plus).

Dans un programme évaluant la sécurité cardiovasculaire à partir des résultats poolés de trois études contrôlées *versus* comparateur actif, 17 412 patients présentant une arthrose ou une PR ont été traités par l'étoricoxib (60 ou 90 mg) pendant une durée moyenne d'environ 18 mois. Les données de sécurité et les détails de ce programme sont présentés en rubrique 5.1.

Dans des études cliniques portant sur la douleur dentaire aiguë post-opératoire après chirurgie et incluant 614 patients traités par étoricoxib (90 mg ou 120 mg), le profil des évènements indésirables dans ces études a été, de façon générale, similaire à celui rapporté dans les études combinées portant sur l'arthrose, la PR et les lombalgies chroniques basses.

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

Les évènements indésirables suivants ont été rapportés avec une incidence supérieure à celle du placebo lors des études cliniques chez des patients atteints d'arthrose, de PR, de lombalgies chroniques basses ou de spondylarthrite ankylosante, traités par étoricoxib 30 mg, 60 mg ou 90 mg jusqu'à la dose recommandée pendant une période allant jusqu'à 12 semaines, dans les études du Programme MEDAL pendant une période allant jusqu'à 3,5 ans, dans les études de courte durée portant sur la douleur aiguë pendant une période allant jusqu'à 7 jours, ainsi que depuis la mise sur le marché du médicament (voir tableau 1) :

Tableau 1 :

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Catégorie de fréquence*
Infections et infestations	Alvéolite	Fréquent

Gastro?entérite, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires	Peu fréquent	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie (essentiellement en relation avec des saignements gastro?intestinaux), leucopénie, thrombopénie	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité?, ß	Peu fréquent
	Angiœdème, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes y compris choc?	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Œdème/rétention hydrique	Fréquent
	Augmentation ou diminution de l'appétit, prise de poids	Peu fréquent
Affections psychiatriques	Anxiété, dépression, diminution de l'acuité intellectuelle, hallucinations?	Peu fréquent
	Confusion?, agitation?	Rare
Affections du système nerveux	Etourdissements, céphalées	Fréquent
	Dysgueusie, insomnie, paresthésie/hypoesthésie, somnolence	Peu fréquent
Affections oculaires	Vision trouble, conjonctivite	Peu fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes, vertiges	Peu fréquent
Affections cardiaques	Palpitations, arythmie?	Fréquent
	Fibrillation auriculaire, tachycardie ?, insuffisance cardiaque congestive, modifications non spécifiques de l'ECG, angor?, infarctus du myocarde§	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hypertension artérielle	Fréquent
	Bouffées vasomotrices, accident vasculaire cérébral§, accident ischémique cérébral transitoire, poussée hypertensive?, vascularite?	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme?	Fréquent
	Toux, dyspnée, épistaxis	Peu fréquent
Affections gastro? intestinales	Douleur abdominale	Très fréquent
	Constipation, flatulence, gastrite, brûlures épigastriques/reflux acide, diarrhée, dyspepsie/gêne épigastrique, nausées, vomissements, œsophagite, ulcération buccale	Fréquent

Ballonnement abdominal, modification du péristaltisme, sécheresse buccale, ulcère gastro?duodénal, ulcères gastriques y compris perforation gastro-intestinale et hémorragie, syndrome du côlon irritable, pancréatite?	Peu fréquent	
Affections hépatobiliaires	Elévation de l'ALAT, élévation de l'ASAT	Fréquent
	Hépatite?	Rare
	Insuffisance hépatique?, ictère?	Rare?
Affections de la peau et du tissu sous?cutané	Ecchymoses	Fréquent
	Œdème facial, prurit, rash cutané, érythème?, urticaire?	Peu fréquent
	Syndrome de Stevens?Johnson?, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)?, érythème pigmenté fixe?	Rare?
Affections musculo?squelettiques et systémiques	Crampe musculaire/spasme, douleur musculo?squelettique/raideur	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Protéinurie, élévation de la créatininémie, insuffisance rénale/altération rénale? (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie/fatigue, syndrome pseudo?grippal	Fréquent
	Douleur thoracique	Peu fréquent
Investigations	Elévation de l'urée sanguine, élévation de la créatine phosphokinase, hyperkaliémie, élévation de l'acide urique	Peu fréquent
	Diminution de la natrémie	Rare

* Catégorie de fréquence : définie pour chaque effet indésirable par l'incidence rapportée lors des essais cliniques : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, 1/100), rare (? 1/10 000, 1/1 000), très rare (1/10 000).

? Cet effet indésirable a été identifié lors de la surveillance post-commercialisation. La fréquence rapportée a été estimée d'après la fréquence la plus élevée observée dans les données issues des essais cliniques regroupées par indication et dose approuvée.

? La catégorie de fréquence « Rare » a été définie selon les recommandations relatives au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (rév. 2, septembre 2009) d'après une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour 0 évènement compte tenu du nombre de sujets traités par étoricoxib dans l'analyse des données de phase III regroupées par dose et indication (n = 15 470).

ß L'hypersensibilité inclut les termes « allergie », « allergie médicamenteuse », « hypersensibilité médicamenteuse », « hypersensibilité », « hypersensibilité non spécifiée », « réaction d'hypersensibilité » et « allergie non spécifique ».

§ D'après l'analyse d'essais cliniques au long cours effectués contre placebo et comparateur actif, les inhibiteurs sélectifs de la COX?2 ont été associés à un risque accru d'évènements artériels thrombotiques graves, dont infarctus du myocarde et accident ischémique cérébral. D'après les données existantes, l'augmentation du risque absolu pour de tels évènements ne devrait pas dépasser 1 % par an (peu fréquent).

Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés en association avec l'utilisation d'AINS et ne peuvent être exclus pour l'étoricoxib : néphrotoxicité, y compris néphrite interstitielle et syndrome néphrotique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Au cours des études cliniques, l'administration de doses uniques d'étoricoxib allant jusqu'à 500 mg et de doses multiples allant jusqu'à 150 mg par jour pendant 21 jours, n'a pas entraîné de toxicité significative. Des cas de surdosage aigu ont été rapportés avec l'étoricoxib, bien que dans la plupart des cas, aucun effet indésirable n'ait été rapporté. Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient cohérents avec le profil de sécurité de l'étoricoxib (par exemple, effets gastro?intestinaux, effets cardio?rénaux).

En cas de surdosage, il est raisonnable de recourir aux mesures de prise en charge habituelles, par exemple, évacuation gastrique de la substance non absorbée, surveillance clinique et, si nécessaire, traitement symptomatique.

L'étoricoxib n'est pas dialysable par hémodialyse ; la possibilité de dialyser l'étoricoxib par dialyse péritonéale n'est pas connue.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti?inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens, coxibs, code ATC : M01AH05.

Mécanisme d'action

Aux doses thérapeutiques, l'étoricoxib par voie orale est un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase?2 (COX?2).

Au cours des études de pharmacologie clinique, l'étoricoxib a entraîné une inhibition dose? dépendante de la COX?2, sans inhibition de la COX?1, à des doses allant jusqu'à 150 mg par jour. L'étoricoxib n'a pas inhibé la synthèse des prostaglandines gastriques et n'a pas eu d'effet sur la fonction plaquettaire.

La cyclo-oxygénase est responsable de la synthèse des prostaglandines. Deux isoformes, la COX?1 et la COX?2 ont été identifiées. La COX?2 est l'isoforme de l'enzyme induite par des stimuli pro?inflammatoires, et est supposée être principalement responsable de la synthèse des médiateurs prostanoïdes de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre. La COX?2 est également impliquée dans l'ovulation, l'implantation et la fermeture du canal artériel, la régulation de la fonction rénale et certaines fonctions du système nerveux central (induction de la fièvre, perception de la douleur et fonction cognitive). Elle pourrait jouer également un rôle dans la cicatrisation de l'ulcère. La COX?2 a été identifiée dans les tissus situés autour de l'ulcère gastrique chez l'homme, mais son implication dans la cicatrisation de l'ulcère n'a pas été établie.

Efficacité et sécurité clinique

Efficacité

Chez des patients atteints d'arthrose, l'étoricoxib 60 mg une fois par jour a entraîné une diminution significative de la douleur et de l'évaluation par le patient de l'état de sa maladie. Ces effets bénéfiques ont été observés dès le deuxième jour de traitement et se sont maintenus jusqu'à 52 semaines.

Des études réalisées avec l'étoricoxib 30 mg une fois par jour ont mis en évidence une efficacité supérieure à celle du placebo sur une période de 12 semaines de traitement (critères d'évaluation similaires aux études ci?dessus). Dans une étude de recherche de dose, l'étoricoxib 60 mg a démontré une amélioration significativement supérieure à celle obtenue avec 30 mg sur les 3 principaux critères de jugement, pendant les 6 semaines de traitement. La dose de 30 mg n'a pas été étudiée dans l'arthrose de la main.

Sécurité d'emploi

Programme international au long cours de l'étoricoxib et du diclofénac dans l'arthrite (MEDAL)

Le programme MEDAL représente l'évaluation prospective de la tolérance cardiovasculaire (CV) à partir des résultats poolés de trois études randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* comparateur actif, que sont les études MEDAL, EDGE et EDGE II.

L'étude MEDAL était une étude ayant comme critère d'évaluation le suivi de la sécurité CV, menée chez 17 804 patients atteints d'arthrose et 5 700 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), traités par l'étoricoxib 60 mg (arthrose) ou 90 mg (arthrose et PR), ou le diclofénac 150 mg par jour sur une période moyenne de 20,3 mois (maximum 42,3 mois, médiane 21,3 mois). Dans cette étude, seuls les évènements indésirables graves et les arrêts de traitement pour évènements indésirables étaient rapportés.

Les études EDGE et EDGE II ont comparé la tolérance gastro?intestinale de l'étoricoxib à celle du diclofénac. L'étude EDGE a inclus 7 111 patients atteints d'arthrose traités par une dose de

90 mg par jour d'étoricoxib (1,5 fois la dose recommandée dans l'arthrose) ou 150 mg par jour de diclofénac pendant une période moyenne de 9,1 mois (maximum 16,6 mois, médiane 11,4 mois). L'étude EDGE II a inclus 4 086 patients atteints de PR traités par l'étoricoxib 90 mg/jour ou par le diclofénac 150 mg/jour pendant une période moyenne de 19,2 mois (maximum 33,1 mois, médiane 24 mois).

Dans le programme MEDAL, 34 701 patients atteints d'arthrose ou de PR ont été traités pendant une période moyenne de 17,9 mois (maximum 42,3 mois, médiane 16,3 mois), avec environ 12 800 patients traités pendant plus de 24 mois. Les patients inclus dans le programme présentaient à l'inclusion de nombreux facteurs de risque cardiovasculaires et gastro?intestinaux. Les patients avec un infarctus du myocarde récent, un pontage coronaire ou une intervention coronaire percutanée au cours des 6 mois précédant l'inclusion étaient exclus. L'utilisation de médicaments gastroprotecteurs et d'aspirine à faible dose était autorisée pendant les études.

Sécurité d'emploi globale

Il n'y a pas eu de différence significative entre l'étoricoxib et le diclofénac en ce qui concerne le taux d'évènements cardiovasculaires thrombotiques. Les évènements indésirables cardio-rénaux ont été observés plus fréquemment avec l'étoricoxib qu'avec le diclofénac, et cet effet était dose ?dépendant (voir les résultats spécifiques ci?après). Les évènements indésirables gastro?intestinaux et hépatiques ont été observés avec une fréquence significativement plus élevée avec le diclofénac qu'avec l'étoricoxib. L'incidence des évènements indésirables dans les études EDGE et EDGE II et des évènements indésirables considérés comme graves ou ayant entraîné une sortie de l'étude MEDAL était plus élevée avec l'étoricoxib qu'avec le diclofénac.

Résultats de sécurité cardiovasculaire

Le taux d'évènements indésirables graves cardiovasculaires thrombotiques confirmés (comprenant les évènements indésirables cardiaques, vasculaires cérébraux et vasculaires périphériques) a été comparable entre l'étoricoxib et le diclofénac ; les données sont résumées dans le tableau ci?après. Il n'y a eu aucune différence statistiquement significative concernant les taux d'évènements thrombotiques entre l'étoricoxib et le diclofénac dans tous les sous?groupes analysés, y compris les différentes catégories de patients en fonction du risque cardiovasculaire initial. Le risque relatif d'évènements indésirables graves cardiovasculaires thrombotiques confirmés a été similaire entre l'étoricoxib 60 mg ou 90 mg et le diclofénac 150 mg pris séparément.

Tableau 2 : Taux des évènements CV thrombotiques confirmés (Programme MEDAL)

	Etoricoxib (N = 16 819)	**Diclofénac (N = 16 483)**	**Comparaison entre traitements**
	25 836 patient-années	**24 766 patient-années**	
	Taux? (IC à 95 %)	**Taux? (IC à 95 %)**	**Risque relatif (IC à 95 %)**
Evènements indésirables graves cardiovasculaires thrombotiques confirmés			
Per-protocole	1,24 (1,11 ; 1,38)	1,30 (1,17 ; 1,45)	0,95 (0,81 ; 1,11)
En intention de traiter	1,25 (1,14 ; 1,36)	1,19 (1,08 ; 1,30)	1,05 (0,93 ; 1,19)
Evènements cardiaques confirmés			
Per-protocole	0,71 (0,61 ; 0,82)	0,78 (0,68 ; 0,90)	0,90 (0,74 ; 1,10)

En intention de traiter	0,69 (0,61 ; 0,78)	0,70 (0,62 ; 0,79)	0,99 (0,84 ; 1,17)
Evènements vasculaires cérébraux confirmés			
Per-protocole	0,34 (0,28 ; 0,42)	0,32 (0,25 ; 0,40)	1,08 (0,80 ; 1,46)
En intention de traiter	0,33 (0,28 ; 0,39)	0,29 (0,24 ; 0,35)	1,12 (0,87 ; 1,44)
Evènements vasculaires périphériques confirmés			
Per-protocole	0,20 (0,15 ; 0,27)	0,22 (0,17 ; 0,29)	0,92 (0,63 ; 1,35)
En intention de traiter	0,24 (0,20 ; 0,30)	0,23 (0,18 ; 0,28)	1,08 (0,81 ; 1,44)

? Evénements pour 100 patient-années ; IC = intervalle de confiance.

N = nombre total de patients inclus dans l'analyse per-protocole.

Per-protocole : tout évènement survenu pendant le traitement ou dans les 14 jours suivant l'arrêt de celui?ci (ont été exclus les patients qui ont pris moins de 75 % du traitement à l'étude ou qui ont pris des AINS non prévus dans le protocole pendant plus de 10 % du temps).

En intention de traiter : tous les évènements confirmés jusqu'à la fin de l'étude (y compris les patients potentiellement exposés à des interventions non prévues dans l'étude suite à un arrêt du traitement). Nombre total de patients randomisés, n = 17 412 dans le groupe étoricoxib et 17 289 dans le groupe diclofénac.

La mortalité CV, ainsi que la mortalité globale, ont été similaires entre les groupes de traitement par l'étoricoxib et par le diclofénac.

Evènements cardio-rénaux

Environ 50 % des patients inclus dans l'étude MEDAL avaient un antécédent d'hypertension artérielle à l'inclusion. Au cours de l'étude, l'incidence des arrêts de traitement en raison d'évènements indésirables dus à une hypertension artérielle a été statistiquement significativement plus élevée avec l'étoricoxib qu'avec le diclofénac. L'incidence des évènements indésirables dus à une insuffisance cardiaque congestive (arrêts de traitement et évènements graves) a été similaire avec l'étoricoxib 60 mg comparée au diclofénac 150 mg, mais a été supérieure avec l'étoricoxib 90 mg comparée au diclofénac 150 mg (statistiquement significative pour l'étoricoxib 90 mg par rapport au diclofénac 150 mg dans le groupe de patients atteints d'arthrose de MEDAL). L'incidence des évènements indésirables dus à une insuffisance cardiaque congestive confirmée (évènements graves et ayant entraîné une hospitalisation ou une consultation dans un service d'urgence) n'a pas été significativement plus élevée avec l'étoricoxib qu'avec le diclofénac 150 mg, et cet effet était dose?dépendant. L'incidence des arrêts de traitement en raison d'évènements indésirables dus à un œdème a été plus élevée avec l'étoricoxib qu'avec le diclofénac 150 mg et cet effet était dose?dépendant (statistiquement significatif pour l'étoricoxib 90 mg mais pas pour l'étoricoxib 60 mg).

Les résultats cardio-rénaux des études EDGE et EDGE II ont été cohérents avec ceux décrits dans l'étude MEDAL.

Dans les études individuelles du programme MEDAL, concernant l'étoricoxib (60 mg ou 90 mg), l'incidence absolue d'arrêts de traitement dans chaque groupe de traitement était au plus de 2,6 % pour l'hypertension artérielle, 1,9 % pour l'œdème et 1,1 % pour l'insuffisance cardiaque congestive, avec des taux d'arrêts de traitement plus élevés avec l'étoricoxib 90 mg qu'avec l'étoricoxib 60 mg.

Résultats de tolérance gastro?intestinale du programme MEDAL

Un taux significativement plus faible d'arrêts de traitement pour évènement clinique indésirable gastro?intestinal (par exemple, dyspepsie, douleurs abdominales, ulcère) a été observé avec l'étoricoxib comparé au diclofénac dans chacune des trois études composant le Programme MEDAL. Les taux d'arrêts de traitement en raison d'évènements indésirables gastro?intestinaux pour 100 patient?années sur la période totale de l'étude ont été les suivants : 3,23 pour l'étoricoxib et 4,96 pour le diclofénac dans l'étude MEDAL ; 9,12 pour l'étoricoxib et 12,28 pour le diclofénac dans l'étude EDGE ; et 3,71 pour l'étoricoxib et 4,81 pour le diclofénac dans l'étude EDGE II.

Résultats de sécurité gastro?intestinale du programme MEDAL

L'ensemble des évènements digestifs hauts ont été définis comme les perforations, les ulcères et les saignements. Le sous?groupe de l'ensemble des évènements digestifs hauts considérés comme compliqués a inclus les perforations, les obstructions et les saignements compliqués ; le sous?groupe des évènements digestifs hauts considérés comme non compliqués a inclus les saignements non compliqués et les ulcères non compliqués. Un taux significativement moins élevé d'évènements digestifs hauts globaux a été observé avec l'étoricoxib comparé au diclofénac. Il n'y a pas eu de différence significative entre l'étoricoxib et le diclofénac concernant le taux d'évènements compliqués. Pour le sous?groupe des évènements digestifs hauts hémorragiques (association des évènements compliqués et non compliqués), il n'y a pas eu de différence significative entre l'étoricoxib et le diclofénac. Chez les patients prenant de façon concomitante de l'aspirine à faible dose (approximativement 33 % des patients), le bénéfice de l'étoricoxib sur les évènements digestifs hauts comparé au diclofénac n'était pas statistiquement significatif.

Les taux pour 100 patient-années d'évènements indésirables digestifs hauts confirmés compliqués et non compliqués (perforations, ulcères et saignement [PUS]) ont été de 0,67 (IC à 95 % 0,57 ; 0,77) avec l'étoricoxib et 0,97 (IC à 95 % 0,85 ; 1,10) avec le diclofénac, soit un risque relatif de 0,69 (IC à 95 % 0,57 ; 0,83).

Les taux d'évènements digestifs hauts confirmés chez les patients âgés ont été évalués et la réduction la plus importante a été observée chez les patients de 75 ans et plus (respectivement 1,35 [IC à 95 % 0,94 ; 1,87] *versus* 2,78 [IC à 95 % 2,14 ; 3,56] évènements pour 100 patient-années avec l'étoricoxib et le diclofénac).

Les taux des évènements indésirables digestifs bas confirmés [perforations de l'intestin grêle ou du côlon, obstructions ou hémorragies (POS)] n'ont pas été significativement différents entre l'étoricoxib et le diclofénac.

Résultats de sécurité hépatique du programme MEDAL

En ce qui concerne les arrêts de traitement en raison d'évènements indésirables hépatiques, l'étoricoxib a été associé à un taux statistiquement significativement plus faible que le diclofénac. Dans le programme MEDAL, 0,3 % des patients sous étoricoxib et 2,7 % des patients sous diclofénac ont arrêté le traitement en raison d'évènements indésirables hépatiques. Le taux pour 100 patient-années a été de 0,22 pour l'étoricoxib et de 1,84 pour le diclofénac (valeur de p 0,001 pour l'étoricoxib *versus* le diclofénac). Cependant, la plupart des évènements indésirables hépatiques dans le Programme MEDAL n'étaient pas graves.

Données supplémentaires de sécurité cardiovasculaire thrombotique

Dans les études cliniques, à l'exception des études du Programme MEDAL, environ 3 100 patients ont été traités par l'étoricoxib à une posologie ? 60 mg par jour, pendant 12 semaines

ou plus. Aucune différence notable n'a été observée dans l'incidence des évènements cardiovasculaires thrombotiques graves confirmés entre les patients recevant de l'étoricoxib à une posologie ? 60 mg, un placebo ou des AINS autres que le naproxène. Cependant, l'incidence de ces évènements a été plus élevée chez les patients recevant l'étoricoxib que chez ceux recevant le naproxène 500 mg deux fois par jour. La différence d'activité antiplaquettaire entre certains AINS inhibiteurs de la COX?1 et les inhibiteurs sélectifs de la COX?2 peut avoir une conséquence clinique chez des patients ayant un risque de réactions thromboemboliques.

Les inhibiteurs sélectifs de la COX?2 réduisent la formation de prostacycline systémique (et par conséquent possiblement endothéliale) sans altérer le thromboxane plaquettaire. La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie.

Données supplémentaires de sécurité gastro?intestinale

Au cours de deux études endoscopiques en double aveugle d'une durée de 12 semaines, l'incidence cumulée des ulcères gastro?duodénaux a été significativement plus faible chez les patients traités par étoricoxib 120 mg une fois par jour, que chez les patients traités soit par naproxène 500 mg deux fois par jour, soit par ibuprofène 800 mg trois fois par jour. L'incidence des ulcères a été plus élevée sous étoricoxib que sous placebo.

Etude de la fonction rénale chez le sujet âgé

Une étude randomisée, en double aveugle, *versus* placebo, en groupes parallèles, a évalué les effets d'un traitement de 15 jours d'étoricoxib (90 mg), de célécoxib (200 mg 2 fois/jour), de naproxène (500 mg 2 fois/jour) et d'un placebo sur l'excrétion urinaire du sodium, la pression artérielle, ainsi que sur d'autres paramètres de la fonction rénale. Cette étude a été faite chez des sujets de 60 à 85 ans, placés sous un régime apportant 200 mEq/jour de sodium. L'étoricoxib, le célécoxib, et le naproxène ont eu des effets similaires sur l'excrétion urinaire du sodium pendant les 2 semaines de traitement. Une augmentation de la pression artérielle systolique a été observée pour tous les comparateurs actifs par rapport au placebo ; cependant, l'étoricoxib a été associé à une augmentation statistiquement significative le 14ème jour par rapport au célécoxib et au naproxène (variation moyenne de la pression artérielle systolique par rapport à la valeur initiale : étoricoxib 7,7 mmHg, célécoxib 2,4 mmHg, naproxène 3,6 mmHg).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Administré par voie orale, l'étoricoxib est bien absorbé. La biodisponibilité absolue est d'environ 100 %. Après administration chez des adultes à jeun d'une dose de 120 mg une fois par jour, le pic de concentration plasmatique à l'état d'équilibre (moyenne géométrique C_{max} = 3,6 ?g/mL) a été observé après environ 1 heure (T_{max}). La moyenne géométrique de l'aire sous la courbe (ASC0?24h) a été de 37,8 ?g?h/mL. Les paramètres pharmacocinétiques de l'étoricoxib sont linéaires pour l'intervalle des doses thérapeutiques utilisées.

La prise de nourriture (repas riches en graisses) n'a pas eu d'effet sur l'importance de l'absorption de l'étoricoxib après administration d'une dose de 120 mg. Le taux d'absorption a été modifié, entraînant une diminution de 36 % de la C_{max} et une augmentation de 2 heures du T_{max}. Ces données ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. Au cours des essais cliniques, l'étoricoxib a été administré sans tenir compte de la prise d'aliments.

Distribution

La liaison de l'étoricoxib aux protéines plasmatiques chez l'homme est d'environ 92 %, à des concentrations de 0,05 à 5 ?g/mL. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (Vdss) est

d'environ 120 litres chez l'homme.

L'étoricoxib traverse la barrière placentaire chez le rat et le lapin, ainsi que la barrière hémato?encéphalique chez le rat.

Biotransformation

L'étoricoxib est très largement métabolisé avec moins de 1 % de la dose administrée retrouvée sous forme inchangée dans les urines. La principale voie métabolique pour former le dérivé 6'?hydroxyméthyl est catalysée par des enzymes CYP. Le CYP3A4 semble contribuer au métabolisme de l'étoricoxib *in vivo*. Des études *in vitro* indiquent que les CYP2D6, 2C9, 1A2 et 2C19 peuvent aussi catalyser la voie métabolique principale, mais leur importance quantitative n'a pas été étudiée *in vivo*. Cinq métabolites ont été identifiés chez l'homme. Le principal métabolite est le dérivé 6'?acide carboxylique de l'étoricoxib formé par oxydation supplémentaire du dérivé 6'?hydroxyméthyl. Ces principaux métabolites n'ont pas démontré d'activité mesurable ou n'ont démontré qu'une faible activité en tant qu'inhibiteurs de la COX?2. Aucun de ces métabolites n'inhibe la COX?1.

Élimination

Après administration d'une dose unique intraveineuse radiomarquée de 25 mg d'étoricoxib à des sujets sains, 70 % de la radioactivité a été retrouvée dans les urines et 20 % dans les fèces, principalement sous forme de métabolites. Moins de 2 % ont été retrouvés sous forme inchangée.

L'étoricoxib est presque exclusivement éliminé sous forme de métabolites par voie rénale. A l'état d'équilibre, les concentrations d'étoricoxib sont atteintes en sept jours après l'administration de 120 mg une fois par jour, avec un rapport d'accumulation d'environ 2, ce qui correspond à une demi?vie d'accumulation d'environ 22 heures. La clairance plasmatique est estimée à environ 50 mL/min pour une dose intraveineuse de 25 mg.

Particularités liées aux patients

Patients âgés : les paramètres pharmacocinétiques chez le sujet âgé (65 ans ou plus) sont similaires à ceux du sujet jeune.

Sexe : les paramètres pharmacocinétiques de l'étoricoxib sont comparables entre hommes et femmes.

Insuffisance hépatique : les patients ayant une atteinte hépatique légère (score de Child?Pugh de 5 à 6) ayant reçu 60 mg d'étoricoxib une fois par jour, ont eu une ASC moyenne d'environ 16 % supérieure à celle des sujets sains ayant reçu la même posologie. Les patients ayant une atteinte hépatique modérée (score de Child?Pugh de 7 à 9) ayant reçu une dose de 60 mg d'étoricoxib, un jour sur deux, ont eu une ASC moyenne semblable à celle des sujets sains ayant reçu 60 mg d'étoricoxib une fois par jour ; l'étoricoxib 30 mg administré une fois par jour n'a pas été étudié dans cette population. Il n'y a pas de données cliniques ou pharmacocinétiques chez des patients ayant une atteinte hépatique sévère (score de Child?Pugh ? 10) (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Insuffisance rénale : les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de 120 mg d'étoricoxib chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère et chez des patients en insuffisance rénale terminale sous hémodialyse n'ont pas été significativement différents de ceux des sujets sains. L'hémodialyse a contribué de façon négligeable à l'élimination (clairance sous dialyse d'environ 50 mL/min) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique : les paramètres pharmacocinétiques de l'étoricoxib chez les populations pédiatriques (de moins de 12 ans) n'ont pas été étudiés.

Dans une étude pharmacocinétique (n = 16) menée chez des adolescents (âgés de 12 à 17 ans), les paramètres pharmacocinétiques des adolescents pesant de 40 à 60 kg ayant reçu 60 mg d'étoricoxib une fois par jour et ceux des adolescents ayant un poids > 60 kg ayant reçu 90 mg d'étoricoxib une fois par jour ont été similaires à ceux observés chez l'adulte ayant reçu 90 mg d'étoricoxib une fois par jour. La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'étoricoxib administré à des enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2).

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les études précliniques, l'étoricoxib ne s'est pas avéré génotoxique. L'étoricoxib n'a pas été carcinogène chez la souris. Des rats ont développé des adénomes hépato-cellulaires et folliculaires thyroïdiens à des doses supérieures à 2 fois la dose thérapeutique quotidienne chez l'homme [90 mg] sur la base d'une exposition systémique obtenue par administration quotidienne pendant environ deux ans. Les adénomes hépato-cellulaires et folliculaires thyroïdiens observés chez le rat sont une conséquence spécifique à l'espèce due à l'induction des enzymes hépatiques du CYP chez le rat. L'étoricoxib n'a pas entraîné d'induction des enzymes hépatiques du CYP3A chez l'homme.

Chez le rat, la toxicité gastro?intestinale de l'étoricoxib a augmenté avec la dose et la durée de l'exposition. Dans une étude de toxicité de 14 semaines, l'étoricoxib a provoqué des ulcères gastro?intestinaux pour des expositions supérieures à celles observées chez l'homme à la dose thérapeutique. Dans les études de toxicité de 53 et 106 semaines, des ulcères gastro? intestinaux ont été également observés pour des expositions comparables à celles observées chez l'homme à la dose thérapeutique. Chez le chien, des anomalies rénales et gastro? intestinales ont été observées pour des expositions élevées.

L'étoricoxib n'a pas été tératogène dans les études de reproduction effectuées chez le rat à 15 mg/kg/jour (ce qui représente environ 1,5 fois la dose quotidienne chez l'homme [90 mg] sur la base d'une exposition systémique). Chez le lapin, une augmentation des malformations cardiovasculaires liée au traitement a été observée pour des niveaux d'exposition inférieurs à l'exposition clinique à la dose thérapeutique quotidienne chez l'homme (90 mg).

Cependant, aucune malformation fœtale externe ou du squelette liée au traitement n'a été observée. Chez le rat et le lapin, il y a eu une augmentation liée à la dose des pertes embryonnaires après la nidation pour des expositions supérieures ou égales à 1,5 fois l'exposition chez l'homme (voir rubriques 4.3 et 4.6).

L'étoricoxib est excrété dans le lait des rates allaitantes à des concentrations environ deux fois celles du plasma. Le poids des jeunes rats a diminué lorsqu'ils ont été nourris par des mères ayant reçu de l'étoricoxib pendant l'allaitement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline (E460)
Hydrogénophosphate de calcium
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage du comprimé :

Poly(alcool vinylique) (E1203)

Dioxyde de titane (E171)
Monostéarate de glycérol (E471)
Laque aluminique d’indigotine (E132)
Oxyde de fer jaune (E172)
Talc (E553b)
Laurylsulfate de sodium

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés d’ETORICOXIB ARROW sont conditionnés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium) de 7, 14, 20, 28, 30, 50, 98 ou 100 comprimés pelliculés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Sans objet.

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

ARROW GENERIQUES
26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 300 952 5 6 : 7 comprimés pelliculés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium)
- 34009 300 952 6 3 : 14 comprimés pelliculés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium)
- 34009 300 952 8 7 : 20 comprimés pelliculés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium)
- 34009 300 952 9 4 : 28 comprimés pelliculés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium)

- 34009 300 953 0 0 : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium)

- 34009 550 336 0 8 : 50 comprimés pelliculés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium)

- 34009 550 336 2 2 : 98 comprimés pelliculés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium)

- 34009 550 336 3 9 : 100 comprimés pelliculés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I