

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES,
LES VOIES D'ADMINISTRATION ET LES TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHÉ DU MÉDICAMENT, LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE DANS LES
ÉTATS MEMBRES, EN NORVÈGE ET EN ISLANDE**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Autriche	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Autriche	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Autriche	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Autriche	Auxib	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Autriche	Auxib	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien 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>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie 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
Danemark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Merck Sharp & Dohme B.V.	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem, Pays-Bas				
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Arocoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Arocoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Arocoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Turox	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Turox	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Turox	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Grèce	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme	Arocoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythra, Athens Grèce				
Grèce	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythra, Athens Grèce	Arocoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Grèce	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythra, Athens Grèce	Arocoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Grèce	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythra, Athens Grèce	Turox	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Grèce	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme	Turox	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grèce				
Grèce	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grèce	Turox	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Islande	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Islande	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Islande	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Irlande	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume-Uni	Arcoxia	60 mg	Comprimé	Voie orale
Irlande	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon,	Arcoxia	90 mg	Comprimé	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	Hertfordshire EN11 9BU Royaume-Uni				
Irlande	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Royaume-Uni	Arcoxia	120 mg	Comprimé	Voie orale
Italie	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italie	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italie	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italie	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56125 Pisa Italie	Algix	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56100 Pisa Italie	Algix	90mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Italie	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56125 Pisa Italie	Algix	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italie	Recoxib	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italie	Recoxib	90mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italie	Recoxib	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Italie	Tauxib	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Italie	Tauxib	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Italie	Tauxib	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V.	Arcoxia	60 mg	Film-coated Comprimé	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgique				
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgique	Arcoxia	90 mg	Film-coated Comprimé	Voie orale
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgique	Arcoxia	120 mg	Film-coated Comprimé	Voie orale
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgique	Ranacox	60 mg	Film-coated Comprimé	Voie orale
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgique	Ranacox	90 mg	Film-coated Comprimé	Voie orale
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgique	Ranacox	120 mg	Film-coated Comprimé	Voie orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 P.O. Box 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia 60	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme BV	Arcoxia 90	90mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas				
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia 120	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Auxib 60	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Auxib 90	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Auxib 120	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Norvège	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Norvège	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 NL-2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Norvège	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	NL-2003 PC Haarlem Pays-Bas				
Portugal	Merck Sharp & Dohme, (Portugal) Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama n.º 19, Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Merck Sharp & Dohme, (Portugal) Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama n.º 19, Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Merck Sharp & Dohme, (Portugal) Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama n.º 19, Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Laboratórios BIA-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Laboratórios BIA-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Portugal	Laboratórios BIA-Portela 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, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Portugal	Turox	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Portugal	Turox	90mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Portugal	Turox	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Espane	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Espane	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Espagne	Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Espagne	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Espagne	Exxiv	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Espagne	Exxiv	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Espagne	Exxiv	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Arcoxia	120 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Suède	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Turox	60 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Turox	90 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	Merck Sharp & Dohme BV 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	Auxib	90 mg	Comprimé	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Royaume-Uni				
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
Royaume-Uni	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon,	Turox	120 mg	Comprimé	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
--------------------	---	------------	---------------	-----------------------------	------------------------------

Hertfordshire EN11 9BU Royaume-Uni					
---------------------------------------	--	--	--	--	--

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU/DES RÉSUMÉ(S) DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT PRÉSENTÉS PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DES MÉDICAMENTS CONTENANT DU CÉLÉCOXIB, DE L'ÉTORICOXIB, DU PARÉCOXIB, DU ROFÉCOXIB ET DU VALDÉCOXIB

- INTRODUCTION

Les inhibiteurs de la COX-2, le célécoxib, l'étoricoxib, le rofécoxib, le parécoxib et le valdécoxib, constituent un groupe relativement nouveau de substances dont l'action pharmacologique commune est l'inhibition sélective de la cyclooxygénase-2. Les inhibiteurs de la COX-2 ont été introduits en pratique médicale pour le traitement des patients souffrant de maladies dégénératives inflammatoires chroniques, telles que la polyarthrite et l'arthrose.

Le rofécoxib et le célécoxib ont d'abord été autorisés dans l'UE pour ces indications, puis le rofécoxib a été autorisé pour le traitement de la douleur aiguë et de la douleur liée à la dysménorrhée primaire. L'étoricoxib a ensuite reçu une autorisation pour les maladies rhumatismales, notamment l'arthrite goutteuse, dans certains États membres de l'UE. Le valdécoxib est autorisé pour les indications rhumatismales et la dysménorrhée primaire et a reçu l'autorisation après le début de la procédure de saisine. Le parécoxib, une pro-drogue du valdécoxib, est autorisé pour le traitement de courte durée de la douleur post-chirurgicale, lorsqu'il est utilisé par voie intraveineuse ou intramusculaire. Le célécoxib a reçu une autorisation en octobre 2003 pour une indication orpheline (polypose adénomateuse familiale).

Les inhibiteurs de la COX-2 ont fait l'objet d'études cliniques de grande envergure et on dispose aujourd'hui d'un grand nombre de données toxicologiques, pharmacologiques, cliniques et épidémiologiques. Lors de la première autorisation, les données montrant les avantages d'un traitement de longue durée des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde et d'arthrose par rapport aux AINS habituels étaient insuffisantes. De plus, la tolérance des inhibiteurs de la COX-2 dans des conditions normales d'utilisation, c'est-à-dire hors études cliniques, était mal connue comme c'est le cas pour presque toutes les nouvelles entités chimiques introduites dans une large pratique médicale. Des essais cliniques de grande envergure (VIGOR : rofécoxib contre naproxène, CLASS : célécoxib contre diclofénac ou ibuprofène) utilisant des doses élevées ont été menés et publiés dans ce domaine, en particulier pour étudier la tolérance gastro-intestinale (GI).

En juillet 2002, la France a demandé au CSP de donner son avis, dans le cadre de l'article 31 de la directive 2001/83 CE, telle que modifiée, sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant des inhibiteurs de la COX-2 (célécoxib, étoricoxib, rofécoxib, valdécoxib et parécoxib) en réévaluant le profil bénéfice/risque de cette catégorie de produits.

Le CSP, au cours de sa réunion qui s'est tenue entre du 23 au 25 juillet 2002, a décidé de lancer une procédure de saisine dans le cadre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, sur les médicaments contenant du célécoxib, de l'étoricoxib, du parécoxib, du rofécoxib et du valdécoxib. Les questions identifiées concernaient la sécurité gastro-intestinale et cardio-vasculaire. En octobre 2002, le CSP a demandé un complément d'information concernant les réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie et œdème de Quincke) et les réactions cutanées graves, notamment le syndrome de Stevens-Johnson, l'épidermolyse bulleuse toxique, l'érythème polymorphe et la dermatite exfoliative chez des patients traités avec des inhibiteurs de la COX-2.

- QUESTIONS RELATIVES A L'EFFICACITE

L'efficacité d'étoricoxib a été démontrée dans le traitement de la polyarthrite ou de l'arthrose et de la douleur dans l'arthrite goutteuse. Son efficacité était supérieure à celle du placebo et similaire à celle des AINS non sélectifs (diclofénac, naproxène, ibuprofène) avec des paramètres cliniques comparables, des dosages équivalents et une durée de traitement identique.

- ASPECTS RELATIFS A LA SECURITE

Toxicité gastro-intestinale

Les données disponibles concernant les perforations, ulcères ou hémorragies (PUH) ne démontrent pas d'avantage gastro-intestinal significatif et constant des inhibiteurs de la COX-2 par rapport aux AINS conventionnels. Les données cliniques spécifiques à l'étoricoxib étaient en accord avec un avantage GI par rapport au naproxène. L'ensemble des données concernant la sécurité GI de l'étoricoxib par rapport aux comparateurs actifs, ibuprofène et diclofénac, était limité, les intervalles de confiance étaient larges et ne n'ont donc pas permis de conclure.

Le CSP a décidé d'ajouter, dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de tous les inhibiteurs de la COX-2, une remarque générale aux paragraphes 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi» et 5.1 «Propriétés pharmacodynamiques» pour les patients présentant un risque de développer des complications gastro-intestinales avec des AINS.

On ignore si le profil de toxicité gastro-intestinale des inhibiteurs de la COX-2 associés à l'acide acétylsalicylique est inférieur à celui des AINS conventionnels administrés avec de l'acide acétylsalicylique, mais aucun élément ne permet de dire qu'il est supérieur. Sur la base des données actuelles concernant l'étoricoxib, il est nécessaire de mettre à jour l'information du produit pour y inclure l'augmentation potentielle de la toxicité gastro-intestinale par rapport aux inhibiteurs de la COX-2 ou à l'acide acétylsalicylique administrés seuls.

Suite aux discussions et à l'évaluation des données fournies pour les autres inhibiteurs de la COX-2, le CSP a décidé de mettre à jour le paragraphe 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi» du RCP concernant l'utilisation concomitante de tous les inhibiteurs de la COX-2 avec l'acide acétylsalicylique.

Toxicité cardio-vasculaire

Les données pré-cliniques disponibles sont préoccupantes en ce qui concerne la sécurité cardio-vasculaire (CV), en particulier pour l'infarctus du myocarde (IM); toutefois, des résultats contradictoires ont souvent été obtenus. La différence de l'activité antiplaquettaire entre certains AINS inhibiteurs de la COX-1 et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 pourrait avoir une signification clinique pour les patients présentant un risque de réactions thromboemboliques. La base de données de sécurité clinique concernant l'étoricoxib est réduite, mais on peut considérer qu'il existe une tendance nette d'un risque CV global plus élevé associé à l'utilisation de l'étoricoxib par rapport au naproxène. Contrairement aux AINS inhibiteurs de la COX-1, les inhibiteurs de la COX-2, y compris l'étoricoxib, n'ont aucun effet antiplaquettaire à des doses thérapeutiques. En ce qui concerne le risque CV, on peut estimer que les inhibiteurs de la COX-2 présentent un léger désavantage en matière de sécurité par rapport aux AINS conventionnels. Par conséquent, le RCP doit être mis à jour pour tous les inhibiteurs de la COX-2, y compris le célécoxib, dans le paragraphe 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi» avec l'ajout d'une mise en garde destinée aux patients ayant des antécédents de maladie cardio-vasculaire ou pour ceux ayant un traitement prophylactique des maladies cardio-vasculaire thromboemboliques par l'acide acétylsalicylique à faible dose. Avec les études de grande envergure actuellement en cours sur la tolérance GI de l'étoricoxib, une évaluation sera requise dès les résultats disponibles.

Hypersensibilité et réactions cutanées graves

En ce qui concerne l'étoricoxib, un petit nombre de réactions cutanées ou de réactions d'hypersensibilité ont été observées dans les études cliniques et suite à l'observation post-marketing au cours de la première année de mise sur le marché. Vu la taille de la base de données, l'apparition potentielle de réactions cutanées et d'hypersensibilité à l'étoricoxib doit être envisagée.

En outre, des cas isolés de réactions indésirables cutanées graves, c'est-à-dire syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique, ont été rapportés avec les autres inhibiteurs de la Cox-2 et ne peuvent être exclus avec l'étoricoxib. Les chiffres absolus et les estimations en matière de fréquence suggèrent que ces réactions indésirables se produisent très rarement.

Afin d'attirer l'attention en pratique clinique sur ces réactions indésirables mettant potentiellement en danger la vie des patients, le CSP a décidé d'inclure une mention générale relative à l'hypersensibilité et aux réactions cutanées graves au paragraphe 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi» des RCP de tous les inhibiteurs de la COX-2.

TEXTE HARMONISÉ POUR LES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT DE TOUS LES INHIBITEURS DE LA COX-2

Après évaluation des données fournies pour le célécoxib, l'étoricoxib, le rofécoxib, le valdécoxib et le parécoxib, le CSP a adopté le texte harmonisé qui devra être ajouté au RCP de tous les inhibiteurs de la COX-2 concernés par cette saisine ou par l'évaluation scientifique. Le texte de l'étoricoxib est le suivant:

Paragraphe 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi»

Des complications gastro-intestinales hautes [perforations, ulcères ou hémorragies (PUH)], dont certaines d'issue fatale, ont été observées chez des patients traités par 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 de l'acide acétylsalicylique, ou les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale, tels qu'ulcère et hémorragie.

Il existe un risque accru d'effets indésirables gastro-intestinaux avec l'étoricoxib, les autres inhibiteurs de la COX-2 et les AINS en cas d'association avec l'acide acétylsalicylique (même à faibles posologies).

En raison de leur absence d'effet sur la fonction plaquettaire, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ne peuvent se substituer à l'acide acétylsalicylique dans la prévention des maladies cardiovasculaires thromboemboliques. L'étoricoxib n'inhibant pas l'agrégation plaquettaire, les traitements antiagrégants plaquettaires (par exemple l'acide acétylsalicylique) ne doivent pas être arrêtés. S'ils sont indiqués, les traitements antiagrégants plaquettaires devront être envisagés chez les patients à risque ou ayant des antécédents d'événements cardiovasculaires ou thrombotiques (antécédents d'infarctus du myocarde, angine de poitrine, cardiopathie ischémique, athérosclérose, AVC, ischémie cérébrale, pontage coronarien ou chirurgie vasculaire périphérique) (cf paragraphe .4.5 et 5.1).

La prudence sera de rigueur chez les patients ayant des antécédents de maladie coronarienne en raison du profil pharmacodynamique des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 mentionné ci-dessus. Des mesures appropriées seront prises et l'arrêt du traitement par l'étoricoxib sera envisagé s'il existe une preuve clinique de détérioration symptomatique de l'état de ces patients.

Des réactions cutanées graves, incluant la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été rapportées en association avec l'utilisation d'AINS y compris les autres inhibiteurs de la COX-2 (cyclo-oxygénase-2) et ne peuvent être exclues pour l'étoricoxib (cf paragraphe .4.8). Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, œdème de Quincke) ont été rapportées chez des patients recevant de l'étoricoxib (cf paragraphe .4.8). Le traitement parétoricoxib doit être arrêté dès les premiers signes d'hypersensibilité.

Paragraphe 5.1 «Propriétés pharmacodynamiques»

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

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.

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.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Considérant que

- le Comité a étudié la saisine en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, pour les médicaments contenant du célécoxib, de l'étoricoxib, du parécoxib, du rofécoxib et du valdécoxib,
- le Comité a estimé qu'aucune nouvelle contre-indication ne devait être ajoutée aux résumés des caractéristiques du produit concernés,
- le Comité a conclu qu'une mise en garde devait être ajoutée pour la sécurité gastro-intestinale des médicaments contenant du célécoxib, de l'étoricoxib, du parécoxib, du rofécoxib et du valdécoxib, principalement en ce qui concerne l'association avec l'acide acétylsalicylique,
- le Comité a conclu qu'une mise en garde devait être ajoutée pour la sécurité cardio-vasculaire des médicaments contenant du célécoxib, de l'étoricoxib, du parécoxib, du rofécoxib et du valdécoxib, principalement en ce qui concerne le risque d'infarctus du myocarde,
- le Comité a conclu qu'une mise en garde devait être ajoutée/modifiée pour les effets cutanés graves et les réactions d'hypersensibilité observés ou potentiels des médicaments contenant du célécoxib, de l'étoricoxib, du parécoxib, du rofécoxib et du valdécoxib,
- le Comité a, par conséquent, considéré que l'équilibre bénéfice/risque des médicaments contenant du célécoxib, de l'étoricoxib, du parécoxib, du rofécoxib et du valdécoxib restait favorable.

En conséquence de quoi, le CSP a recommandé le maintien des demandes/autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de l'étoricoxib indiqués à l'annexe I pour le soulagement symptomatique de l'arthrose (OA) et de la polyarthrite rhumatoïde (RA), de la douleur aiguë et de la douleur due à la dysménorrhée primaire dans sa forme modifiée conformément au RCP révisé selon la description de l'annexe III.

ANNEXE III

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

NOTE :

CE RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP) EST CELUI AYANT ÉTÉ ANNEXÉ À LA DÉCISION DE LA COMMISSION RELATIVE À LA SAISINE COMMUNAUTAIRE.

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. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé/comprimé contient 60, 90 ou 120 mg d'étoricoxib.
Pour les excipients, cf.6.1.

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. DONNÉES 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.

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.

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 (cf.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/mn (cf.5.2). L'utilisation d'étoricoxib est contre-indiquée chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/mn (cf.4.3 et 4.4).

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 (cf paragraphe 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 (cf paragraphe .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/mn.

Enfants et adolescents de moins de 16 ans.

Maladie inflammatoire de l'intestin.

Insuffisance cardiaque congestive sévère (classe III-IV de la NYHA).

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 de l'acide acétylsalicylique, ou les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale, tels qu'ulcère et hémorragie gastro-intestinale.

Il existe un risque accru d'effets indésirables gastro-intestinaux avec l'étoricoxib, les autres inhibiteurs de la COX-2 et les AINS en cas d'association avec l'acide acétylsalicylique (même à faibles posologies).

Effets cardiovasculaires

En raison de leur absence d'effet sur la fonction plaquettaire, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ne peuvent se substituer à l'acide acétylsalicylique dans la prévention des maladies

cardiovasculaires thromboemboliques. L'étoricoxib n'inhibant pas l'agrégation plaquettaire, les traitements antiagrégants plaquettaires (par exemple l'acide acétylsalicylique) ne doivent pas être arrêtés. S'ils sont indiqués, les traitements antiagrégants plaquettaires devront être envisagés chez les patients à risque ou ayant des antécédents d'événements cardiovasculaires ou thrombotiques (antécédents d'infarctus du myocarde, angine de poitrine, cardiopathie ischémique, athérosclérose, AVC, ischémie cérébrale, pontage coronarien ou chirurgie vasculaire périphérique) (cf paragraphe .4.5 et 5.1).

La prudence sera de rigueur chez les patients ayant des antécédents de maladie coronarienne en raison du profil pharmacodynamique des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 mentionné ci-dessus. Des mesures appropriées seront prises et l'arrêt du traitement par l'étoricoxib sera envisagé s'il existe une preuve clinique de détérioration symptomatique de l'état de ces patients.

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. La prudence sera de rigueur 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 y compris l'arrêt du traitement par l'étoricoxib seront envisagées s'il y a une preuve clinique de détérioration symptomatique de l'état de ces patients.

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 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 sera arrêté.

Précautions générales

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 débuter un traitement par l'étoricoxib.

Des réactions cutanées graves, incluant la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été rapportées en association avec l'utilisation d'AINS y compris les autres inhibiteurs de la COX-2 (cyclo-oxygénase-2) et ne peuvent être exclues pour l'étoricoxib (cf paragraphe .4.8). Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, œdème de Quincke) ont été rapportées chez des patients traités par de l'étoricoxib (cf paragraphe .4.8). Le traitement par étoricoxib doit être arrêté dès les premiers signes 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 (cf paragraphe .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 (cf paragraphe .4.6, 5.1 et 5.3).

<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 (cf paragraphe .4.4).

Diurétiques et IEC : l'utilisation d'AINS peut 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 et d'inhibiteurs de la cyclo-oxygénase peut entraîner une détérioration supplémentaire de la fonction rénale, habituellement réversible. Ces interactions seront prises en compte chez les patients prenant de façon concomitante de l'étoricoxib et un IEC.

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 (cf paragraphe .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 après 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 recevant des doses de méthotrexate de 7,5 à 20 mg une fois par semaine pour une polyarthrite rhumatoïde. L'étoricoxib à 60 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 : l'administration d'étoricoxib 120 mg avec un contraceptif oral contenant 35 µg d'éthinyl-estradiol (EE) et 0,5 à 1 mg de noréthindrone pendant 21 jours, soit de manière concomitante, soit avec un intervalle de 12 heures, a augmenté l'ASC_{0-24h} à l'état d'équilibre de l'EE de 50 à 60% ; cependant, les concentrations de noréthindrone n'ont généralement pas augmenté de manière cliniquement significative. 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).

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 SUL1E1, 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 (cf paragraphe . 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 désirant 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 (cf paragraphe .5.3). 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 (cf paragraphe .4.3). En cas de survenue d'une grossesse pendant le traitement, l'étoricoxib sera arrêté.

Allaitement

On ne sait pas si l'étoricoxib est excrété dans le lait maternel humain. L'étoricoxib est excrété dans le lait des rates allaitantes. Les femmes qui prennent de l'étoricoxib ne doivent pas allaiter (cf paragraphe .4.3 et 5.3).

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 4800 sujets, dont 3400 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 (>1/1000, <1/100), Rare (>1/10 000, <1/1000), 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.

Troubles du système immunitaire :

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Peu fréquent : augmentation ou diminution de l'appétit, œdème/rétention liquidienne, prise de poids.

Troubles psychiatriques :

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

Troubles du système nerveux :

Fréquent : étourdissements, céphalées.

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

Troubles oculaires :

Peu fréquent : vision trouble.

Troubles de l'oreille et du conduit auditif :

Peu fréquent : acouphènes.

Troubles cardiaques :

Peu fréquent : insuffisance cardiaque congestive, modifications non spécifiques de l'ECG.

Très rare : infarctus du myocarde.

Troubles vasculaires :

Peu fréquent : bouffées vasomotrices, hypertension.

Très rare : accident vasculaire cérébral.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Peu fréquent : toux, dyspnée, épistaxis.

Troubles gastro-intestinaux :

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 colon irritable, œsophagite, ulcération buccale, vomissements.

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

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :

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

Très rare : urticaire.

Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os :

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

Troubles rénaux et urinaires :

Peu fréquent : protéinurie.

Très rare : insuffisance rénale, y compris défaillance rénale, généralement réversible après l'arrêt du traitement (cf paragraphe .4.4).

Troubles généraux et accidents liés 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.

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 et ictère ; effets indésirables cutanéo-muqueux et réactions cutanées sévères (cf paragraphe .4.4).

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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Code ATC : MO1 05

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 3100 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.

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 4000 patients atteints d'arthrose, de PR ou de lombalgie chronique a permis d'évaluer l'incidence des événements 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 événements indésirables gastro-intestinaux ; 3) initiation d'un protecteur gastrique ; et 4) initiation d'un médicament à visée gastro-intestinale. Pour ces événements, 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.

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 (riche 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 µg / 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) (cf paragraphe .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) (cf paragraphe .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 patients pédiatriques n'ont pas été établies (cf paragraphe .4.2 *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 CYP 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 (cf paragraphe .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. DONNÉES 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 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 : à conserver soigneusement fermé.

Blisters : à conserver dans le conditionnement 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 MARCHÉ

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE