

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LE DOSAGE DES
MÉDICAMENTS, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES DEMANDEURS/TITULAIRES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

Etat membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau - City - Straße 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	90 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Belgique	Merck Sharp and Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgium	Arcoxia	90 mg	comprimés pelliculés	voie orale
République Tchèque	Merck Sharp & Dohme B.V. Waanderweg 39 NL - 2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Chypre	Merck Sharp & Dohme BV. Waarderweg 39, NL - 2031 BN Haarlem, The Netherlands	Arcoxia	90 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Danemark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, NL 2031 BN, Haarlem, Postbox 581 The Netherlands	Arcoxia	90 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Estonie	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Arcoxia	90 mg	comprimés pelliculés	voie orale

Etat membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O Box 581 2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	comprimés pelliculés	voie orale
France	Merck Sharp Dohme Chibret 3 avenue Hoche 75114 Paris Cedex 8 France	Arcoxia	90 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Germany	Arcoxia	90 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Grèce	VIANEX S.A. Tatoiou Street, Nea Erythrea 14671 Greece	Arcoxia	90 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Hongrie	Merck Sharp & Dohme Magyarország Kft. Alkotás utca 50 1123 Budapest Hungary	Arcoxia	90 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Islande	Merck Sharp & Dohme - Regulatory Affairs Iceland, Smedeland 8 DK-2600 Glostrup Danmark	Arcoxia	90 mg	comprimés pelliculés	voie orale

Etat membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Irlande	Merck Sharp and Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9B4 United Kingdom	Arcoxia	90 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Italie	Merck Sharp & Dohme S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Italy	Arcoxia	90 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Lettonie	SIA Merck Sharp & Dohme Latvija, Skanstes 13 Riga, LV-1013 Latvia	Arcoxia	90 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Lituanie	UAB, Merck Sharp & Dohme“, Lenktoji str. 27/ Kestucio str. 59 LT-08124 Vilnius Lithuania	Arcoxia	90 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme Chaussee de Waterloo 1135 B - 1180 Bruxelles Belgium	Arcoxia	90 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Malte	Merck, Sharp & Dohme Ltd Hertfordshire Road Hoddesdon Hertsfordshire EN11 9BU United Kindgdom	Arcoxia	90 mg	comprimés pelliculés	voie orale

Etat membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 NL- 2031 BN Haarlem Netherlands	Arcoxia	90 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Norvège	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 NL - 2031 BN Haarlem Netherlands	Arcoxia	90 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Pologne	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warsaw Poland	Arcoxia	90 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. PRT Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	90 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Slovaquie	Merck Sharp & Dohme B.V.Waarderweg 39 P.O. Box 581 2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Slovénie	Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o. Šmartinska 140 1000 Ljubljana Slovenia	Arcoxia	90 mg	comprimés pelliculés	voie orale

Etat membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Espagne	Merck Sharp & Dohme de España, S.A., Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid Spain	Arcoxia	90 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Suède	Merck Sharp & Dohme BV PO Box 581 NL-2003 PC Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	comprimés pelliculés	voie orale
Royaume-Uni	Merck Sharpe & Dohme Limited, Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU United Kingdom	Arcoxia	90 mg	comprimés pelliculés	voie orale

ANNEXE II

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES
CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT AINSI QUE DE LA NOTICE PRÉSENTÉS PAR
L'EMEA**

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

Introduction

L'étoricoxib est un inhibiteur sélectif de la COX-2 (cyclooxygénase 2) indiqué dans le soulagement symptomatique de l'ostéoartrrose (OA, 30-60 mg une fois par jour), de la polyarthrite rhumatoïde (RA, 90 mg une fois par jour) ainsi que de la douleur et des signes d'inflammation associés à l'arthrite goutteuse (120 mg une fois par jour).

L'étoricoxib était inclus dans les procédures de saisines du CHMP précédentes relatives à la sécurité des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 qui ont été conclues en 2004 et 2005. Les deux procédures de saisines se rapportaient à la sécurité des produits inhibiteurs de la COX-2, notamment l'étoricoxib, en se focalisant en particulier sur la sécurité gastro-intestinale (GI) et cardiovasculaire (CV). À la suite de cela, l'information sur le produit a été mise à jour de façon à inclure des mises en garde sur le risque d'évènements cardiovasculaires thrombotiques, gastro-intestinaux et de réactions cutanées sévères associés aux inhibiteurs sélectifs de la COX-2. Outre le classement des mises en gardes et contre-indications adoptées pour tous les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, une contre-indication pour les patients souffrant d'hypertension et dont la tension artérielle n'est pas contrôlée de manière adéquate était ajoutée spécifiquement pour l'étoricoxib parce que celui-ci était responsable de taux plus élevés d'évènements cardio-rénaux que les autres inhibiteurs de la COX-2.

En mars 2006, les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) pour Arcoxia (étoricoxib) ont soumis une demande d'extension de l'indication autorisée afin d'inclure le traitement de la spondylarthrite ankylosante (SA), à la dose quotidienne recommandée de 90 mg. Au cours de l'évaluation de la procédure, des inquiétudes ont été soulevées à propos de la sécurité à long terme d'étoricoxib 90 mg chez les patients atteints de SA. En raison des inquiétudes relatives à un possible risque accru d'évènements cardiovasculaires associé à l'utilisation de la dose de 90 mg d'étoricoxib, la France a estimé qu'il serait nécessaire de procéder à un examen du profil bénéfice/risque d'Arcoxia. Ainsi, la France a envoyé une notification que l'EMA a reçue le 19 septembre 2007 et une saisine en vertu de l'article 6, paragraphe 12, du règlement (CE) n° 1084/2003 de la Commission a été initiée le 20 septembre 2007.

Le CHMP a examiné les données soumises par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché provenant d'études cliniques, d'études d'utilisation du médicament et de la déclaration spontanée de réactions indésirables au médicament. Le CHMP a évalué les données d'efficacité soumises pour la SA et les informations recueillies à propos de la sécurité en cas d'indication pour la SA ainsi que dans la population souffrant de polyarthrite rhumatoïde pour laquelle un traitement à la même dose est approuvé.

Le CHMP a conclu le 26 juin 2008 que les données soumises confirment le profil de sécurité rénovasculaire connu d'étoricoxib relativement défavorable (hypertension, œdème et insuffisance cardiaque congestive), mais un risque d'évènements cardiovasculaires thrombotiques similaire au diclofénac et un certain avantage en termes de meilleure sécurité GI par rapport au naprofène et au diclofénac (mais pas d'avantage particulier concernant le plus faible degré de sécurité GI). Les informations comparatives directes sur la sécurité sont rares pour les médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) individuels autres que le diclofénac et le naproxène et il est par conséquent difficile de déterminer les risques associés à l'étoricoxib par comparaison à l'ibuprofène, au kétoprofène et à d'autres AINS moins souvent utilisés.

Les informations concernant l'utilisation du médicament faisaient apparaître que certains patients présentant une tension artérielle élevée sont initiés sous étoricoxib. Le CHMP recommande par conséquent de consolider la contre-indication chez les patients hypertendus et avertit les prescripteurs de la nécessité de contrôler la tension artérielle, en particulier pendant les 2 premières semaines de traitement. Il convient de rappeler ces mesures aux professionnels de la santé au moyen d'une lettre d'information (DHCP: communication directe aux professionnels de santé).

Les résultats des études cliniques montraient les effets notables au plan clinique du traitement par une dose de 90 mg d'étoricoxib une fois par jour pour l'indication SA. Cependant, certaines informations disponibles indiquent que des doses plus faibles pourraient également avoir un effet. Le CHMP recommande par conséquent d'explorer les études de détermination de la dose afin de déterminer de manière conclusive si un traitement avec une dose quotidienne de 60 mg serait également approprié pour certains patients.

Le CHMP considère, en se fondant sur l'examen des données disponibles, que les bénéfices d'étoricoxib l'emportent sur les risques dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET DE LA NOTICE

- Le CHMP a examiné la saisine effectuée au titre de l'article 6, paragraphe 12, du règlement (CE) n° 1084/2003 de la Commission pour Arcoxia et dénominations associées.

Considérant que

- À la lumière des données disponibles, le CHMP a considéré que le rapport bénéfice/risque pour Arcoxia (étoricoxib) à une dose de 90 mg dans l'indication SA est positif; toutefois, des modifications des sections contre-indications et mises en garde ont été ajoutées au résumé des caractéristiques du produit et à la notice en ce qui concerne la sécurité cardio-rénale.

Le CHMP a par conséquent recommandé l'octroi de la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont définis à l'annexe III et dans les conditions définies à l'annexe IV.

ANNEXE III

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
ETIQUETAGE ET NOTICE**

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

<ARCOXIA (voir Annexe I)> 30 mg comprimés pelliculés
<ARCOXIA (voir Annexe I)> 60 mg comprimés pelliculés
<ARCOXIA (voir Annexe I)> 90 mg comprimés pelliculés
<ARCOXIA (voir Annexe I)> 120 mg comprimés pelliculés
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 30, 60, 90 ou 120 mg d'étoricoxib.

Excipient :

30 mg : 1,4 mg de lactose

60 mg : 2,8 mg de lactose

90 mg : 4,2 mg de lactose

120 mg : 5,6 mg de lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé à 30 mg : comprimé biconvexe, en forme de pomme, de couleur bleu-vert, <gravé "101" sur une face et "ACX 30" sur l'autre>.

Comprimé à 60 mg : comprimé biconvexe, en forme de pomme, de couleur vert foncé, <gravé "200" sur une face et "ARCOXIA 60" sur l'autre>.

Comprimé à 90 mg : comprimé biconvexe, en forme de pomme, de couleur blanche, <gravé "202" sur une face et "ARCOXIA 90" sur l'autre>.

Comprimé à 120 mg : comprimé biconvexe, en forme de pomme, de couleur vert pâle, <gravé "204" sur une face et "ARCOXIA 120" sur l'autre>.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde (PR), de la spondylarthrite ankylosante (SA) et soulagement de la douleur et des signes inflammatoires associés à la crise de goutte.

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, 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

<ARCOXIA> est administré par voie orale et peut être pris avec ou sans aliments. Lorsqu'un soulagement rapide est nécessaire, il est à noter que l'efficacité du médicament est plus précoce si

<ARCOXIA> est administré sans aliments. Cette information est à considérer lorsqu'un soulagement rapide est nécessaire.

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).

Arthrose

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.

Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée est de 90 mg une fois par jour.

Spondylarthrite ankylosante

La dose recommandée est de 90 mg une fois par jour.

Arthrite goutteuse aiguë

La dose recommandée est de 120 mg une fois par jour. L'étoricoxib à 120 mg ne doit être utilisé que pendant la période aiguë des symptômes. Lors des essais cliniques, l'étoricoxib a été administré pendant 8 jours.

Des doses supérieures à celles recommandées pour chacune des indications 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.

Dans la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante, la dose de 90 mg une fois par jour ne sera pas dépassée.

Dans l'arthrite goutteuse aiguë, la dose de 120 mg une fois par jour ne sera pas dépassée. La durée du traitement se limitera à 8 jours maximum.

Sujet âgé

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).

Insuffisance hépatique

Quelle que soit l'indication, 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), quelle que soit l'indication, la dose de 60 mg **un jour sur deux** ne sera pas dépassée ; l'administration de 30 mg une fois par jour peut également être envisagée.

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).

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).

Pédiatrie

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).

Ulcère peptique évolutif ou saignement gastro-intestinal (GI).

Antécédents de bronchospasme, de rhinite aiguë, de polypes nasaux, d'œdème de Quincke, d'urticaire ou de réactions de type allergique déclenchés par la prise d'acide acétylsalicylique ou la prise d'AINS y compris les inhibiteurs de la COX-2 (cyclo-oxygénase-2).

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).

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 (y compris accident ischémique transitoire).

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" et 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'événements 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'information 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 seront prises et l'arrêt du traitement par l'étoricoxib doit être envisagé 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 débiter 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 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 débiter 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 événements 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 (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).

< Les comprimés d'ARCOXIA > contiennent du lactose. En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

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. 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 étoricoxib et IEC ou 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 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'éthinyl-estradiol (EE) et 0,5 à 1 mg de noréthindrone, a augmenté l'ASC_{0-24h} 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 l'ASC_{0-24h} à l'état d'équilibre de l'EE de 50 à 60 %. 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'événements indésirables associés aux contraceptifs oraux (par exemple, événements 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 conjugués (PREMARINTM 0,625 mg) pendant 28 jours, a augmenté la moyenne de l'ASC_{0-24hr} à l'état d'équilibre de l'estrone non conjugué (41 %), du composé équin (76 %), et du 17-β-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_{0-24hr}) de ces composés œstrogéniques de PREMARIN ont représenté moins de la moitié de ceux observés lorsque PREMARIN est administré seul en augmentant la dose de 0,625 mg à 1,25 mg. La conséquence clinique de ces augmentations est inconnue, et des doses supérieures de PREMARIN 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'éthinyl estradiol. 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 à 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).

Rifampicine : la co-administration 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 chaque indication 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 Grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Aucune étude évaluant l'effet de l'étoricoxib sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Cependant, 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

Dans les essais cliniques, la sécurité d'emploi de l'étoricoxib a été évaluée chez 7 152 sujets, dont 4 614 atteints d'arthrose, de polyarthrite rhumatoïde (PR), de lombalgie chronique ou de spondylarthrite ankylosante (environ 600 patients atteints d'arthrose ou de PR ont été traités pendant un an ou plus).

Au cours des études cliniques, le profil des effets indésirables a été similaire chez les patients atteints d'arthrose ou de PR traités par l'étoricoxib pendant un an ou plus.

Dans une étude clinique portant sur la crise de goutte, des patients ont été traités par l'étoricoxib 120 mg une fois par jour, pendant huit jours. Le profil des événements indésirables dans cette étude a été, de façon générale, similaire à celui rapporté dans les études combinées portant sur l'arthrose, la PR et la lombalgie chronique.

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.

Les événements 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 ou de spondylarthrite ankylosante traitées par l'étoricoxib 30 mg, 60 mg ou 90 mg pendant une période allant jusqu'à 12 semaines ou dans les études du Programme MEDAL ainsi que depuis la mise sur le marché du médicament :

[Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $\leq 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $\leq 1/1\ 000$), Très rare ($\leq 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)].

Infections et infestations :

Peu fréquent : gastro-entérite, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires.

Affections du système immunitaire :

Très rare : réactions d'hypersensibilité dont angio-œdème, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes y compris choc.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Fréquent : œdème/rétention hydrique.

Peu fréquent : augmentation ou diminution de l'appétit, prise de poids.

Affections psychiatriques :

Peu fréquent : anxiété, dépression, diminution de l'acuité intellectuelle.

Très rare : confusion, hallucinations.

Affections du système nerveux :

Fréquent : étourdissements, céphalées.

Peu fréquent : dysgueusie, insomnie, paresthésie/hypoesthésie, somnolence.

Affections oculaires :

Peu fréquent : vision trouble, conjonctivite.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

Peu fréquent : acouphènes, vertiges.

Affections cardiaques :

Fréquent : palpitations.

Peu fréquent : fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, modifications non spécifiques de l'ECG, infarctus du myocarde*.

Affections vasculaires :

Fréquent : hypertension artérielle.

Peu fréquent : bouffées vasomotrices, accident vasculaire cérébral*, accident ischémique cérébral transitoire.

Très rare : poussée hypertensive.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Peu fréquent : toux, dyspnée, épistaxis.

Très rare : bronchospasme.

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : troubles gastro-intestinaux (par exemple, douleur abdominale, flatulence, brûlures épigastriques), diarrhée, dyspepsie, gêne épigastrique, nausées.

Peu fréquent : ballonnement abdominal, reflux acide, modification du péristaltisme, constipation, sécheresse buccale, ulcère gastro-duodéal, syndrome du côlon irritable, œsophagite, ulcération buccale, vomissements, gastrite.

Très rare : ulcères gastriques parfois compliqués de perforation gastro-intestinale et d'hémorragie (principalement chez le sujet âgé).

Affections hépatobiliaires :

Très rare : hépatite.

* 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'événements artériels thrombotiques graves, dont infarctus du myocarde et accident ischémique cérébral. D'après les données existantes, l'augmentation du risque absolu pour de tels événements ne devrait pas dépasser 1 % par an (peu fréquent).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent : ecchymoses.

Peu fréquent : œdème facial, prurit, rash cutané.

Très rare : urticaire, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell).

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :

Peu fréquent : crampes musculaires/spasme, douleur musculosquelettique/raideur.

Affections du rein et des voies urinaires :

Peu fréquent : protéinurie.

Très rare : insuffisance rénale, y compris altération rénale, généralement réversible après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent : asthénie/fatigue, syndrome pseudo-grippal.

Peu fréquent : douleur thoracique.

Investigations :

Fréquent : élévation de l'ALAT, élévation de l'ASAT.

Peu fréquent : élévation de l'urée sanguine, élévation de la créatine phosphokinase, diminution de l'hématocrite, diminution de l'hémoglobine, hyperkaliémie, diminution des leucocytes, diminution des plaquettes, élévation de la créatinine sérique, élévation de l'acide urique.

Rare : diminution de la natrémie.

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, hépatotoxicité y compris insuffisance hépatique, ictère et pancréatite.

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 cardiorénaux).

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 : MO1 AH05

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, <ARCOXIA> 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

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.

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), l'étoricoxib 90 mg une fois par jour a entraîné une diminution significative de la douleur et de l'inflammation ainsi qu'une amélioration de la mobilité. Ces effets bénéfiques se sont maintenus sur les 12 semaines de traitement.

Chez les patients atteints de crise de goutte, l'administration pendant 8 jours de l'étoricoxib, à la dose de 120 mg une fois par jour, a soulagé la douleur articulaire modérée à sévère et l'inflammation de façon comparable à l'indométacine 50 mg administré trois fois par jour. Le soulagement de la douleur a été observé dès la quatrième heure suivant la prise du traitement.

Chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, l'étoricoxib 90 mg une fois par jour a entraîné une amélioration significative des douleurs vertébrales, de l'inflammation, de la raideur et des capacités fonctionnelles. Le bénéfice clinique de l'étoricoxib a été observé dès le deuxième jour de traitement et s'est maintenu pendant les 52 semaines de traitement.

Dans des études spécifiquement conçues pour évaluer le délai d'action de l'étoricoxib, celui-ci est survenu dès la 24^{ème} minute suivant la prise.

Sécurité d'emploi

Programme MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term [Programme international au long cours de l'étoricoxib et du diclofénac dans l'arthrite])

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 événements indésirables graves et les arrêts de traitement pour événements 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 aorto-coronarien 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'événements cardiovasculaires thrombotiques. Les événements indésirables cardiorénaux 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 événements indésirables gastro-intestinaux et hépatiques ont été observés avec une fréquence significativement plus élevée avec le diclofénac qu'avec l'étoricoxib. L'incidence des événements indésirables dans les études EDGE et EDGE II et des événements 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'événements indésirables graves cardiovasculaires thrombotiques confirmés (comprenant les événements 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'événements 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'événements indésirables graves cardiovasculaires thrombotiques confirmés a été similaire entre l'étoricoxib 60 mg ou 90 mg et le diclofénac 150 mg pris séparément.

Tableau 1 : Taux des événements CV thrombotiques confirmés (Programme MEDAL)			
	Etoricoxib (N = 16 819) 25 836 patient-années	Diclofénac (N = 16 483) 24 766 patient-années	Comparaison entre traitements
	Taux [†] (IC à 95 %)	Taux [†] (IC à 95 %)	Risque relatif (IC à 95 %)
Événements 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)
Événements 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)
Événements 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)
Événements 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)
[†] Événements pour 100 patient-années ; IC = intervalle de confiance N = nombre total de patients inclus dans l'analyse per-protocole Per-protocole : tout événement 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 événements 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.

Événements cardiorénaux :

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'événements indésirables dus à une hypertension artérielle a été statistiquement significativement plus élevée avec l'étoricoxib qu'avec le diclofénac. L'incidence des événements indésirables dus à une insuffisance cardiaque congestive (arrêts de traitement et événements 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 événements indésirables dus à une insuffisance cardiaque congestive confirmée (événements 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'événements 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 cardiorénaux 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 événement clinique indésirable GI (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'événements 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 événements digestifs hauts ont été définis comme les perforations, les ulcères et les saignements. Le sous-groupe de l'ensemble des événements digestifs hauts considérés comme compliqués ont inclus les perforations, les obstructions et les saignements compliqués ; le sous-groupe des événements digestifs hauts considérés comme non compliqués ont inclus les saignements non compliqués et les ulcères non compliqués. Un taux significativement moins élevé d'événements 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'événements compliqués. Pour le sous-groupe des événements digestifs hauts hémorragiques (association des événements 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 événements digestifs hauts comparé au diclofénac n'était pas statistiquement significatif.

Les taux pour 100 patient-années d'événements 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'événements 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 (1,35 [respectivement IC à 95 % 0,94 ; 1,87] *versus* 2,78 [IC à 95 % 2,14 ; 3,56] événements pour 100 patient-années avec l'étoricoxib et le diclofénac).

Les taux des événements 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'événements 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'événements 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 événements indésirables hépatiques dans le Programme MEDAL n'étaient pas graves.

Données supplémentaires de tolérance 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 événements 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 événements 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 thrombo-emboliques. Les inhibiteurs 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, contre 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 14^{ème} 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 jusqu'à l'obtention de l'état d'équilibre, le pic de concentration plasmatique (moyenne géométrique $C_{max} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) a été observé environ 1 heure (T_{max}) après. La moyenne géométrique de l'aire sous la courbe (ASC_{0-24h}) a été de $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Les paramètres pharmacocinétiques de l'étoricoxib sont linéaires pour la gamme 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 $\mu\text{g/ml}$. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{dss}) 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.

Métabolisme

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.

Elimination

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

Sujets 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).

Enfants : les paramètres pharmacocinétiques de l'étoricoxib chez les enfants (âge < 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 précliniques

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 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 :

Hydrogénophosphate de calcium (anhydre)
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline.

Pelliculage :

Cire de carnauba
Lactose monohydraté
Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Triacétine
Les comprimés à 30, 60 et 120 mg contiennent également de la laque carmin d'indigo (E132) et de l'oxyde de fer jaune (E172).

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacons : Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

Plaquette thermoformée : A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 mg

Plaquettes thermoformées aluminium/aluminium en conditionnements de 7 et 28 comprimés

60, 90 et 120 mg

Plaquettes thermoformées aluminium/aluminium en conditionnements de 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 ou 100 comprimés.

Plaquettes thermoformées aluminium/aluminium (doses unitaires) en conditionnements de 50 ou 100 comprimés.

Flacons HDPE blancs, ronds avec un bouchon blanc en polypropylène contenant 30 comprimés et 2 pastilles contenant 1 g de déshydratant ou 90 comprimés et une pastille contenant 1 g de déshydratant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[A compléter au niveau national.]

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

[A compléter au niveau national.]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter au niveau national.]

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

<ARCOXIA (voir Annexe I)> 30 mg comprimés pelliculés
<ARCOXIA (voir Annexe I)> 60 mg comprimés pelliculés
<ARCOXIA (voir Annexe I)> 90 mg comprimés pelliculés
< ARCOXIA (voir Annexe I)> 120 mg comprimés pelliculés
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

Etoricoxib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg d'étoricoxib.
Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg d'étoricoxib.
Chaque comprimé pelliculé contient 90 mg d'étoricoxib.
Chaque comprimé pelliculé contient 120 mg d'étoricoxib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose (voir notice pour plus d'informations).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 mg

7 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés

60 mg - 90 mg - 120 mg

2 comprimés pelliculés
5 comprimés pelliculés
7 comprimés pelliculés
10 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
20 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés (unidoses)
100 comprimés pelliculés (doses unitaires)
30 comprimés pelliculés (flacon HDPE)
90 comprimés pelliculés (flacon HDPE)

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Flacons

Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

Plaquettes thermoformées

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

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

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

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[A compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

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

PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

<ARCOXIA (voir Annexe I)> 30 mg comprimés pelliculés
<ARCOXIA (voir Annexe I)> 60 mg, comprimés pelliculés
<ARCOXIA (voir Annexe I)> 90 mg, comprimés pelliculés
<ARCOXIA (voir Annexe I)> 120 mg, comprimés pelliculés
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

Etoricoxib

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

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

MSD

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON HDPE

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

<ARCOXIA (voir Annexe I)> 60 mg comprimés pelliculés
<ARCOXIA (voir Annexe I)> 90 mg comprimés pelliculés
<ARCOXIA (voir Annexe I)> 120 mg comprimés pelliculés
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

Etoricoxib

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

30 comprimés pelliculés (flacon HDPE)
90 comprimés pelliculés (flacon HDPE)

6. AUTRES

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

<ARCOXIA> 30 mg comprimés pelliculés
<ARCOXIA> 60 mg comprimés pelliculés
<ARCOXIA> 90 mg comprimés pelliculés
<ARCOXIA> 120 mg comprimés pelliculés

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

Etoricoxib

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

Dans cette notice :

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

1. QU'EST-CE QU'<ARCOXIA> ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ

- <ARCOXIA> est l'un des médicaments de la classe des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2). Ceux-ci appartiennent à une famille de médicaments nommée anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- <ARCOXIA> contribue à réduire la douleur et le gonflement (inflammation) des articulations et des muscles chez les patients atteints d'arthrose, de polyarthrite rhumatoïde, de spondylarthrite ankylosante et de goutte.

Qu'est que l'arthrose ?

L'arthrose est une maladie des articulations. Elle résulte d'une altération progressive du cartilage qui protège les extrémités des os. Elle entraîne un gonflement (inflammation), une douleur, une sensibilité, une raideur et un handicap.

Qu'est-ce que la polyarthrite rhumatoïde ?

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire, chronique, des articulations. Elle provoque douleur, raideur, gonflement et perte progressive du mouvement des articulations atteintes. Elle peut entraîner également une inflammation d'autres parties du corps.

Qu'est-ce que la goutte ?

La goutte est une maladie qui se manifeste, au niveau des articulations, par des crises soudaines et récurrentes associant une inflammation, une rougeur et une très vive douleur. Elle est provoquée par des dépôts de cristaux minéraux dans les articulations.

Qu'est-ce que la spondylarthrite ankylosante ?

La spondylarthrite ankylosante est une maladie inflammatoire de la colonne vertébrale et des articulations sacro-iliaques.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE <ARCOXIA>

Ne prenez jamais <ARCOXIA> dans les cas suivants :

- allergie (hypersensibilité) à l'étoricoxib ou à l'un des autres composants contenus dans <ARCOXIA> (voir Informations supplémentaires, rubrique 6),
- allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'aspirine et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (voir "Quels sont les effets indésirables éventuels", rubrique 4),
- ulcère de l'estomac évolutif ou un saignement gastro-intestinal,
- maladie grave du foie,
- maladie grave des reins,
- grossesse et allaitement ou prévision de grossesse (voir rubrique « Grossesse et allaitement »),
- enfants et adolescents de moins de 16 ans,
- maladie inflammatoire de l'intestin, telle que maladie de Crohn, rectocolite hémorragique ou colite,
- diagnostic de maladie cardiaque à type d'insuffisance cardiaque (modérée ou sévère), d'angine de poitrine (douleurs thoraciques), antécédents de crise cardiaque, pontage coronarien, maladie des artères périphériques (mauvaise circulation dans les jambes et les pieds due à des artères rétrécies ou bouchées), ou toute sorte d'accident vasculaire cérébral y compris un accident ischémique transitoire. L'étoricoxib pourrait légèrement augmenter le risque de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral, c'est la raison pour laquelle il ne doit pas être utilisé chez les patients ayant déjà eu des problèmes cardiaques ou un accident vasculaire cérébral,
- hypertension artérielle non contrôlée par un traitement (vérifiez avec votre médecin ou votre infirmière si vous n'êtes pas sûr que votre pression artérielle soit bien contrôlée).

Si vous pensez que l'un de ces points vous concerne, ne prenez pas les comprimés sans avoir consulté votre médecin au préalable.

Faites attention avec <ARCOXIA>

<ARCOXIA> peut ne pas être adapté à votre cas ou votre médecin peut être amené à vous surveiller régulièrement pendant le traitement si vous êtes concerné par l'un des points suivants :

- antécédents de saignement ou d'ulcère de l'estomac.
- déshydratation, par exemple à cause d'accès prolongés de vomissements ou de diarrhée,
- œdèmes dus à une rétention de liquide,
- Vous avez des antécédents d'insuffisance cardiaque, de crise cardiaque ou de toute autre forme de maladie cardiaque,
- antécédents d'hypertension artérielle. <ARCOXIA> peut augmenter la pression artérielle chez certains patients, en particulier lorsqu'il est utilisé à hautes doses. Votre médecin peut être amené à contrôler votre pression artérielle plus régulièrement.
- antécédents de maladie du foie ou des reins,
- traitement anti-infectieux. <ARCOXIA> peut masquer une fièvre, qui est un signe d'infection,
- souhait de concevoir un enfant, si vous êtes une femme,
- âge supérieur à 65 ans,
- diabète, cholestérol élevé ou tabagisme. Cela peut augmenter votre risque de maladie cardiaque.

Si vous n'êtes pas sûr que l'un des points ci-dessus vous concerne, **contactez votre médecin avant de prendre <ARCOXIA>** pour vérifier que ce médicament est adapté à votre cas.

<ARCOXIA> agit de façon aussi efficace chez l'adulte âgé que chez le plus jeune. Si vous êtes âgé (c'est-à-dire plus de 65 ans), votre médecin assurera une surveillance adaptée. Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

En particulier, si vous prenez l'un des médicaments suivants, votre médecin peut être amené à vérifier, après le début du traitement par <ARCOXIA>, que vos médicaments agissent correctement :

- médicaments qui fluidifient votre sang (anticoagulants) tel que la warfarine,
- rifampicine (un antibiotique),
- méthotrexate (un médicament immunosuppresseur, souvent utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde),
- médicaments pour aider à contrôler l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque appelés inhibiteur de l'enzyme de conversion (par exemple l'énalapril et le ramipril) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (comme le losartan et le valsartan),
- lithium (médicament pour traiter certains types de dépression),
- diurétiques,
- ciclosporine ou tacrolimus (médicaments immunosuppresseurs),
- digoxine (médicament pour traiter l'insuffisance cardiaque et le rythme cardiaque irrégulier),
- minoxidil (médicament pour traiter l'hypertension artérielle),
- salbutamol en comprimés ou en solution buvable (médicament pour traiter l'asthme).
- pilules contraceptives,
- traitement hormonal substitutif de la ménopause,
- aspirine car le risque d'ulcère de l'estomac est plus élevé si vous prenez <ARCOXIA> avec de l'aspirine.
 - . <ARCOXIA> peut être pris avec de l'aspirine (acide acétylsalicylique) à faibles doses. Si vous prenez actuellement de l'aspirine à faibles doses pour la prévention d'une crise cardiaque ou d'un accident vasculaire cérébral, vous ne devez pas interrompre l'aspirine sans l'avis de votre médecin.
 - . Ne prenez pas d'aspirine ou d'autre anti-inflammatoire à fortes doses pendant le traitement par <ARCOXIA>.

Grossesse et Allaitement

Les comprimés d'<ARCOXIA> ne doivent pas être pris pendant la grossesse. Si vous êtes enceinte ou susceptible de l'être ou en cas de désir de grossesse, ne prenez pas les comprimés. Si vous découvrez que vous êtes enceinte, arrêtez de prendre les comprimés et consultez votre médecin. Consultez votre médecin si vous n'êtes pas sûre ou si vous avez besoin de plus de conseils.

Le passage d'<ARCOXIA> dans le lait maternel n'est pas connu. Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, consultez votre médecin avant de prendre <ARCOXIA>. Si vous prenez <ARCOXIA>, vous ne devez pas allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La prise d'<ARCOXIA> peut entraîner des étourdissements et une somnolence chez certains patients. Ne conduisez pas si vous ressentez des étourdissements ou une somnolence. N'utilisez ni outil ni machine si vous ressentez des étourdissements ou une somnolence.

Informations importantes concernant certains composants d'<ARCOXIA>

<ARCOXIA> contient du lactose. Si votre médecin vous a dit que vous présentiez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE <ARCOXIA>

Prenez toujours <ARCOXIA> selon la prescription de votre médecin. En cas de doute, veuillez vérifier auprès de votre médecin ou votre pharmacien.

Les comprimés d'<ARCOXIA> ne doivent être pris ni par les enfants, ni par les adolescents de moins de 16 ans.

Les comprimés d'<ARCOXIA> doivent être avalés, en une prise par jour. <ARCOXIA> peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Ne pas dépasser la dose recommandée pour le traitement de votre maladie. Votre médecin sera amené à discuter de votre traitement régulièrement. Il est important d'utiliser la dose la plus faible qui soulage votre douleur et de ne pas prendre <ARCOXIA> plus longtemps que prescrit, ceci en raison du risque de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral qui peut augmenter après un traitement prolongé, en particulier à hautes doses.

Arthrose

La dose recommandée est de 30 mg une fois par jour, augmentée à 60 mg maximum une fois par jour si nécessaire.

Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée est de 90 mg une fois par jour.

Goutte

La dose recommandée est de 120 mg une fois par jour qui ne doit être utilisée que pendant la période aiguë de la douleur, limitée à 8 jours au maximum.

Spondylarthrite ankylosante

La dose recommandée est de 90 mg une fois par jour.

Patients avec problèmes hépatiques

- En cas d'insuffisance hépatique légère (maladie du foie), vous ne devez pas prendre plus de 60 mg par jour.
- Si vous avez une forme **modérée** d'insuffisance hépatique, la dose maximale recommandée est de 60 mg **un jour sur deux** ou de 30 mg par jour.

Si vous avez pris plus d'<ARCOXIA> que vous n'auriez dû

Vous ne devez jamais prendre plus de comprimés que la posologie recommandée par votre médecin. Si vous prenez trop de comprimés d'<ARCOXIA>, vous devez immédiatement prendre un avis médical.

Si vous oubliez de prendre <ARCOXIA>

Il est important de prendre la dose d'<ARCOXIA> que votre médecin vous a prescrite. Si vous oubliez une dose, reprenez votre traitement à la dose habituelle le jour suivant l'oubli. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, <ARCOXIA> peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous présentez un de ces symptômes, vous devez arrêter immédiatement <ARCOXIA> et contacter votre médecin.

- apparition ou aggravation d'un essoufflement, de douleurs thoraciques ou d'œdèmes des chevilles,
- coloration jaune de la peau et des yeux (jaunisse): cela peut être le signe évocateur de troubles hépatiques,
- douleur d'estomac importante ou permanente ou coloration noire des selles,
- réaction allergique pouvant inclure des problèmes cutanés tels qu'apparition d'ulcérations ou de vésicules, ou gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à respirer.

Les effets indésirables suivants peuvent survenir pendant le traitement par<ARCOXIA> :

Fréquents (survenant chez plus de 1 personne sur 100 et chez moins de 1 personne sur 10)

Faiblesse et fatigue, étourdissements, maux de tête, syndrome pseudo-grippal, diarrhée, gaz, nausées, indigestion (dyspepsie), douleur ou gêne à l'estomac, brûlures d'estomac, modifications des examens sanguins évaluant le fonctionnement du foie, rétention d'eau pouvant entraîner un œdème des jambes et/ou des pieds, élévation de la pression artérielle, palpitations, hématomes.

Peu fréquents (survenant chez plus de 1 personne sur 1 000 et chez moins de 1 personne sur 100)

Ballonnement de l'estomac, douleur thoracique, insuffisance cardiaque, crise cardiaque, accident vasculaire cérébral, accident ischémique cérébral transitoire, anomalie du rythme cardiaque (fibrillation auriculaire), infection des voies respiratoires hautes, taux de potassium élevé dans le sang, modification des examens sanguins ou urinaires évaluant le fonctionnement du rein, modification du transit intestinal y compris constipation, sécheresse de la bouche, ulcérations de la bouche, altération du goût, gastroentérite, gastrite, ulcère de l'estomac, vomissements, syndrome du côlon irritable, inflammation de l'œsophage, vision trouble, irritation et rougeur de l'œil, saignements de nez, bourdonnements d'oreilles, vertiges, augmentation ou diminution de l'appétit, prise de poids, crampe/spasme musculaire, douleur musculaire/raideur, insomnie, somnolence, sensation d'engourdissement ou picotements, anxiété, dépression, diminution du discernement, essoufflement, toux, gonflement du visage, bouffées de chaleur, éruption cutanée ou démangeaisons, infection urinaire.

Rares (survenant chez plus de 1 personne sur 10 000 et moins de 1 personne sur 1 000)

Diminution du taux de sodium dans le sang.

Très rares (survenant chez moins de 1 personne sur 10 000)

Réactions allergiques (qui peuvent être suffisamment graves pour nécessiter immédiatement un avis médical) y compris urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge pouvant provoquer des difficultés respiratoires ou de déglutition, bronchospasme (sifflements respiratoires ou essoufflement), réactions cutanées sévères, inflammation de la paroi de l'estomac ou ulcère de l'estomac pouvant devenir grave et aller jusqu'à l'hémorragie, troubles hépatiques, troubles rénaux graves, élévation importante de la pression artérielle, confusion, voir, ressentir ou entendre des choses qui n'existent pas(hallucinations).

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER <ARCOXIA>

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

Ne pas utiliser <ARCOXIA> après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Flacons : Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

Plaquettes thermoformées : A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

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

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient <ARCOXIA>

- La substance active est l'étoricoxib. Chaque comprimé pelliculé contient 30, 60, 90 ou 120 mg d'étoricoxib.
- Les autres composants sont :
Noyau : hydrogénophosphate de calcium (anhydre), croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline.
Pelliculage : cire de carnauba, lactose monohydraté, hypromellose, dioxyde de titane (E171), triacétine. Les comprimés à 30, 60 et 120 mg contiennent également de l'oxyde de fer jaune (colorant E172) et de la laque carmin d'indigo (colorant E132).

Qu'est-ce qu'<ARCOXIA> et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés d'<ARCOXIA> sont disponibles dans quatre dosages :

Comprimé pelliculé à 30 mg, biconvexe, en forme de pomme, de couleur bleu-vert, marqué « ACX 30 » sur une face et « 101 » sur l'autre.

Comprimé à 60 mg : comprimé biconvexe, en forme de pomme, de couleur vert foncé, gravé "200" sur une face et "ARCOXIA 60 " sur l'autre.

Comprimé à 90 mg : comprimé biconvexe, en forme de pomme, de couleur blanche, gravé "202" sur une face et "ARCOXIA 90 " sur l'autre.

Comprimé à 120 mg : comprimé biconvexe, en forme de pomme, de couleur vert pâle, gravé "204" sur une face et "ARCOXIA 120" sur l'autre.

Taille des conditionnements :

30 mg :

Boîtes de 7 et 28 comprimés sous plaquettes thermoformées.

60, 90, 120 mg :

Boîtes de 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 ou 100 comprimés sous plaquettes thermoformées ; ou 30 et 90 comprimés en flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

Autriche	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg-Filmtabletten
Belgique	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Bulgarie	ARCOXIA
Republique tchèque	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Chypre	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg
Danemark	Arcoxia
Estonie	Arcoxia
Finlande	Arcoxia 30, 60, 90 ja 120 mg tabletti, kalvopäällysteinen
France	Arcoxia 30 mg, comprimé pelliculé
Allemagne	ARCOXIA 30/60/90/120 mg Filmtabletten;
Grèce	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, film-coated tablets
Hongrie	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg filmtabletta
Islande	Arcoxia
Irlande	Arcoxia 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tabletscomprimés pelliculés
Italie	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg compresse rivestite con film
Lettonie	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg un 120 mg apvalkotās tablets
Lituanie	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg plėvele dengtos tabletės
Luxembourg	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Malte	Arcoxia 30, 60, 90 or 120 mg film coated tablets
Pays-bas	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Norvège	Arcoxia
Pologne	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, tabletki powlekane
Portugal	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg comprimidos revestidos por película
Roumanie	ARCOXIA 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimate filmate
Slovaquie	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Slovénie	Arcoxia 30/60/90/120 mg filmsko obložene tablete
Espagne	Arcoxia 30, 60, 90 y 120 mg comprimidos recubiertos con película
Suède	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg och 120 mg filmdragerade tabletter
Royaume-uni	Arcoxia 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablett

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est [MM/AAAA]

ANNEXE IV

CONDITIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CONDITIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les autorités nationales compétentes (ANC) doivent garantir que les conditions suivantes sont remplies par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché:

- Une communication directe aux professionnels de la santé doit être envoyée à tous les professionnels de la santé qui prescrivent l'étoricoxib conformément à la pratique nationale. Ces informations doivent informer les professionnels de la santé des risques cardio-rénaux associés à Arcoxia et être conformes à la communication directe aux professionnels de la santé avalisée par le CHMP.