

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Etoricoxib Krka 30 mg comprimés pelliculés
Etoricoxib Krka 60 mg comprimés pelliculés
Etoricoxib Krka 90 mg comprimés pelliculés
Etoricoxib Krka 120 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Etoricoxib Krka 30 mg comprimés pelliculés: des comprimés pelliculés blancs ou blanchâtres, ronds (diamètre: 6 mm), légèrement biconvexes, avec des bords biseautés.

Etoricoxib Krka 60 mg comprimés pelliculés: des comprimés pelliculés marron clairs - jaunes, ronds (diamètre: 8 mm), ovales, avec des bords arrondis, gravés avec la marque « 60 » sur un côté du comprimé.

Etoricoxib Krka 90 mg comprimés pelliculés: des comprimés pelliculés roses, ronds (diamètre: 9 mm), ovales, avec des bords arrondis, gravés avec la marque « 90 » sur une face du comprimé.

Etoricoxib Krka 120 mg comprimés pelliculés: des comprimés pelliculés bruns rouges, ronds (diamètre: 10 mm), légèrement biconvexes, avec des bords biseautés, avec une barre de cassure sur un côté du comprimé. La barre de cassure n'est pas destinée à briser le comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Etoricoxib Krka est indiqué chez les adultes et adolescents âgés de 16 ans et plus dans le soulagement symptomatique de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde (PR), de la spondylarthrite ankylosante (SA) et de la douleur et des signes d'inflammation associés à l'arthrite goutteuse aiguë.

Etoricoxib Krka est indiqué chez les adultes et adolescents âgés de 16 ans et plus dans le traitement de courte durée de la douleur modérée associée à une chirurgie dentaire.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires de l'etoricoxib 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

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

atteints d'arthrose (voir rubriques 4.3, 4.4, 4,8 et 5.1).

Arthrose

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

Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée est de 60 mg une fois par jour. Chez certains patients, lorsque le soulagement des symptômes est insuffisant, une augmentation de la dose à 90 mg une fois par jour peut améliorer l'efficacité. Une fois le patient stabilise, une diminution de la dose à 60 mg une fois par jour peut être appropriée. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique, d'autres traitements doivent être envisagés.

Spondylarthrite ankylosante

La dose recommandée est de 60 mg une fois par jour. Chez certains patients, lorsque le soulagement des symptômes est insuffisant, une augmentation de la dose à 90 mg une fois par jour peut améliorer l'efficacité. Une fois le patient stabilise, une diminution de la dose à 60 mg une fois par jour peut être appropriée. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique, d'autres traitements doivent être envisagés.

Traitement de douleur aiguë

Pour le traitement de douleur aiguë, l'etoricoxib ne devra être utilisé qu'une fois pendant la phase symptomatique aiguë.

Arthrite goutteuse aiguë

La dose recommandée est de 120 mg une fois par jour. Lors des essais cliniques, l'etoricoxib a été administré pendant 8 jours.

Douleur post-opératoire après chirurgie dentaire

La dose recommandée est de 90 mg une fois par jour, limitée à 3 jours au maximum. Certains patients peuvent avoir besoin d'un antalgique post-opératoire en plus d'etoricoxib Krka pendant la période de traitement de 3 jours.

Des doses supérieures à celles recommandées pour chacune des indications n'ont pas, soit démontré d'efficacité supplémentaire, soit été étudiées. Par conséquent:

- dans l'arthrose, la dose de 60 mg une fois par jour ne sera pas dépassée,
- dans la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante, la dose de 90 mg une fois par jour ne sera pas dépassée,
- dans l'arthrite goutteuse aiguë, la dose de 120 mg une fois par jour ne sera pas dépassée. La durée du traitement se limitera à 8 jours maximum,
- dans la douleur post-opératoire après chirurgie dentaire, la dose de 90 mg une fois par jour ne sera pas dépassée. La durée du traitement se limitera à 3 jours au maximum.

Populations particulières

Sujets âgés

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

Insuffisance hépatique

Chez les patients ayant une atteinte hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 à 6), la dose de 60 mg

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

une fois par jour ne sera pas dépassée. Chez les patients ayant une atteinte hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9), quelle que soit l'indication, la dose de 30 mg une fois par jour ne doit pas être dépassée.

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

Insuffisance rénale

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

Population pédiatrique

Etoricoxib Krka est contre-indiqué chez les enfants et adolescents âgés de moins de 16 ans (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Etoricoxib Krka est administré par voie orale et peut être pris au cours ou en dehors des repas. L'apparition de l'effet du médicament peut être plus rapide lorsqu'Etoricoxib Krka est pris en dehors des repas. Cela doit être pris en compte lorsqu'un soulagement rapide des symptômes est nécessaire.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;
- Ulcération peptique actif ou saignement gastro-intestinal (GI) actif;
- Patients présentant de bronchospasme, de rhinite aiguë, de polypes nasaux, d'œdème de Quincke, d'urticaire ou d'autres réactions de type allergique déclenchés par la prise d'acide acétylsalicylique ou d'AINS, y compris d'inhibiteurs de la COX-2 (cyclooxygénase-2);
- Grossesse et allaitement (voir rubriques 4.6 et 5.3);
- Insuffisance hépatique sévère (albumine sérique < 25 g/l ou score de Child-Pugh ≥ 10);
- Clairance de la créatinine estimée < 30 ml/min;
- Enfants et adolescents de moins de 16 ans;
- Maladie inflammatoire de l'intestin;
- Insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV);
- Patients présentant une hypertension artérielle non convenablement contrôlée et dont les valeurs sont, de façon persistante, supérieures à 140/90 mmHg;
- Cardiopathie ischémique établie, artériopathie périphérique et/ou accident vasculaire cérébral.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets gastro-intestinaux

Des complications gastro-intestinales hautes [perforations, ulcères ou hémorragies (PUH)], dont certaines d'issue fatale, ont été observées chez des patients traités par l'etoricoxib.

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 saignement gastro-intestinal.

Il existe une majoration du risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (ulcération gastro-intestinale ou autres complications gastro-intestinales) lorsque l'etoricoxib est utilisé en association avec l'acide

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

acétylsalicylique (y compris à faible dose). Dans les essais cliniques à long terme, il n'a pas été démontré de différence significative en termes de tolérance gastro-intestinale entre l'association "inhibiteurs sélectifs de la COX-2/acide acétylsalicylique" et l'association "AINS/acide acétylsalicylique" (voir rubrique 5.1).

Effets cardiovasculaires

En comparaison au placebo et à certains AINS, des essais cliniques suggèrent que les médicaments de la classe des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 peuvent être associés à un risque d'événements cardiovasculaires thrombotiques (en particulier infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral). En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires avec la dose utilisée d'étoricoxib et la durée de traitement, ce médicament doit être prescrit à la dose minimale journalière efficace pendant la période la plus courte possible. La nécessité du soulagement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient devront être réévaluées périodiquement, en particulier chez les patients atteints d'arthrose (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.8 et 5.1).

Les patients présentant des facteurs de risque spécifiques aux pathologies cardiovasculaires (par exemple, hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) ne devront être traités par l'étoricoxib qu'après un examen attentif (voir rubrique 5.1).

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

Effets rénaux

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

Rétention hydrique, œdèmes et hypertension artérielle

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

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

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Effets hépatiques

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

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

Précautions générales

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

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

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'issue fatale, incluant la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été très rarement rapportées en association avec l'utilisation d'AINS et de certains inhibiteurs sélectifs de la COX-2. Ces observations ont été faites au cours de la surveillance après commercialisation (voir rubrique 4.8). Le risque de survenue de ces événements indésirables semble être plus élevé en début de traitement, l'apparition de ces effets se situant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. De graves réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie et œdème de Quincke) ont été rapportées chez des patients recevant de l'étoricoxib (voir rubrique 4.8). Certains inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ont été associés à un risque accru de réactions cutanées chez les patients ayant des antécédents d'allergie médicamenteuse. L'étoricoxib doit être arrêté dès les premiers signes de rash cutané, de lésions des muqueuses, ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

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

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

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

Sodium

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

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

Interactions pharmacodynamiques

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Anticoagulants oraux: chez des sujets stabilisés traités au long cours par la warfarine, l'administration de 120 mg/jour d'etoricoxib a induit 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'etoricoxib ou lors d'un changement de posologie (voir rubrique 4.4).

Diurétiques, IEC et antagonistes de l'angiotensine II: les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques et d'autres 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 etoricoxib 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'etoricoxib par jour n'a pas eu d'effet sur l'activité antiplaquettaire de l'acide acétylsalicylique (81 mg une fois par jour). L'etoricoxib 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'etoricoxib peut entraîner une fréquence accrue d'ulcérations gastro-intestinales ou d'autres complications, comparée à l'utilisation d'etoricoxib seul. L'administration concomitante d'etoricoxib et de doses d'acide acétylsalicylique supérieures à celles utilisées en prévention cardiovasculaire ou avec d'autres AINS est déconseillée (voir rubriques 5.1 et 4.4).

Ciclosporine et tacrolimus: bien que cette interaction n'ait pas été étudiée avec l'etoricoxib, la coadministration 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'etoricoxib avec l'un de ces médicaments.

Interactions pharmacocinétiques

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

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

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

Contraceptifs oraux: l'etoricoxib 60 mg, administré pendant 21 jours avec un contraceptif oral contenant 35 microgrammes d'éthinylestradiol (EE) et 0,5 à 1 mg de noréthindrone, a augmenté l'ASC0-24h (Aire Sous la Courbe) à l'état d'équilibre de l'EE de 37 %. L'etoricoxib 120 mg

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

administré avec le même contraceptif oral, de manière concomitante, ou avec un intervalle de 12 heures, a augmenté l'ASC0-24h à l'état d'équilibre de l'EE de 50 à 60 %. Cette augmentation de la concentration d'EE doit être prise en compte lors du choix d'un contraceptif oral approprié, en cas de traitement par l'étoricoxib. L'exposition plus importante à l'EE peut augmenter l'incidence d'événements indésirables associés aux contraceptifs oraux (par exemple: événements thromboemboliques 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'ASC0-24hr à l'état d'équilibre de l'estrone non conjugué (41 %), du composé équin (76 %), et du 17-β-oestradiol (22 %). L'effet des doses recommandées d'étoricoxib (30, 60 et 90 mg) n'a pas été étudié au long cours. Les effets d'étoricoxib 120 mg sur l'exposition (ASC0-24hr) de ces composés œstrogéniques de PREMARIN ont représenté moins de la moitié de ceux observés lorsque PREMARIN est administré seul en augmentant la dose de 0,625 mg à 1,25 mg. La conséquence clinique de ces augmentations est inconnue, et des doses supérieures de PREMARIN n'ont pas été étudiées en association avec l'étoricoxib. Ces augmentations de la concentration en œstrogènes doivent être prises en considération lors du choix d'un traitement hormonal de la ménopause en cas de traitement par l'étoricoxib, car l'augmentation de l'exposition aux œstrogènes pourrait accroître le risque d'effets indésirables associés au THS.

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

Digoxine: l'étoricoxib 120 mg administré une fois par jour pendant 10 jours à des volontaires sains n'a pas modifié l'ASC0-24h plasmatique à l'état d'équilibre, ni l'élimination rénale de la digoxine. Une augmentation de la Cmax de la digoxine (environ 33 %) a été observée. Cette augmentation n'est généralement pas importante pour la plupart des patients. Cependant, les patients ayant des facteurs de risque favorisant la toxicité de la digoxine seront surveillés pour cette raison lorsque l'étoricoxib et la digoxine sont administrés de façon concomitante.

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

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

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

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

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

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

Kétoconazole: le kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, administré à 400 mg une fois par jour pendant 11 jours à des volontaires sains n'a pas eu d'effet cliniquement important sur les

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de 60 mg d'étoricoxib (augmentation de 43 % de l'ASC).

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune donnée clinique chez les femmes enceintes exposées à l'étoricoxib. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour la femme enceinte n'est pas connu. Comme les autres médicaments inhibant la synthèse des prostaglandines, l'étoricoxib peut entraîner une inertie utérine et une fermeture prématurée du canal artériel pendant le dernier trimestre. L'étoricoxib est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). En cas de survenue d'une grossesse pendant le traitement, le traitement par l'étoricoxib doit être 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 traitées par l'étoricoxib ne doivent pas allaiter (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les études cliniques, la sécurité de l'étoricoxib a été évaluée chez 7152 sujets, dont 4614 patients atteints d'arthrose, de polyarthrite rhumatoïde (PR), de lombalgie chronique ou de spondylarthrite ankylosante (environ 600 patients atteints d'arthrose ou de PR ont été traités pendant un an ou plus).

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Dans les études cliniques, le profil d'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 du traitement de la crise de goutte, les patients ont été traités par l'étoricoxib 120 mg une fois par jour pendant 8 jours. Le profil d'effets indésirables dans cette étude a été généralement similaire à celui rapporté dans les études combinées menées dans l'arthrose, la PR et les lombalgies chroniques.

Dans un programme évaluant la sécurité cardiovasculaire à partir des données combinées de trois études contrôlées *versus* comparateur actif, 17412 patients atteints d'arthrose ou de PR ont été traités par l'étoricoxib (60 ou 90 mg) pendant une durée moyenne d'environ 18 mois. Les données de sécurité et les détails de ce programme sont présentés à la rubrique 5.1.

Dans les études cliniques des douleurs postopératoires aiguës après une intervention dentaire, menées chez 614 patients traités par l'étoricoxib (90 mg ou 120 mg), le profil d'effets indésirables a été généralement similaire à celui rapporté dans les études combinées menées dans l'arthrose, la PR et les lombalgies chroniques.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables ci-dessous ont été rapportés avec une incidence supérieure à celle observée sous placebo dans les études cliniques menées chez des patients atteints d'arthrose, de PR, de lombalgies chroniques ou de spondylarthrite ankylosante, traités par l'étoricoxib aux doses recommandées de 30 mg, 60 mg ou 90 mg pendant une durée allant jusqu'à 12 semaines; pendant une durée allant jusqu'à 3 ans et 1/2 dans les études du programme MEDAL; pendant une durée allant jusqu'à 7 jours dans les études à court terme des douleurs aiguës; ou depuis la mise sur le marché dans le cadre de la pharmacovigilance (voir Tableau 1).

Classe de système d'organes	Effet indésirable	Catégorie de fréquence*
<i>Infections et infestations</i>	Ostéite alvéolaire	Fréquent
	Gastro-entérite, infection des voies respiratoires supérieures, infection urinaire	Peu fréquent
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Anémie (essentiellement en relation avec des saignements gastro-intestinaux), leucopénie, thrombopénie	Peu fréquent
<i>Affections du système immunitaire</i>	Hypersensibilité [†] [‡] [§]	Peu fréquent
	Angioœdème, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes y compris choc [‡]	Rare
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Œdème/rétention hydrique	Fréquent
	Augmentation ou diminution de l'appétit, prise de poids	Peu fréquent
<i>Affections psychiatriques</i>	Anxiété, dépression, diminution de l'acuité intellectuelle, hallucinations [‡]	Peu fréquent
	Confusion [‡] , agitation [‡]	Rare
<i>Affections du système nerveux</i>	Étourdissements, céphalées	Fréquent
	Dysgueusie, insomnie, paresthésies/hypoesthésie, somnolence	Peu fréquent

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

<i>Affections oculaires</i>	Vision trouble, conjonctivite	Peu fréquent
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	Acouphènes, vertiges	Peu fréquent
<i>Affections cardiaques</i>	Palpitations, arythmies [‡]	Fréquent
	Fibrillation auriculaire, tachycardie [‡] , insuffisance cardiaque congestive, modifications non spécifiques de l'ECG, angor [‡] , infarctus du myocarde	Peu fréquent
<i>Affections vasculaires</i>	Hypertension	Fréquent
	Bouffées vasomotrices, accident vasculaire cérébral [§] , accident ischémique transitoire, poussée hypertensive [‡] , vascularite [‡]	Peu fréquent
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Bronchospasme [‡]	Fréquent
	Toux, dyspnée, épistaxis	Peu fréquent
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Douleur abdominale	Très fréquent
	Constipation, flatulences, gastrite, brûlures épigastriques/reflux acide, diarrhée, dyspepsie, gêne épigastrique, nausées, vomissements, œsophagite, ulcération buccale	Fréquent
	Météorisme, modifications du transit intestinal, sécheresse buccale, ulcère gastroduodénal, ulcères gastriques incluant perforation et hémorragie gastro-intestinales, syndrome du côlon irritable, pancréatite [‡]	Peu fréquent
<i>Affections hépatobiliaires</i>	Elévation de l'ALAT, élévation de l'ASAT	Fréquent
	Hépatite [‡]	Rare
	Insuffisance hépatique [‡] , ictère [‡]	Rare [†]
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Ecchymoses	Fréquent
	Œdème facial, prurit, rash cutané, érythème [‡] , urticaire [‡]	Peu fréquent
	Syndrome de Stevens-Johnson [‡] , nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) [‡] , érythème pigmenté fixe [‡]	Rare [†]
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Crampes/spasmes musculaires, douleurs musculo-squelettiques/raideur	Peu fréquent
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Protéinurie, élévation de la créatininémie, atteinte rénale/insuffisance rénale [‡] (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Asthénie/fatigue, syndrome pseudo-grippal	Fréquent
	Douleur thoracique	Peu fréquent

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Investigations	Elévation de l'urée sanguine, élévation de la créatine kinase, hyperkaliémie, élévation de l'acide urique	Peu fréquent
	Diminution de la natrémie	Rare

*Catégorie de fréquence définie pour chaque effet indésirable par l'incidence rapportée dans la base de données des études cliniques: Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), Très rare ($< 1/10000$).

‡ Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance. Sa fréquence rapportée a été estimée sur la base de la fréquence la plus élevée observée dans les données des études cliniques combinées par indication et dose autorisée.

† La catégorie de fréquence « rare » a été définie conformément à la ligne directrice pour le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (rév. 2, septembre 2009) sur la base d'une limite supérieure estimée de l'intervalle de confiance à 95 % pour 0 événement en prenant en compte le nombre de patients traités par l'étoricoxib dans l'analyse des données de phase III combinées par dose et indication (n = 15 470).

^b « Hypersensibilité » inclut les termes « allergie », « allergie médicamenteuse », « hypersensibilité médicamenteuse », « hypersensibilité », « hypersensibilité SAI », « réaction d'hypersensibilité » et « allergie non spécifique ».

[§] Sur la base des analyses des études cliniques à long terme contrôlées contre placebo et comparateur actif, les inhibiteurs de la COX-2 ont été associés à un risque accru d'événements thrombotiques artériels graves, incluant infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral. Selon les données existantes, l'augmentation du risque absolu de ces événements ne devrait pas excéder 1 % par an (peu fréquent).

Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés lors de l'utilisation d'AINS et ne peuvent être exclus pour l'étoricoxib: néphrotoxicité, incluant néphrite interstitielle et syndrome néphrotique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

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

Conduite à tenir

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens, coxibs;
code ATC: M01AH05

Mécanisme d'action

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

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

La cyclooxygénase 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 qui est 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 dans certaines fonctions du système nerveux central (induction de la fièvre, nociception et fonction cognitive). Elle pourrait également jouer un rôle dans la cicatrisation des ulcères. La COX-2 a été identifiée dans les tissus entourant les ulcères gastriques chez l'homme, mais son implication dans la cicatrisation des ulcères n'a pas été établie.

Efficacité et sécurité clinique

Efficacité

Chez les patients atteints d'arthrose, l'étoricoxib 60 mg une fois par jour a entraîné une diminution significative de la douleur et une amélioration de l'état de la maladie évalué par le patient. Ces effets bénéfiques ont été observés dès le deuxième jour de traitement et se sont maintenus jusqu'à 52 semaines. Les études menées avec l'étoricoxib 30 mg une fois par jour ont montré une efficacité supérieure à celle du placebo sur une période de traitement de 12 semaines (critères d'évaluation similaires à ceux des études ci-dessus). Dans une étude de recherche de dose, l'étoricoxib 60 mg a induit une amélioration significativement supérieure à celle obtenue avec la dose de 30 mg pour les trois critères d'évaluation principaux pendant les 6 semaines de traitement. La dose de 30 mg n'a pas été étudiée dans l'arthrose de la main.

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), l'étoricoxib 60 mg et 90 mg une fois par jour ont tous les deux entraîné une diminution significative de la douleur et de l'inflammation ainsi qu'une amélioration de la mobilité. Dans des études évaluant les doses de 60 mg et 90 mg, ces effets bénéfiques se sont maintenus sur les 12 semaines de traitement. Dans une étude évaluant la dose de 60 mg comparée à celle de 90 mg, l'étoricoxib 60 mg une fois par jour et 90 mg une fois par jour ont

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

tous les deux été plus efficaces que le placebo. La dose de 90 mg a été supérieure à la dose de 60 mg pour l'évaluation globale de la douleur (échelle visuelle analogique de 0 à 100 mm), avec une amélioration moyenne de -2,71 mm (IC 95%: -4,98 mm, -0,45 mm).

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

Chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, l'étoricoxib 90 mg une fois par jour a entraîné une amélioration significative des douleurs vertébrales, de l'inflammation, de la raideur et des capacités fonctionnelles. Le bénéfice clinique de l'étoricoxib a été observé dès le deuxième jour de traitement et s'est maintenu pendant les 52 semaines de traitement. Dans une seconde étude évaluant la dose de 60 mg comparée à celle de 90 mg, l'étoricoxib 60 mg par jour et 90 mg par jour ont démontré une efficacité similaire comparés au naproxène 1000 mg par jour. Parmi les patients ne répondant pas suffisamment à la dose de 60 mg par jour pendant 6 semaines, une augmentation de la dose à 90 mg par jour a amélioré l'intensité de la douleur vertébrale (échelle visuelle analogique de 0 à 100 mm) comparée à la poursuite de la dose à 60 mg par jour, avec une amélioration moyenne de -2,70 mm (IC 95%: -4,88 mm, -0,52 mm).

Dans une étude clinique évaluant la douleur dentaire post-opératoire, l'étoricoxib 90 mg a été administré une fois par jour pendant une durée allant jusqu'à 3 jours. Dans le sous-groupe de patients présentant une douleur modérée à l'inclusion, l'étoricoxib 90 mg a démontré un effet antalgique similaire à celui de l'ibuprofène 600 mg (16,11 vs 16,39; $p = 0,722$) et supérieur à celui du paracétamol/codéine 600 mg/60 mg (11,00; $p < 0,001$) et du placebo (6,84; $p < 0,001$), mesuré par le soulagement total de la douleur au cours des 6 premières heures (TOPAR6). La proportion de patients ayant rapporté avoir eu recours à un médicament de secours dans les 24 premières heures suivant l'administration de la dose a été de 40,8 % pour l'étoricoxib 90 mg, 25,5 % pour l'ibuprofène 600 mg toutes les 6h et 46,7 % pour le paracétamol/codéine 600 mg/60 mg toutes les 6h comparés à 76,2 % pour le placebo. Dans cette étude, le délai d'action (soulagement perceptible de la douleur) de l'étoricoxib 90 mg est de 28 minutes (médiane) après administration de la dose.

Sécurité

Programme MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term)

Le programme MEDAL était un programme d'évaluation prospective de la tolérance cardiovasculaire (CV) à partir des données combinées de trois études randomisées en double aveugle, contrôlées *versus* comparateur actif, les études MEDAL, EDGE et EDGE II.

L'étude MEDAL était une étude événementielle d'évaluation de la tolérance cardiovasculaire (CV) menée chez 17.804 patients atteints d'arthrose et 5.700 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), traités par l'étoricoxib 60 mg (arthrose) ou 90 mg (arthrose et PR) ou le diclofénac 150 mg par jour pendant une période moyenne de 20,3 mois (maximum 42,3 mois, médiane 21,3 mois). Dans cette étude, seuls les événements indésirables graves et les arrêts de traitement en raison d'événements indésirables étaient rapportés.

Les études EDGE et EDGE II ont comparé la tolérance gastro-intestinale de l'étoricoxib à celle du diclofénac. L'étude EDGE a inclus 7111 patients atteints d'arthrose traités par une dose de 90 mg par jour d'étoricoxib (1,5 fois la dose recommandée dans l'arthrose) ou 150 mg par jour de diclofénac pendant une période moyenne de 9,1 mois (maximum 16,6 mois, médiane 11,4 mois). L'étude EDGE II a inclus 4086 patients atteints de PR traités par l'étoricoxib 90 mg par jour ou le diclofénac 150 mg par jour pendant une durée moyenne de 19,2 mois (maximum 33,1 mois, médiane 24 mois).

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Dans le programme MEDAL, 34701 patients atteints d'arthrose ou de PR ont été traités pendant une durée moyenne de 17,9 mois (maximum 42,3 mois, médiane 16,3 mois), avec environ 12800 patients traités pendant plus de 24 mois. Les patients inclus dans le programme présentaient à l'inclusion de nombreux types de facteurs de risques cardiovasculaires et gastro-intestinaux. Les patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde, de pontage aorto-coronarien ou d'intervention coronaire percutanée au cours des 6 mois précédant l'inclusion étaient exclus. L'utilisation de médicaments gastroprotecteurs et d'aspirine à faible dose était autorisée pendant les études.

Sécurité globale:

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

Résultats de sécurité cardiovasculaire:

Le taux d'événements indésirables graves cardiovasculaires thrombotiques confirmés (comprenant les événements indésirables cardiaques, vasculaires cérébraux et vasculaires périphériques) a été comparable entre l'étoricoxib et le diclofénac; les données sont résumées dans le tableau ci-dessous. Il n'a pas été observé de différences statistiquement significatives dans les taux d'événements thrombotiques entre l'étoricoxib et le diclofénac dans tous les sous-groupes analysés, y compris les différentes catégories de patients en fonction du risque cardiovasculaire initial. Le risque relatif d'événements indésirables graves cardiovasculaires thrombotiques confirmés a été similaire entre l'étoricoxib 60 mg ou 90 mg et le diclofénac 150 mg considérés séparément.

Tableau 2: Taux d'événements CV thrombotiques (données combinées du programme MEDAL)

	Etoricoxib (N = 16819) 25836 années- patients	Diclofénac (N = 16483) 24766 années- patients	Comparaison entre traitements
	Taux[†] (IC à 95 %)	Taux[†] (IC à 95 %)	Risque relatif (IC à 95 %)
Événements indésirables graves cardiovasculaires thrombotiques confirmés			
Per protocole	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)
En intention de traiter	1,25 (1,14; 1,36)	1,19 (1,08; 1,30)	1,05 (0,93; 1,19)
Événements cardiaques confirmés			
Per protocole	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)
En intention de traiter	0,69 (0,61; 0,78)	0,70 (0,62; 0,79)	0,99 (0,84; 1,17)
Événements vasculaires cérébraux confirmés			
Per protocole	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
En intention de traiter	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
Événements vasculaires périphériques confirmés			
Per protocole	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)
En intention de traiter	0,24 (0,20; 0,30)	0,23 (0,18; 0,28)	1,08 (0,81; 1,44)

[†]Événements pour 100 années-patients; IC = intervalle de confiance.

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

Per protocole: tous les événements survenus pendant le traitement ou dans les 14 jours suivant l'arrêt de celui-ci (ont été exclus les patients qui avaient pris moins de 75 % du traitement à l'étude ou qui

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

avaient pris des AINS non prévus dans le protocole pendant plus de 10 % du temps).

En intention de traiter: tous les événements confirmés jusqu'à la fin de l'étude (y compris les patients potentiellement exposés à des interventions non prévues dans l'étude à la suite de l'arrêt du traitement).

Nombre total de patients randomisés, n = 17412 dans le groupe étoricoxib et 17289 dans le groupe diclofénac.

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

Événements cardio-rénaux:

Environ 50 % des patients inclus dans l'étude MEDAL avaient des antécédents d'hypertension artérielle lors de l'inclusion. Dans l'étude, l'incidence d'arrêts du traitement en raison d'événements indésirables liés à l'hypertension artérielle a été significativement plus élevée avec l'étoricoxib qu'avec le diclofénac. L'incidence d'événements indésirables liés à l'insuffisance cardiaque congestive (arrêts du traitement et événements graves) a été similaire avec l'étoricoxib 60 mg par rapport au diclofénac 150 mg, mais plus élevée avec l'étoricoxib 90 mg qu'avec le diclofénac 150 mg (différence statistiquement significative pour l'étoricoxib 90 mg *versus* diclofénac 150 mg dans la cohorte de patients atteints d'arthrose du programme MEDAL). Une incidence plus élevée d'événements indésirables liés à une insuffisance cardiaque confirmée (événements graves et ayant entraîné une hospitalisation ou une consultation dans un service des urgences) a été observée avec l'étoricoxib par rapport au diclofénac 150 mg; la différence n'était pas statistiquement significative et cet effet était dose-dépendant. L'incidence d'arrêts du traitement en raison d'événements indésirables d'œdème a été plus élevée avec l'étoricoxib qu'avec le diclofénac 150 mg et cet effet était dose-dépendant (différence statistiquement significative pour l'étoricoxib 90 mg mais pas pour l'étoricoxib 60 mg).

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

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

Résultats de tolérance gastro-intestinale du programme MEDAL:

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

Résultats de sécurité gastro-intestinale du Programme MEDAL:

Les événements digestifs hauts globaux étaient définis comme les perforations, ulcères et saignements. Le sous-groupe des événements digestifs hauts globaux considérés comme compliqués incluait les perforations, les obstructions et les saignements compliqués; le sous-groupe des événements digestifs hauts considérés comme non compliqués incluait les saignements non compliqués et les ulcères non compliqués. Un taux significativement plus faible d'événements digestifs hauts globaux a été observé avec l'étoricoxib par rapport au diclofénac.

Il n'y a pas eu de différence significative entre l'étoricoxib et le diclofénac dans le taux d'événements compliqués. Pour le sous-groupe des événements digestifs hauts hémorragiques (événements

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

complicés et non complicés combinés), il n'y a pas eu de différence significative entre l'étoricoxib et le diclofénac. Chez les patients prenant de façon concomitante de l'aspirine à faible dose (environ 33 % des patients), le bénéfice de l'étoricoxib sur les événements digestifs hauts par rapport au diclofénac n'a pas été statistiquement significatif.

Les taux pour 100 années-patients d'événements indésirables digestifs hauts complicés et non complicés confirmés (perforations, ulcères et saignements \odot PUS \otimes) ont été de 0,67 (IC à 95 % 0,57; 0,77) avec l'étoricoxib et 0,97 (IC à 95 % 0,85; 1,10) avec le diclofénac, soit un risque relatif de 0,69 (IC à 95 % 0,57; 0,83).

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

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

Résultats de sécurité hépatique du programme MEDAL:

L'étoricoxib a été associé à un taux significativement plus faible d'arrêts du traitement en raison d'événements indésirables hépatiques que le diclofénac. Dans le programme MEDAL, 0,3 % des patients sous étoricoxib et 2,7 % des patients sous diclofénac ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables hépatiques. Le taux pour 100 années-patients a été de 0,22 pour l'étoricoxib et 1,84 pour le diclofénac (valeur de $P < 0,001$ pour l'étoricoxib *versus* diclofénac). Cependant, la plupart des événements indésirables hépatiques survenus dans le programme MEDAL n'étaient pas graves.

Données supplémentaires de sécurité cardiovasculaire thrombotique

Dans les études cliniques, à l'exception des études du programme MEDAL, environ 3100 patients ont été traités par l'étoricoxib à une dose ≥ 60 mg par jour pendant 12 semaines ou plus. Aucune différence notable n'a été observée dans l'incidence d'événements cardiovasculaires thrombotiques graves confirmés entre les patients recevant de l'étoricoxib à une dose ≥ 60 mg, un placebo ou des AINS autres que le naproxène. Cependant, l'incidence de ces événements a été plus élevée chez les patients recevant l'étoricoxib que chez ceux recevant le naproxène 500 mg deux fois par jour. La différence d'activité antiplaquettaire entre certains AINS inhibiteurs de la COX-1 et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 peut avoir une pertinence clinique chez les patients ayant un risque d'événements thromboemboliques. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 réduisent la formation de prostacycline systémique (et donc éventuellement endothéliale) sans affecter la synthèse de thromboxane par les plaquettes. La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie.

Données supplémentaires de sécurité gastro-intestinale

Dans deux études endoscopiques en double aveugle d'une durée de 12 semaines, l'incidence cumulée d'ulcères gastro-duodénaux a été significativement plus faible chez les patients traités par l'étoricoxib 120 mg une fois par jour que chez les patients traités par le naproxène 500 mg deux fois par jour ou l'ibuprofène 800 mg trois fois par jour. L'incidence d'ulcères a été plus élevée avec l'étoricoxib qu'avec le placebo.

Etude de la fonction rénale chez le sujet âgé

Une étude randomisée en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, en groupes parallèles, a évalué les effets d'un traitement de 15 jours par l'étoricoxib (90 mg), le célécoxib (200 mg 2 fois par jour), le naproxène (500 mg 2 fois par jour) et le placebo sur l'excrétion urinaire du sodium, la pression artérielle et d'autres paramètres de la fonction rénale chez des sujets âgés de 60 à 85 ans placés sous

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 deux semaines de traitement. Une augmentation de la pression artérielle systolique a été observée avec tous les comparateurs actifs par rapport au placebo; cependant, l'étoricoxib a été associé à une augmentation statistiquement significative le 14e jour par rapport au célécoxib et au naproxène (variation moyenne de la pression artérielle systolique par rapport à la valeur initiale: étoricoxib 7,7 mmHg, célécoxib 2,4 mmHg, naproxène 3,6 mmHg).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Administré par voie orale, l'étoricoxib est bien absorbé. La biodisponibilité absolue est d'environ 100 %. Après administration chez des adultes à jeun d'une dose de 120 mg jusqu'à l'obtention de l'état d'équilibre, le pic de concentration plasmatique (moyenne géométrique $C_{max} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) a été observé environ après 1 heure (T_{max}). La moyenne géométrique de l'aire sous la courbe (ASC_{0-24h}) a été de 37,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Les paramètres pharmacocinétiques de l'étoricoxib sont linéaires pour la gamme des doses thérapeutiques utilisées.

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

Distribution

La liaison de l'étoricoxib aux protéines plasmatiques chez l'homme est d'environ 92 %, à des concentrations de 0,05 à 5 $\mu\text{g/ml}$. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{dss}) est d'environ 120 litres chez l'homme. L'étoricoxib traverse la barrière placentaire chez le rat et le lapin, ainsi que la barrière hématoencéphalique chez le rat.

Biotransformation

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

Élimination

Après administration d'une dose unique intraveineuse radiomarquée de 25 mg d'étoricoxib à des sujets sains, 70 % de la radioactivité a été retrouvée dans les urines et 20 % dans les fèces, principalement sous forme de métabolites. Moins de 2 % ont été retrouvés sous forme inchangée. L'étoricoxib est presque exclusivement éliminé sous forme de métabolites par voie rénale. A l'état d'équilibre, les concentrations d'étoricoxib sont atteintes en sept jours après l'administration de 120 mg une fois par jour, avec un rapport d'accumulation d'environ 2, ce qui correspond à une demi-vie d'accumulation d'environ 22 heures. La clairance plasmatique est estimée à environ 50 ml/min pour une dose intraveineuse de 25 mg.

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Populations particulières

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

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

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

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

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

l'exposition clinique à la dose thérapeutique quotidienne chez l'homme (90 mg). Cependant, aucune malformation fœtale externe ou du squelette liée au traitement n'a été observée. Chez le rat et le lapin, il y a eu une augmentation liée à la dose des pertes embryonnaires après la nidation pour des expositions supérieures ou égales à 1,5 fois l'exposition chez l'homme (voir rubriques 4.3 et 4.6).

L'etoricoxib est excrété dans le lait des rats femelles 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'etoricoxib pendant l'allaitement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:

Cellulose microcristalline
Hydrogénophosphate de calcium
Croscarmellose sodique
Fumarate de stéaryle sodique
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage:

Alcool (polyvinylique)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3000
Talc

Etoricoxib Krka 60 mg comprimés contiennent également de l'oxyde de fer jaune (E172)

Etoricoxib Krka 90 mg et 120 mg comprimés contiennent également de l'oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Etoricoxib Krka 30 mg comprimés pelliculés

Plaquette (OPA/alu/PVC, feuille d'aluminium): 7, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 98 ou 100 comprimés pelliculés, dans une boîte en carton.

Etoricoxib Krka 60 mg comprimés pelliculé

s Plaquette (OPA/alu/PVC, feuille d'aluminium): 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 ou 100 comprimés pelliculés dans une boîte en carton.

Etoricoxib Krka 90 mg comprimés pelliculés

Plaquette (OPA/alu/PVC, feuille d'aluminium): 5, 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 ou 100 comprimés pelliculés, dans une boîte en carton.

Etoricoxib Krka 120 mg comprimés pelliculés

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Plaquette (OPA/alu/PVC, feuille d'aluminium): 5, 7, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 98 ou 100 comprimés pelliculés, dans une boîte en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

Etoricoxib Krka 30 mg comprimés pelliculés: BE501671
 Etoricoxib Krka 60 mg comprimés pelliculés: BE501680
 Etoricoxib Krka 90 mg comprimés pelliculés: BE501697
 Etoricoxib Krka 120 mg comprimés pelliculés: BE501706

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

Date de première autorisation: 30/09/2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 12/2021