

ANNEXE I

**LISTE DES NOMS, FORMES PHARMACEUTIQUES, DOSAGES DES MEDICAMENTS,
MODE D'ADMINISTRATION, ET TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHE DES PAYS MEMBRES ET DE LA NORVEGE ET DE L'ISLANDE**

<u>Pays membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom commercial</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forma pharmaceutique</u>	<u>Mode d'administration</u>
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Vienne Autriche	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Vienne Autriche	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Vienne Autriche	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Vienne Autriche	Auxib	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Vienne Autriche	Auxib	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Vienne Autriche	Auxib	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Belgique	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgique	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Pays membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom commercial</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forma pharmaceutique</u>	<u>Mode d'administration</u>
Belgique	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgique	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Belgique	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgique	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Belgique	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgique	Ranaxox	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Belgique	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgique	Ranaxox	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Belgique	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgique	Ranaxox	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Chypre	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Pays membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom commercial</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forma pharmaceutique</u>	<u>Mode d'administration</u>
Chypre	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Chypre	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
République tchèque	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
République tchèque	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
République tchèque	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Pays membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom commercial</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forma pharmaceutique</u>	<u>Mode d'administration</u>
Danemark	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Estonie	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonie	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Estonie	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonie	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Estonie	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonie	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Pays membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom commercial</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forma pharmaceutique</u>	<u>Mode d'administration</u>
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Turox	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Turox	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Turox	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Allemagne	Etoricoxib MSD	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Pays membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom commercial</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forma pharmaceutique</u>	<u>Mode d'administration</u>
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Allemagne	Etoricoxib MSD	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Allemagne	Etoricoxib MSD	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Allemagne	Auxib	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Allemagne	Auxib	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Allemagne	Auxib	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Allemagne	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Allemagne	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Pays membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom commercial</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forma pharmaceutique</u>	<u>Mode d'administration</u>
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Allemagne	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Grèce	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Ans-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Ans Grèce	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Grèce	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Ans-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Ans Grèce	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Grèce	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Ans-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Ans Grèce	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Grèce	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Ans-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Ans Grèce	Turox	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Pays membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom commercial</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forma pharmaceutique</u>	<u>Mode d'administration</u>
Grèce	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Ans-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Ans Grèce	Turox	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Grèce	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Ans-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Ans Grèce	Turox	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Hongrie	MSD Hongrie Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Hongrie	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Hongrie	MSD Hongrie Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Hongrie	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Hongrie	MSD Hongrie Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Hongrie	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Islande	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Pays membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom commercial</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forma pharmaceutique</u>	<u>Mode d'administration</u>
Islande	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Islande	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Irlande	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume Uni	Arcoxia	60 mg	Comprimé	Voie orale
Irlande	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume Uni	Arcoxia	90 mg	Comprimé	Voie orale
Irlande	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume Uni	Arcoxia	120 mg	Comprimé	Voie orale
Italie	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbri, 6 I-00191 Rome Italie	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Pays membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom commercial</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forma pharmaceutique</u>	<u>Mode d'administration</u>
Italie	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Rome Italie	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Rome Italie	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pise Italie	Algix	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pise Italie	Algix	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pise Italie	Algix	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Rome Italie	Recoxib	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Rome Italie	Recoxib	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Pays membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom commercial</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forma pharmaceutique</u>	<u>Mode d'administration</u>
Italie	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Rome Italie	Recoxib	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Rome Italie	Tauxib	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Rome Italie	Tauxib	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Rome Italie	Tauxib	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Lettonie	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Lettonie	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Lettonie	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Lettonie	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Lettonie	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Lettonie	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Pays membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom commercial</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forma pharmaceutique</u>	<u>Mode d'administration</u>
Lituanie	Merck Sharp & Dohme UAB, Lituanie Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Lituanie	Aroxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Lituanie	Merck Sharp & Dohme UAB, Lituanie Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Lituanie	Aroxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Lituanie	Merck Sharp & Dohme UAB, Lituanie Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Lituanie	Aroxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Luxembourg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgique	Aroxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Luxembourg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgique	Aroxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Luxembourg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgique	Aroxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Luxembourg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgique	Ranaxox	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Pays membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom commercial</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forma pharmaceutique</u>	<u>Mode d'administration</u>
Luxembourg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgique	Ranaxox	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Luxembourg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgique	Ranaxox	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Malte	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume Uni	Arcoxia	60 mg	Comprimé	Voie orale
Malte	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume Uni	Arcoxia	90 mg	Comprimé	Voie orale
Malte	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume Uni	Arcoxia	120 mg	Comprimé	Voie orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Pays membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom commercial</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forma pharmaceutique</u>	<u>Mode d'administration</u>
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Auxib	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Auxib	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Auxib	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Norvège	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Pays membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom commercial</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forma pharmaceutique</u>	<u>Mode d'administration</u>
Norvège	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Norvège	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pologne	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Varsovie Pologne	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pologne	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Varsovie Pologne	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pologne	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Varsovie Pologne	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Pays membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom commercial</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forma pharmaceutique</u>	<u>Mode d'administration</u>
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos Portugal	Turox	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Pays membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom commercial</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forma pharmaceutique</u>	<u>Mode d'administration</u>
Portugal	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos Portugal	Turox	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos Portugal	Turox	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Slovaquie	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Slovaquie	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Slovaquie	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Slovénie	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovénie	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Pays membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom commercial</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forma pharmaceutique</u>	<u>Mode d'administration</u>
Slovénie	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovénie	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Slovénie	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovénie	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ESPAGNE	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ESPAGNE	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ESPAGNE	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ESPAGNE	Exxiv	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ESPAGNE	Exxiv	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Pays membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom commercial</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forma pharmaceutique</u>	<u>Mode d'administration</u>
Espagne	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ESPAGNE	Exxiv	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Turox	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Turox	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Pays membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom commercial</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forma pharmaceutique</u>	<u>Mode d'administration</u>
Suède	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Turox	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Royaume Uni	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume Uni	Arcoxia	60 mg	Comprimé	Voie orale
Royaume Uni	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume Uni	Arcoxia	90 mg	Comprimé	Voie orale
Royaume Uni	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume Uni	Arcoxia	120 mg	Comprimé	Voie orale
Royaume Uni	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume Uni	Auxib	60 mg	Comprimé	Voie orale
Royaume Uni	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume Uni	Auxib	90 mg	Comprimé	Voie orale

<u>Pays membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom commercial</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forma pharmaceutique</u>	<u>Mode d'administration</u>
Royaume Uni	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume Uni	Auxib	120 mg	Comprimé	Voie orale
Royaume Uni	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume Uni	Exxiv	60 mg	Comprimé	Voie orale
Royaume Uni	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume Uni	Exxiv	90 mg	Comprimé	Voie orale
Royaume Uni	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume Uni	Exxiv	120 mg	Comprimé	Voie orale
Royaume Uni	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume Uni	Turox	60 mg	Comprimé	Voie orale
Royaume Uni	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume Uni	Turox	90 mg	Comprimé	Voie orale

<u>Pays membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom commercial</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forma pharmaceutique</u>	<u>Mode d'administration</u>
Royaume Uni	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume Uni	Turox	120 mg	Comprimé	Voie orale

ANNEXE II

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

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES JUSTIFIANT LA MODIFICATION DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

En septembre 2004, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché du rofécoxib (un inhibiteur sélectif de la COX-2) a informé l'EMA que de nouvelles données sur le rofécoxib issues de l'essai clinique APPROVe avaient révélé un risque d'événements cardiovasculaires thrombotiques. Ces données ont conduit au retrait mondial de Vioxx (rofécoxib) du marché le 30 septembre 2004, par le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et ont soulevé des questions quant à la sécurité cardiovasculaire des autres inhibiteurs de la COX-2.

A la suite des discussions menées par le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) en octobre 2004 en séance plénière, la Commission européenne a recommandé que ce problème de santé publique, sous tous ses aspects de sécurité cardiovasculaire, y compris les événements thrombotiques et les événements cardiorénaux, fasse l'objet de saisines communautaires conformément à l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée pour les produits autorisés par une procédure décentralisée contenant du célécoxib, de l'étoricoxib et du lumiracoxib et fasse l'objet d'une procédure d'examen conformément à l'article 18 du règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil, tel que modifié pour les produits autorisés par une procédure centralisée contenant du célécoxib (Onsenal), du parécoxib (Dynastat/Rayzon) et du valdécoxib (Bextra/Valdyn), procédures qui ont débuté en novembre 2004.

Pendant la réunion du CHMP de février 2005, des discussions sur la sécurité cardiovasculaire ont été engagées. Le CHMP a convenu de la nécessité d'adopter une mesure de restriction urgente pour des raisons de sécurité (*Urgent Safety Restriction* : USR) sur la sécurité cardiovasculaire afin d'introduire de nouvelles contre-indications et de renforcer les mises en garde et informations sur les effets indésirables dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. Cette USR a été initiée le 16 février 2005 et finalisée le 17 février 2005.

Le 7 avril 2005, la FDA (*Food and Drug Administration*) et l'EMA ont demandé à Pfizer de retirer volontairement Bextra (valdécoxib) du marché, et Pfizer a accepté de suspendre les ventes et la commercialisation de Bextra dans le monde entier, dans l'attente de nouvelles discussions sur le rapport bénéfice/risque défavorable fondé sur des données concernant des réactions cutanées graves. Le 20 avril 2005, Pfizer a présenté au cours d'une audition des données relatives à des réactions cutanées graves associées au valdécoxib.

A la suite d'une demande de la Commission européenne, le cadre de l'examen en cours de cette classe a été élargi afin d'y inclure, outre les aspects concernant la sécurité cardiovasculaire, l'évaluation des réactions cutanées.

Entre novembre 2004 et juin 2005 (les 18 janvier et le 15 février 2005), le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché a fourni des explications orales au CHMP sur les différents aspects de la sécurité cardiovasculaire et cutanée concernant l'étoricoxib.

Le 23 juin 2005, le CHMP a conclu que :

- A la suite de l'évaluation :
 - des nouvelles données fournies sur le rofécoxib par l'étude clinique APPROVe, qui ont révélé un risque d'événements cardiovasculaires thrombotiques,
 - des données sur le célécoxib présentées dans l'étude APC, qui ont suggéré une augmentation des risques d'événements cardiovasculaires graves liée à la dose,
 - des données sur le valdécoxib et le parécoxib présentées dans les études CABG (*Coronary Artery Bypass Graft*, pontage aortocoronaire) et CABG II, qui ont mis en évidence un taux plus élevé d'événements cardiovasculaires thrombo-emboliques graves dans le groupe traité par le parécoxib/valdécoxib par rapport au groupe de patients recevant le placebo,
 - des données sur l'étoricoxib de l'étude EDGE et d'analyses groupées portant sur plusieurs autres essais cliniques, qui ont suggéré un risque thrombotique plus élevé qu'avec le naproxène,

- des données sur le lumiracoxib de l'étude Target, qui ont suggéré une légère augmentation des événements thrombotiques (en particulier de l'infarctus du myocarde) par rapport au naproxène,

toutes les données disponibles montrent un risque accru d'événements d'origine cardiovasculaire pour la classe des inhibiteurs de la COX-2 et le CHMP a convenu qu'il existe une relation entre la durée du traitement et la dose administrée, et la probabilité de présenter une réaction cardiovasculaire.

- A la suite de l'évaluation des données sur les réactions cutanées graves, l'étoricoxib est associé à un taux relativement bas de réactions cutanées graves. Toutefois, les estimations actuelles sont basées sur des données limitées et il est impossible de quantifier l'étendue de la sous notification.

Le CHMP a confirmé les modifications déjà apportées aux informations sur le produit par le biais de la modification de type II approuvée en mai 2005 à la suite de l'USR de février et a demandé des modifications supplémentaires.

Les modifications apportées aux informations sur le produit concernant la sécurité cardiovasculaire peuvent être résumées comme suit:

- Ajout d'une mention selon laquelle 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.
- Ajout d'une mention selon laquelle les prescripteurs doivent prescrire la dose minimale efficace pendant la période la plus courte possible et selon laquelle la nécessité du traitement de la douleur devra être réévaluée périodiquement.
- Ajout des contre-indications: *cardiopathie ischémique avérée et/ou antécédents d'accident vasculaire cérébral et artériopathie périphérique.*
- Ajout d'une mise en garde liée à des essais cliniques suggérant que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 peuvent être associés à un risque d'événements thrombotiques (en particulier infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral), en comparaison au placebo et à certains AINS.
- Ajout d'une mise en garde pour les patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiaque, notamment hypertension, hyperlipidémie (taux élevé de cholestérol), diabète et tabagisme.
- Ajout d'une mise en garde pour les prescripteurs afin qu'ils envisagent l'arrêt du traitement si, au cours de celui-ci, il existe une quelconque détérioration fonctionnelle d'un des organes décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit.
- Ajout d'une mise en garde pour les prescripteurs concernant l'hypertension et le suivi de la pression artérielle durant le traitement avec l'étoricoxib. Si la pression artérielle augmente de façon significative, un autre traitement doit être envisagé.
- Ajout d'une mise en garde pour les prescripteurs afin qu'ils fassent preuve de prudence lors de la prescription des AINS en association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Les modifications apportées aux informations sur le produit concernant les SCARs (*Serious Cutaneous Adverse Reactions* – réactions indésirables cutanées graves) peuvent être résumées comme suit :

- Ajout d'une mise en garde spécifiant que l'apparition des réactions cutanées se produit dans la majorité des cas au cours du premier mois du traitement.
- Ajout d'une mise en garde pour les patients présentant des antécédents d'allergie médicamenteuse.
- Renforcement de la mise en garde soulignant que des réactions cutanées graves d'issue fatale se sont maintenant produites avec les inhibiteurs de la COX-2.
- Ajout d'une description plus détaillée des premiers signes de réaction cutanée entraînant l'arrêt du traitement.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

Par conséquent, le CHMP

- est d'avis que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de l'étoricoxib dans les indications approuvées reste favorable et que les Autorisations de Mise sur le Marché doivent être maintenues conformément aux Résumés des Caractéristiques du Produit révisés (jointés en annexe III de l'avis du CHMP),
- a conclu que la sécurité cardiovasculaire et les réactions cutanées graves doivent être surveillées et évaluées avec soin et de façon continue,
- a recommandé des mesures de suivi afin d'examiner plus avant la sécurité d'emploi de l'étoricoxib.

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Note: Ce Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est celui annexé à la décision de la Commission relative à la saisine communautaire conformément à l'article 31 des médicaments contenant l'étoricoxib. Ce texte doit être considéré comme valide au moment de la décision de la Commission.

Après la décision de la Commission, ce RCP fera, si nécessaire, l'objet de mises à jour par les autorités compétentes de l'état-membre. Par conséquent, ce RCP peut ne pas correspondre à la version actuelle

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

<NOM COMMERCIAL (voir Annexe I)> 60 mg, comprimé pelliculé /comprimé
<NOM COMMERCIAL (voir Annexe I)> 90 mg, comprimé pelliculé/comprimé
<NOM COMMERCIAL (voir Annexe I)> 120 mg, comprimé pelliculé/comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé/comprimé contient 60 mg, 90 mg ou 120 mg d'étoricoxib.
Pour les excipients, voir rubrique 6.1 Liste des excipients.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé/comprimé.

Comprimé à 60 mg : comprimé biconvexe, en forme de pomme, de couleur verte, gravé '447' sur une face et "MSD" sur l'autre.

Comprimé à 90 mg : comprimé biconvexe, en forme de pomme, de couleur blanche, gravé '454' sur une face et "MSD" sur l'autre.

Comprimé à 120 mg : comprimé biconvexe, en forme de pomme, de couleur vert pâle, gravé '541' sur une face et "MSD" sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Soulagement des symptômes de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde (PR) ; traitement symptomatique de la douleur et des signes de l'inflammation associés à l'arthrite goutteuse aiguë.

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 Contre-indications, 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

4.2 Posologie et mode d'administration

<NOM COMMERCIAL> est administré par voie orale et peut être pris avec ou sans aliments. Le début de l'effet du médicament peut être plus rapide lorsque <NOM COMMERCIAL> est administré sans aliments. Cette information est à considérer lorsqu'un soulagement rapide est nécessaire.

Arthrose

La dose recommandée est de 60 mg une fois par jour.

Polyarthrite rhumatoïde

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, la dose indiquée pour chacune des indications est la dose maximum recommandée :

Dans l'arthrose, la dose de 60 mg une fois par jour ne sera pas dépassée.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, 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.

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 Contre-indications, 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi, 4.8 Effets indésirables et 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

Sujet âgé : aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Insuffisance hépatique : chez les patients ayant une atteinte hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 à 6), la dose de 60 mg une fois par jour ne sera pas dépassée. Chez les patients ayant une atteinte hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9), la dose recommandée de 60 mg **un jour sur deux** ne sera pas dépassée.

L'expérience clinique est particulièrement limitée chez les patients ayant une atteinte hépatique modérée et la prudence est recommandée. Il n'y a aucune expérience clinique chez les patients ayant une atteinte hépatique sévère (score de Child-Pugh ≥ 10) ; par conséquent, l'utilisation de ce médicament est contre-indiquée chez ces patients (voir rubriques 4.3 Contre-indications, 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

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 Propriétés pharmacocinétiques). L'utilisation d'étoricoxib est contre-indiquée chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min (voir rubriques 4.3 Contre-indications et 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Utilisation en pédiatrie : l'étoricoxib est contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans.

4.3 Contre-indications

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

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 Grossesse et Allaitement et 5.3 Données de sécurité précliniques).

Insuffisance hépatique sévère (albumine sérique < 25 g/l ou score de Child-Pugh ≥ 10).

Clairance de la créatinine estimée < 30 ml/min.

Enfants et adolescents de moins de 16 ans.

Maladie inflammatoire de l'intestin.

Insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV).

Patients atteints d'hypertension dont la pression artérielle n'est pas contrôlée de façon appropriée.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

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 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 (même à de faibles posologies). Une différence significative au niveau de la tolérance gastro-intestinale entre l'association inhibiteurs sélectifs de la COX-2 et acide acétylsalicylique comparée à l'association AINS et acide acétylsalicylique n'a pas été démontrée dans les essais cliniques à long terme (voir rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

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 thrombotiques (en particulier infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral). 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 4.2 Posologie et mode d'administration, 4.3 Contre-indications, 4.8 Effets indésirables et 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

Les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (par exemple, hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) devront être traités avec l'étoricoxib uniquement après une évaluation approfondie (voir rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

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 Interactions et autres formes d'interactions et 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

Effets rénaux

Les prostaglandines rénales peuvent jouer un rôle compensateur dans le maintien de la perfusion rénale. De ce fait, en cas d'altération de la perfusion rénale, l'administration d'étoricoxib peut entraîner une diminution de la synthèse des prostaglandines et secondairement du débit sanguin rénal et altérer ainsi la fonction 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, la fonction rénale sera surveillée.

Rétention liquidienne, œdèmes et hypertension

Comme avec les autres médicaments connus pour inhiber la synthèse des prostaglandines, une rétention liquidienne, des œdèmes et une hypertension artérielle ont été observés chez des patients traités par l'étoricoxib. Par conséquent, l'étoricoxib devra être administré avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque, de dysfonction ventriculaire gauche, ou d'hypertension artérielle et chez les patients ayant des œdèmes préexistants de toute autre nature. Des mesures appropriées seront prises et l'arrêt du traitement par l'étoricoxib doit être envisagé s'il y a une preuve clinique de détérioration symptomatique de l'état de ces patients.

L'étoricoxib, en particulier à dose élevée, peut être associé à une hypertension plus fréquente et plus sévère qu'avec d'autres AINS et inhibiteurs sélectifs de la COX-2. Par conséquent, une attention particulière doit être portée à la surveillance de la pression artérielle pendant le traitement avec l'étoricoxib. Si la pression artérielle augmente de façon significative, un autre traitement doit être envisagé.

Effets hépatiques

Des élévations de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou aspartate aminotransférase (ASAT) (approximativement égales ou supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale) ont été rapportées chez environ 1 % des patients au cours des études cliniques réalisées avec l'étoricoxib à 60 mg 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, les patients seront surveillés. En cas de survenue de signes d'insuffisance hépatique, ou de persistance de ces anomalies (trois fois la limite supérieure de la normale), le traitement par l'étoricoxib doit être arrêté.

Précautions générales

Des mesures appropriées seront prises et l'arrêt du traitement par étoricoxib doit être envisagé s'il existe une quelconque détérioration fonctionnelle d'un des organes sus-mentionnés au cours du traitement. Une surveillance médicale appropriée sera maintenue 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. Il est conseillé de réhydrater les patients avant de débiter un 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 au cours de la surveillance après commercialisation (voir rubrique 4.8 Effets indésirables). Le risque de survenue de ces effets semble être le plus élevé en début de traitement, l'apparition de ces effets se situant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. De graves réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie et œdème de Quincke) ont été rapportées chez des patients recevant de l'étoricoxib (voir rubrique 4.8 Effets indésirables). 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 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction).

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 Grossesse et allaitement, 5.1 Propriétés pharmacodynamiques et 5.3 Données de sécurité préclinique).

<NOM COMMERCIAL> comprimé contient 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'interaction

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 dose (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

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 GI 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 Propriétés pharmacodynamiques et 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

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 après l'arrêt de l'AINS.

Méthotrexate : deux études ont évalué les effets de 60 mg, 90 mg ou 120 mg d'étoricoxib administré une fois par jour pendant sept jours chez des patients recevant des doses de méthotrexate de 7,5 à 20 mg une fois par semaine pour une polyarthrite rhumatoïde. L'étoricoxib à 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 120 mg n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques de méthotrexate, ni sur la clairance rénale. Dans l'autre étude, l'étoricoxib 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 : étoricoxib 60 mg, administré avec un contraceptif oral contenant 35 microgrammes d'éthinyl-estradiol (EE) et 0,5 à 1 mg de noréthindrone pendant 21 jours, a augmenté l'ASC_{0-24h} à l'état d'équilibre de l'EE de 37 %. Etoricoxib 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 sera prise en compte lors du choix d'un contraceptif oral approprié, en association avec 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 (PREMARIN 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 (60 mg et 90 mg) au long cours n'a pas été étudié. 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 signification 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 association avec 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 un risque élevé de toxicité par 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 Posologie et mode d'administration).

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 sur les femmes enceintes exposées à l'étoricoxib. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique). On ne connaît pas le risque potentiel pour la femme enceinte. Comme les autres médicaments connus pour inhiber 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 Contre-indications). 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 Contre-indications et 5.3 Données de sécurité préclinique).

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

Aucune étude sur 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 environ 4 800 sujets, dont 3 400 environ atteints d'arthrose, de polyarthrite rhumatoïde (PR) ou de lombalgie chronique (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 l'arthrite goutteuse aiguë, 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.

Au cours des études cliniques, chez des patients atteints d'arthrose, de PR ou de lombalgies chroniques traitées par l'étoricoxib 60 mg ou 90 mg pendant une période allant jusqu'à 12 semaines ainsi que depuis la mise sur le marché du médicament, les événements indésirables suivants ont été rapportés avec une incidence supérieure à celle du placebo :

[*Très fréquent (>1/10), Fréquent (> 1/100, <1/10), Peu fréquent (>1/1 000, <1/100), Rare (>1/10 000, <1/1 000), Très rare (<1/10 000) y compris les cas isolés*].

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.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Fréquent : œdème/rétention liquidienne.

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.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

Peu fréquent : acouphènes.

Affections cardiaques :

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

Affections vasculaires :

Fréquent : hypertension.

Peu fréquent : bouffées vasomotrices, accident ischémique cérébral*.

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

Affections hépato-biliaires :

Très rare : hépatite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquent : ecchymoses, œdème facial, prurit, rash cutané.

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

Affections musculosquelettiques et systémiques :

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 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

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.

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

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

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage par l'étoricoxib n'a été rapporté au cours des essais cliniques.

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.

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 ; on ne sait pas si l'étoricoxib est dialysable par dialyse péritonéale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens, coxibs.

Code ATC : MO1 AH05

L'étoricoxib par voie orale est un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) aux doses utilisées en clinique.

Au cours des études de pharmacologie clinique, <NOM COMMERCIAL> 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.

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, entre les patients recevant soit l'étoricoxib à une posologie ≥ 60 mg, soit le placebo, soit 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 signification 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.

Une étude portant sur environ 7 100 patients atteints d'arthrose, a comparé la tolérance gastro-intestinale de l'étoricoxib 90 mg (1,5 fois la dose recommandée pour l'arthrose) à celle du diclofénac 150 mg. Les patients ont été traités pendant une période de 11 mois (médiane). L'utilisation d'agents gastro-protecteurs et de faibles doses d'aspirine a été autorisée pendant l'étude. Les données de sécurité gastro-intestinale et cardiovasculaire sont résumées ci-dessous.

Résultats de tolérance et de sécurité gastro-intestinales :

En comparaison au diclofénac, l'étoricoxib a été associé à une incidence de sortie d'essai plus faible, statistiquement significative, au niveau du critère prédéfini, composé de différents événements indésirables gastro-intestinaux et de l'augmentation des valeurs biologiques explorant la fonction hépatique. L'incidence des événements indésirables gastro-intestinaux ayant entraîné une sortie d'essai était statistiquement significativement plus faible pour l'étoricoxib que pour le diclofénac (7,1 % et 9,1 %, respectivement). Le taux de perforations gastro-intestinales hautes confirmées, d'ulcérations et d'hémorragies a été le même pour l'étoricoxib et le diclofénac (1,11 événements pour 100 patients-année).

Dans cette études, les autres résultats de sécurité suivants ont été observés :

Données cardiovasculaires :

L'incidence d'évènements indésirables thrombotiques graves ont été de 1,25 évènements pour 100 patients-année pour l'étoricoxib comparativement à 1,15 pour le diclofénac (risque relatif 1,07 ; IC 95 % : 0,65 %, 1,74 %). Les taux d'infarctus du myocarde ont été respectivement de 0,68 et 0,42 évènements pour 100 patients-année pour l'étoricoxib et le diclofénac. L'incidence des accidents ischémiques cérébraux ont été respectivement de 0,14 et 0,23 pour 100 patients-année pour étoricoxib et diclofénac.

Evènements cardiorénaux :

En comparaison au diclofénac, les patients traités par étoricoxib ont été associé à un nombre plus élevé, statistiquement significatif, d'effets indésirables à type d'hypertension artérielle (11,7 % contre 5,9 %) et d'œdème (7,5 % contre 5,9 %). En ce qui concerne l'arrêt de traitement pour cause d'hypertension artérielle, une incidence plus élevée, statistiquement significative, a également été observé (2,3 % contre 0,7 %) . L'incidence d'arrêt de traitement dû aux œdèmes a été de 0,9 % pour l'étoricoxib contre 0,7 % pour le diclofénac. L'incidence d'une insuffisance cardiaque congestive a été respectivement de 0,4 % et 0,2 % pour l'étoricoxib et le diclofénac.

Evènements indésirables hépatiques :

En comparaison au diclofénac, l'étoricoxib a été associé à une incidence statistiquement significative plus faible, de sorties d'essai ; celles-ci étant principalement dues à l'augmentation des valeurs biologiques explorant de la fonction hépatique (0,3 % contre 5,2 %). Dans la majorité des cas, l'augmentation des valeurs biologiques explorant la fonction hépatique ayant entraîné une sortie d'essai sous diclofénac, était supérieure à 3 fois la valeur haute de la normale.

Chez des patients arthrosiques, l'étoricoxib 60 mg une fois par jour a entraîné l'amélioration 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.

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

Chez les patients souffrant de crise aiguë d'arthrite goutteuse, l'étoricoxib 120 mg une fois par jour, sur une période de traitement de huit jours, a soulagé la douleur articulaire modérée à sévère et l'inflammation d'une façon comparable à l'indométacine 50 mg trois fois par jour. Le soulagement de la douleur a été observé rapidement dès la quatrième heure suivant la prise du traitement.

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

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.

Une analyse combinée prédéfinie de huit essais cliniques portant sur environ 4 000 patients atteints d'arthrose, de PR ou de lombalgie chronique a permis d'évaluer l'incidence des évènements suivants (critères d'évaluation) : 1) arrêt du traitement pour symptômes au niveau de la partie haute de l'appareil GI ; 2) arrêt du traitement pour évènements indésirables gastro-intestinaux ; 3) initiation d'un protecteur gastrique ; et 4) initiation d'un médicament à visée gastro-intestinale. Pour ces évènements, il y a eu une réduction du risque d'environ 50 % chez les patients traités par étoricoxib (60, 90 ou 120 mg par jour), par rapport aux patients traités par naproxène 500 mg, deux fois par jour ou par diclofénac 50 mg, trois fois par jour. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre l'étoricoxib et le placebo.

Une étude randomisée, en double-aveugle, contre placebo et comparateurs actifs, en groupes parallèles, a évalué les effets d'un traitement de 15 jours, de 90 mg/jour d'étoricoxib, 200 mg 2 fois/jour de célécoxib, 500 mg 2 fois/jour de naproxène 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. Avec tous les comparateurs actifs une augmentation de la pression artérielle systolique a été montrée par rapport au placebo ; cependant l'étoricoxib a été associé à une augmentation statistiquement significative le 14^{ème} jour comparé 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 d'une dose de 120 mg une fois par jour 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 administration chez des adultes à jeun. 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 de posologies utilisées en clinique.

La prise concomitante d'aliments (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}) a été 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 radio-marquée 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. 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 Posologie et mode d'administration et 4.3 Contre-indications).

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 Contre-indications et 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

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 patients pédiatriques n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration, *Utilisation en pédiatrie*).

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, aucune malformation fœtale externe ou du squelette liée au traitement n'a été observée. Un faible taux de malformations cardiovasculaires non liées à la

dose a été observé chez les lapins traités par l'étoricoxib. La relation au traitement n'a pas été établie. Chez le rat et le lapin, aucun effet embryo/fœtal n'a été observé pour des expositions systémiques inférieures ou égales à celle de la dose thérapeutique chez l'homme [90 mg]. Cependant, il y a eu une diminution de la survie embryo-fœtale pour des expositions supérieures ou égales à 1,5 fois l'exposition chez l'homme (voir rubriques 4.3 Contre-indications et 4.6 Grossesse et allaitement).

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), triacétate de glycérol. Les comprimés de 60 mg 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

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacons : Conserver le flacon soigneusement fermé.

Blisters : Conserver dans la boîte d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

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

Flacons HDPE blancs, ronds avec un bouchon blanc en polypropylène renfermant 30 ou 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation, <l'élimination>

Pas d'exigences particulières.

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

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

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

- 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

ANNEXE IV
CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mesures de suivi par le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Sur demande du CHMP, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché a accepté d'exécuter les mesures de suivi énumérées ci-dessous :

Domaine	Description
Clinique 1	Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché s'engage à informer le CHMP du résultat des études MEDAL et EDGE II sur la sécurité cardiovasculaire et gastro-intestinale lorsqu'elles seront achevées et fournira les mises à jours nécessaires selon les cas.
Clinique 2	Suivre l'exposition des patients à l'étoricoxib dans la base de données anglaise de recherche en matière de médecine générale (GPRD) et à évaluer la contribution potentielle d'études observationnelles. Soumettre un protocole d'étude descriptive au CHMP.
Clinique 3	Les modifications ultérieures du RCP seront rapidement communiquées aux professionnels de santé et rapidement intégrées dans les supports imprimés et les sites web consacrés aux produits.
Clinique 4	Réaliser son plan de gestion du risque tel que communiqué au CHMP au cours de sa réunion de mai 2005 et présenté le 10 mai 2005 dans la réponse au rapport d'évaluation,.