

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

### 1. DÉNOMINATION DU PRODUIT : ETOSTRI 60

#### 1.1. Dénomination du produit médicamenteux : Comprimés d'Étoricoxib 60 mg

#### 1.2. Concentration (Composition) :

Chaque comprimé pelliculé contient :

Étoricoxib 60 mg

#### 1.3. Forme posologique pharmaceutique :

Comprimés pelliculés

### 2. DÉCLARATION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :

#### 2.1 Déclaration qualitative :

N° de série	Ingrédients	Spécification	Raison pour l'inclusion
1.	Étoricoxib	IHS	Inhibiteurs sélectifs de la COX-2
2.	Hydrogénophosphate de calcium anhydre	BP	Diluant
3.	Cellulose microcristalline	BP	Diluant
4.	Croscarmellose sodique	BP	Désintégrant
5.	Povidone K 30	BP	Lieur
6.	Alcool isopropylique	BP	Solvant
7.	Croscarmellose sodique	BP	Désintégrant
8.	Stéarate de magnésium	BP	Lubrifiant
9.	Instacoat Sol	IHS	Agent d'enrobage
10.	Lac oxyde de fer rouge	IHS	Agent colorant
11.	Dichlorométhane	BP	Solvant
12.	Alcool isopropylique	BP	Solvant

## 2.2 Déclaration quantitative :

**ETOSTRI 60** (Comprimés d'Étoricoxib 60 mg)

### Libellé de l'étiquette :

Chaque comprimé pelliculé contient :

Étoricoxib 60 mg

Taille du lot : 330 000 Comprimés

N° de série	Ingrédients	Libellé de l'étiquette (mg)	Excédents (%)	Spécification	Qté. par Comp. (mg)	Qté. par lot (kg)	Fonction
1.	Étoricoxib*	60	---	IHS	60,000	19,800	Inhibiteurs sélectifs de la COX-2
2.	Hydrogénophosphate de calcium anhydre **	---	---	BP	135,600	44,748	Diluant
3.	Cellulose microcristalline	---	---	BP	88,724	29,279	Diluant
4.	Croscarmellose sodique	---	---	BP	6,124	2,021	Désintégrant
5.	Povidone K 30	---	---	BP	8,000	2,640	Lieur
6.	Alcool isopropylique	---	---	BP	112,000	36,960	Solvant
<b>Lubrification</b>							
7.	Croscarmellose sodique	---	---	BP	3,000	0,990	Désintégrant
8.	Stéarate de magnésium	---	---	BP	4,600	1,518	Lubrifiant
<b>Pellicule d'enrobage</b>							
9.	Instacoat Sol	---	---	IHS	10,000	3,300	Agent d'enrobage
10.	Lac oxyde de fer rouge	---	---	IHS	0,092	30,360 (g)	Agent colorant
11.	Dichlorométhane	---	---	BP	72,000	23,760	Solvant
12.	Alcool isopropylique	---	---	BP	120,000	39,600	Solvant

\* La quantité d'Étoricoxib sera dispensée en fonction du dosage et du Niveau de Détail.

\*\* Les quantités d'hydrogénophosphate de calcium anhydre seront ajustées en fonction de la quantité calculée d'Étoricoxib.

### Abréviation :

BP : Pharmacopée Britannique

IH : Interne

### **3 FORMES PHARMACEUTIQUES :**

Comprimés pelliculés de couleur rose pâle, de forme circulaire, légèrement biconvexes.

### **4 DONNÉES CLINIQUES**

#### **4.1 Indication thérapeutique**

ETOSTRI est indiqué chez les adultes et les adolescents de 16 ans et plus pour le soulagement symptomatique de l'ostéoarthrite (OA), la polyarthrite rhumatoïde (PR), la spondylarthrite ankylosante, les douleurs et les signes d'inflammation associés à l'arthrite goutteuse aiguë.

ETOSTRI est indiqué chez les adultes et les adolescents de 16 ans et plus pour le traitement à court terme de la douleur modérée associée à la chirurgie dentaire.

La décision de prescrire un inhibiteur sélectif de la COX-2 devrait être basée sur une évaluation des risques globaux de chaque patient.

#### **4.2 Posologie et mode d'administration**

##### **Voie orale**

Douleurs aiguës

Pour les douleurs aiguës, l'étoricoxib doit être utilisé uniquement pour les périodes symptomatiques aiguës.

La dose pour l'ostéoarthrite ne doit pas dépasser 60 mg par jour.

La dose pour la polyarthrite rhumatoïde (PR) et la spondylarthrite ankylosante ne doit pas dépasser 90 mg par jour.

La dose pour la goutte aiguë ne doit pas dépasser 120 mg par jour, pour une durée maximale de 8 jours de traitement.

La dose pour la douleur post-opératoire liée à la chirurgie dentaire ne doit pas dépasser 90 mg par jour, pour une durée maximale de 3 jours.

##### **Nourriture (avant / après)**

Peut être pris avec ou sans nourriture

#### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Ulcère gastroduodéal actif ou hémorragie gastro-intestinale (GI) active.

- Les patients qui, après avoir pris de l'acide acétylsalicylique ou des AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2 (cyclooxygénase-2), présentent un bronchospasme, une rhinite aiguë, des polypes nasaux, un œdème angioneurotique, de l'urticaire ou des réactions de type allergique.
- Dysfonction hépatique grave (albumine sérique < 25 g/l ou score  $\geq 10$  de Child-Pugh).
- Clairance rénale estimée de la créatinine < 30 ml/min.
- Enfants et adolescents de moins de 16 ans.
- Maladie inflammatoire de l'intestin.
- Insuffisance cardiaque congestive (II-IV de la NYHA).
- Les patients présentant une hypertension, chez qui la pression artérielle est constamment élevée au-dessus de 140/90 mmHg et qui n'a pas été suffisamment contrôlée.
- Maladie cardiaque ischémique estimée, maladie artérielle périphérique, et / ou maladie cérébrovasculaire.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### ***Effets gastro-intestinaux***

Des complications gastro-intestinales supérieures [perforations, ulcères ou hémorragies], dont certaines ayant eu une issue fatale, se sont produites chez des patients traités par étoricoxib.

Il faut faire preuve de prudence lors du traitement des patients qui présentent un risque plus élevé de développer une complication gastro-intestinale avec les AINS ; ainsi que lors du traitement des personnes âgées, des patients utilisant tout autre AINS ou de l'acide acétylsalicylique en concomitance ou des patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale, tels que des ulcères et des hémorragies gastro-intestinales.

##### ***Effets cardiovasculaires***

Les essais cliniques suggèrent que la classe des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 pourrait être associée à un risque d'événements thrombotiques (en particulier infarctus du myocarde (IM) et accident vasculaire cérébral), par rapport au placebo et à certains AINS. Étant donné que les risques cardiovasculaires de l'étoricoxib peuvent augmenter avec la dose et la durée de l'exposition, il faut utiliser ce médicament à la dose quotidienne efficace la plus faible pendant la plus courte durée possible. Le besoin d'un soulagement symptomatique et d'une réponse thérapeutique pour le patient doivent être réévalués périodiquement, en particulier chez les patients atteints d'ostéoarthritis.

### ***Effets rénaux***

Les prostaglandines rénales peuvent jouer un rôle compensatoire dans le maintien de la perfusion rénale. Par conséquent, en cas de perfusion rénale compromise, l'administration d'étoricoxib peut provoquer une réduction de la formation de prostaglandines et, secondairement, du débit sanguin rénal, altérant ainsi la fonction rénale. Les patients qui sont les plus à risque d'éprouver ces effets sont ceux présentant une fonction rénale préexistante significativement altérée, une insuffisance cardiaque non compensée ou une cirrhose. Il faut envisager une surveillance de la fonction rénale chez ces patients.

L'étoricoxib peut être associé à une hypertension plus fréquente et plus grave par rapport à certains autres AINS et inhibiteurs sélectifs de la COX-2, en particulier à des doses élevées.

### ***Effets hépatiques***

Des élévations de l'alanine aminotransférase (ALAT) et / ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) (environ trois fois ou plus la limite supérieure de la normale) ont été rapportées chez environ 1% des patients inclus dans les essais cliniques et traités pendant un an par étoricoxib à raison de 30, 60 et 90 mg par jour.

Étoricoxib peut masquer la fièvre et d'autres signes d'inflammation.

Il faut faire preuve de prudence lors de la co-administration d'étoricoxib avec de la warfarine ou d'autres anticoagulants oraux.

L'utilisation d'étoricoxib, comme tous les médicaments connus pour inhiber la synthèse de la cyclooxygénase / prostaglandine, est déconseillée chez les femmes qui tentent de concevoir.

## **4.5 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

### ***Interactions pharmacodynamiques***

*Anticoagulants oraux* : Chez les sujets stabilisés sous traitement chronique par warfarine, l'administration de 120 mg d'étoricoxib par jour a été associée à une augmentation du Rapport International Normalisé (RIN) du temps de prothrombine. Par conséquent, le temps de prothrombine et le RIN des patients recevant des anticoagulants oraux doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, en particulier au cours des premiers jours lorsque le traitement par étoricoxib a été initié ou lorsque la dose d'étoricoxib a été modifiée.

*Diurétique, inhibiteurs de l'ECA et antagonistes de l'angiotensine II* : Les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques et des autres médicaments antihypertenseurs. Chez certains patients

présentant une fonction rénale altérée (p.ex. les patients déshydratés ou les patients âgés présentant une fonction rénale altérée), la co-administration d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un antagoniste de l'angiotensine II et d'agents qui inhibent la cyclooxygénase peut entraîner une détérioration de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale aiguë éventuelle, qui est généralement réversible.

**Acide acétylsalicylique :** Dans une étude menée sur des sujets en bonne santé, à l'état d'équilibre, l'administration de 120 mg d'étoricoxib une fois par jour n'a eu aucun effet sur l'activité antiplaquettaire de l'acide acétylsalicylique (81 mg une fois par jour). L'étoricoxib peut être utilisé en concomitance avec l'acide acétylsalicylique à des doses utilisées pour la prophylaxie cardiovasculaire (acide acétylsalicylique à faible dose). Cependant, l'administration concomitante d'acide acétylsalicylique à faible dose avec de l'étoricoxib peut entraîner une augmentation du taux d'ulcération GI ou d'autres complications par rapport à l'utilisation de l'étoricoxib en monothérapie. L'administration concomitante d'étoricoxib avec des doses d'acide acétylsalicylique supérieures à celles pour la prophylaxie cardiovasculaire ou avec d'autres AINS est déconseillée.

**Cyclosporine et tacrolimus :** Bien que cette interaction n'ait pas été étudiée avec l'étoricoxib, la co-administration de cyclosporine ou de tacrolimus et d'un AINS peut augmenter l'effet néphrotoxique de la cyclosporine ou du tacrolimus. La fonction rénale doit être surveillée lorsque l'étoricoxib et l'un de ces médicaments sont utilisés en combinaison.

### ***Interactions pharmacocinétiques***

#### *L'effet de l'étoricoxib sur la pharmacocinétique d'autres médicaments*

**Lithium :** Les AINS diminuent l'excrétion rénale du lithium et, par conséquent, augmentent les concentrations plasmatiques de lithium. Si nécessaire, il faut surveiller de près le taux de lithium dans le sang et ajuster la dose de lithium pendant que la combinaison est prise et lorsque l'AINS est retiré.

**Méthotrexate :** Deux études ont examiné les effets de l'étoricoxib à raison de 60, 90 ou 120 mg administré une fois par jour pendant sept jours à des patients recevant des doses de méthotrexate de 7,5 à 20 mg une fois par semaine pour la polyarthrite rhumatoïde. L'étoricoxib à raison de 60 et 90 mg n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques ni sur la clairance rénale de méthotrexate. Dans une étude, l'étoricoxib à raison de 120 mg n'a eu aucun effet, mais dans l'autre étude, l'étoricoxib à raison de 120 mg a augmenté les concentrations plasmatiques de méthotrexate de 28% et a réduit la clairance rénale de méthotrexate de 13%. Une surveillance adéquate de la

toxicité liée au méthotrexate est recommandée lorsque l'étoricoxib et le méthotrexate sont administrés en concomitance.

**Contraceptifs oraux** : L'étoricoxib à raison de 60 mg administré en concomitance avec un contraceptif oral contenant 35 microgrammes d'éthinylestradiol (EE) et 0,5 à 1 mg de noréthindrone pendant 21 jours a augmenté l'ASC<sub>0-24h</sub> de l'EE à l'état d'équilibre de 37%. L'étoricoxib à raison de 120 mg administré avec le même contraceptif oral, en concomitance ou à un intervalle de 12 heures, a augmenté l'ASC<sub>0-24h</sub> de l'EE à l'état d'équilibre de 50 à 60%. Cette augmentation de la concentration d'EE doit être prise en compte lors de la sélection d'un contraceptif oral pour une femme prenant de l'étoricoxib. Une augmentation de l'exposition à l'EE peut augmenter l'incidence des effets indésirables associés aux contraceptifs oraux (p.ex. événements thromboemboliques chez les femmes à risque).

**Thérapie de substitution hormonale (TSH)** : L'administration de l'étoricoxib à raison de 120 mg avec une thérapie de substitution hormonale à base d'œstrogènes conjugués (0,625 mg de PREMARIN<sup>TM</sup>) pendant 28 jours, a augmenté l'ASC<sub>0-24h</sub> moyenne à l'état d'équilibre de l'œstrone non conjuguée (41%), de l'équiline (76%) et du 17-β-œstradiol (22%). L'effet des doses chroniques recommandées d'étoricoxib (30, 60 et 90 mg) n'a pas été étudié.

**Prednisone / prednisolone** : Au cours des études sur les interactions médicamenteuses, l'étoricoxib n'a eu aucun effet cliniquement important sur la pharmacocinétique de la prednisone / prednisolone.

**Digoxine** : L'étoricoxib à raison de 120 mg administré une fois par jour pendant 10 jours à des volontaires en bonne santé n'a pas modifié l'ASC<sub>0-24h</sub> plasmatique à l'état d'équilibre ni l'élimination rénale de la digoxine. Il y a eu une augmentation de la C<sub>max</sub> de digoxine (environ 33%). Cette augmentation n'est généralement pas importante pour la plupart des patients. Cependant, les patients présentant un risque élevé de toxicité liée à la digoxine doivent être surveillés pour cela lorsque l'étoricoxib et la digoxine sont administrés en concomitance.

#### **Effet de l'Étoricoxib sur les médicaments métabolisés par des sulfotransférases**

L'étoricoxib est un inhibiteur de l'activité de la sulfotransférase humaine, en particulier la SULT1E1, et augmente les concentrations sériques d'éthinylestradiol. Tandis que les connaissances sur les effets de plusieurs sulfotransférases soient actuellement limitées et que les

conséquences cliniques pour de nombreux médicaments soient encore en cours d'examen, il peut être prudent de faire attention lors de l'administration d'étoricoxib en concomitance avec d'autres médicaments principalement métabolisés par les sulfotransférases humaines (p.ex. le salbutamol et le minoxidil par voie orale).

#### ***Effet de l'Étoricoxib sur les médicaments métabolisés par des isoenzymes du CYP***

Sur la base des études *in vitro*, il n'est pas attendu que l'étoricoxib inhibe les isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4 du cytochrome P450 (CYP). Dans une étude menée sur des sujets en bonne santé, l'administration quotidienne d'étoricoxib à raison de 120 mg n'a pas modifié l'activité hépatique du CYP3A4, telle qu'évaluée par le test respiratoire à l'érythromycine.

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

La principale voie du métabolisme de l'étoricoxib dépend des enzymes CYP. Le CYP3A4 semble contribuer au métabolisme de l'étoricoxib *in vivo*. Les études *in vitro* indiquent que le CYP2D6, le CYP2C9, le CYP1A2 et le CYP2C19 peuvent également catalyser la voie métabolique principale, mais leurs rôles quantitatifs n'ont pas été étudiés *in vivo*.

***Kétoconazole*** : Le kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, administré à raison de 400 mg une fois par jour pendant 11 jours à des volontaires en bonne santé, n'a eu aucun effet cliniquement important sur la pharmacocinétique d'une dose unique de 60 mg d'étoricoxib (augmentation de l'ASC de 43%).

***Voriconazole et Miconazole*** : La co-administration de voriconazole par voie orale ou de gel oral topique de miconazole, de puissants inhibiteurs du CYP3A4, et d'étoricoxib a provoqué une légère augmentation de l'exposition à l'étoricoxib, mais n'est pas considérée comme cliniquement significative selon les données publiées.

***Rifampicine*** : La co-administration d'étoricoxib et de rifampicine, un puissant inducteur des enzymes CYP, a produit une diminution des concentrations plasmatiques d'étoricoxib de 65%. Cette interaction peut entraîner la réapparition des symptômes lorsque l'étoricoxib est co-administré avec la rifampicine. Bien que ces informations puissent suggérer une augmentation de la dose, des doses d'étoricoxib supérieures à celles indiquées pour chaque indication n'ont pas été étudiées en combinaison avec la rifampicine et, par conséquent, ne sont pas recommandées.

***Antiacides*** : Les antiacides n'affectent pas la pharmacocinétique de l'étoricoxib dans une mesure cliniquement pertinente.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Aucune donnée clinique n'est disponible sur les grossesses exposées à l'étoricoxib. Les études sur les animaux ont montré une reprotoxicité. Le risque pour les humains pendant la grossesse est inconnu. L'étoricoxib, comme avec d'autres médicaments inhibant la synthèse des prostaglandines, peut provoquer une inertie utérine et une fermeture prématurée du canal artériel pendant le dernier trimestre. L'étoricoxib est contre-indiqué pendant la grossesse. Si une femme devient enceinte pendant le traitement, le traitement par étoricoxib doit être arrêté.

### **Allaitement**

On ne sait pas si l'étoricoxib est excrété dans le lait maternel. L'étoricoxib est excrété dans le lait des rates en lactation. Les femmes qui prennent de l'étoricoxib ne doivent pas allaiter.

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

Les patients qui éprouvent des étourdissements, des vertiges ou de la somnolence tout en prenant de l'étoricoxib doivent éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables suivants ont été rapportés à une incidence supérieure à celle du placebo au cours des essais cliniques chez des patients atteints d'OA, de PR, de lombalgie chronique ou de spondylarthrite ankylosante traités par étoricoxib à raison de 30 mg, 60 mg ou 90 mg jusqu'à la dose recommandée pendant une durée maximale de 12 semaines ; dans les études du programme MEDAL pendant une durée maximale de 3½ ans ; dans des études de courte durée sur la douleur aiguë pendant une durée maximale de 7 jours ; ou au cours de l'expérience post-commercialisation

<b>Classe de système organique</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Catégorie de fréquence</b>
Infections et infestations	Ostéite alvéolaire	Fréquent
	Gastro-entérite, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires	Peu fréquent
Troubles hématologiques et du système lymphatique	anémie (principalement associée à un saignement gastro-intestinal), leucopénie, thrombocytopenie	Peu fréquent
Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité	Peu fréquent

	Cedème de Quincke, réactions anaphylactiques / anaphylactoïde incluant choc	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Cedème / rétention hydrique	Fréquent
	Augmentation ou diminution de l'appétit, prise de poids	Peu fréquent
Troubles psychiatriques	anxiété, dépression, diminution de l'acuité mentale, hallucinations	Peu fréquent
	confusion, agitation	Rare
Troubles du système nerveux	étourdissement, mal de tête	Fréquent
	dysgueusie, insomnie, paresthésie / hypoesthésie, somnolence	Peu fréquent
Troubles oculaires	vision trouble, conjonctivite	Peu fréquent
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	acouphène, vertige	Peu fréquent
Troubles cardiaques	palpitations, arythmie	Fréquent
	fibrillation auriculaire, tachycardie, insuffisance cardiaque congestive, changements non spécifiques de l'ECG, angine de poitrine, infarctus du myocarde	Peu fréquent
Troubles vasculaires	hypertension	Fréquent
	bouffées de chaleur, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, crise hypertensive, vascularite	Peu fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	bronchospasme	Fréquent
	toux, dyspnée, épistaxis	Peu fréquent
Troubles gastro-intestinaux	douleurs abdominales	Très fréquent
	Constipation, flatulence, gastrite, brûlures d'estomac / reflux acide, diarrhée, dyspepsie / gêne épigastrique, nausées, vomissements, œsophagite, ulcère buccal	Fréquent
	distension abdominale, changement dans la fonction des intestins, sécheresse buccale, ulcère gastroduodéal, ulcères peptiques, incluant perforation et hémorragie gastro-intestinale, syndrome du côlon irritable, pancréatite	Peu fréquent
Troubles hépatobiliaires	Augmentation de l'ALAT, augmentation de l'ASAT	Fréquent
	hépatite	Rare

	Insuffisance hépatique, jaunisse	Rare
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	ecchymose	Fréquent
	œdème du visage, prurit, éruption cutanée, érythème, urticaire	Peu fréquent
	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, éruption médicamenteuse fixe	Rare
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	crampes / spasmes musculaires, douleurs / raideurs musculo-squelettiques	Peu fréquent
Troubles rénaux et urinaires	protéinurie, augmentation de la créatinine sérique, insuffisance rénale	Peu fréquent
Troubles généraux et conditions au site d'administration	asthénie / fatigue, maladie ressemblant à la grippe	Fréquent
	douleur thoracique	Peu fréquent
Investigations	augmentation de l'azote uréique sanguin, augmentation de la créatine phosphokinase, hyperkaliémie, augmentation de l'acide urique	Peu fréquent
	Diminution du taux de sodium dans le sang	Rare

Catégorie de fréquence : Défini pour chaque terme d'expérience négative par l'incidence rapportée dans la base de données des essais cliniques : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), Rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ), Très rare ( $< 1/10000$ ).

#### 4.9 Surdosage

Au cours des études cliniques, l'administration de doses uniques d'étoricoxib allant jusqu'à 500 mg et de doses multiples allant jusqu'à 150 mg/jour pendant 21 jours n'a entraîné aucune toxicité significative. Il y a eu des rapports de surdosage aiguë d'étoricoxib, bien qu'aucun effet indésirable n'a été rapporté dans la majorité des cas. Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient conformes au profil de sécurité de l'étoricoxib (p.ex., événements gastro-intestinaux, événements cardio-rénaux).

En cas de surdosage, il est raisonnable d'employer les mesures de soutien habituelles, p.ex. éliminer la matière non absorbée du tractus GI, utiliser une surveillance clinique et instaurer une thérapie de soutien, si nécessaire.

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**

**Groupe pharmacothérapeutique :** *Produits anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens, coxibs,*

**Code ATC :** M01AH05

#### **Mécanisme d'action**

L'étoricoxib est un inhibiteur oral sélectif de la cyclooxygénase-2 (COX-2) dans la gamme des doses cliniques.

Au cours des études pharmacologiques cliniques, ETOSTRI a produit 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 eu aucun effet sur la fonction plaquettaire.

La cyclooxygénase est responsable de la production de prostaglandines. Deux isoformes, la COX-1 et la COX-2, ont été identifiées. La COX-2 est l'isoforme de l'enzyme qui s'est révélée être induite par des stimuli pro-inflammatoires et a été 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 les fonctions du système nerveux central (induction de la fièvre, perception de la douleur et fonction cognitive). Elle peut également jouer un rôle dans la guérison des ulcères. La COX-2 a été identifiée dans les tissus autour des ulcères gastriques chez l'homme, mais sa pertinence en ce qui concerne la guérison des ulcères n'a pas été établie.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### **Absorption :**

Lorsqu'il est administré par voie orale, l'étoricoxib est bien absorbé. La biodisponibilité absolue est d'environ 100%. Après l'administration unique quotidienne de 120 mg à l'état d'équilibre, la concentration plasmatique maximale (moyenne géométrique de la  $C_{\max} = 3,6 \mu\text{g/ml}$ ) a été observée environ 1 heure ( $T_{\max}$ ) après l'administration à des adultes à jeun. La moyenne géométrique de l'aire sous la courbe ( $ASC_{0-24h}$ ) était de  $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ . La pharmacocinétique de l'étoricoxib est linéaire sur toute la gamme des doses cliniques.

L'administration avec de la nourriture (un repas riche en matières grasses) n'a eu aucun effet sur le degré d'absorption de l'étoricoxib après l'administration d'une dose de 120 mg. Le taux d'absorption a été affecté, entraînant une diminution de la  $C_{max}$  de 36% et une augmentation du  $T_{max}$  de 2 heures. Ces données ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. Au cours des essais cliniques, l'étoricoxib a été administré sans tenir compte de la consommation de nourriture.

#### **Distribution :**

L'étoricoxib est lié aux protéines plasmatiques humaines à environ 92% sur une gamme de concentrations de 0,05 à 5 µg/ml. Le volume de distribution à l'état d'équilibre ( $V_{dss}$ ) était d'environ 1,20 L chez les humains.

#### **Métabolisme :**

L'étoricoxib est largement métabolisé avec < 1% d'une dose récupérée dans l'urine sous forme de molécule mère. La principale voie du métabolisme pour former le dérivé 6'-hydroxyméthylé est catalysée par les enzymes des CYP. Le CYP3A4 semble contribuer au métabolisme de l'étoricoxib *in vivo*. Les études *in vitro* indiquent que les CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 et CYP2C19 peuvent également catalyser la principale voie métabolique.

Cinq métabolites ont été identifiés chez l'homme. Le principal métabolite est le dérivé de l'acide 6'-carboxylique d'étoricoxib formé par une oxydation supplémentaire du dérivé 6'-hydroxyméthylé. Ces principaux métabolites ne démontrent aucune activité mesurable ou ne sont que faiblement actifs en tant qu'inhibiteurs de la COX-2.

#### **Excrétion :**

Après l'administration d'une dose intraveineuse unique de 25 mg d'étoricoxib radiomarqué à des sujets en bonne santé, 70% de la radioactivité a été récupérée dans l'urine et 20% dans les selles, principalement sous forme de métabolites. Moins de 2% ont été récupérés sous forme de médicament inchangé.

L'élimination d'étoricoxib s'effectue presque exclusivement par le métabolisme suivi par une excrétion rénale. Les concentrations à l'état d'équilibre d'étoricoxib sont atteintes dans les sept jours suivant l'administration de 120 mg une fois par, avec un taux d'accumulation d'environ 2, ce qui correspond à une demi-vie d'environ 22 heures. Après une dose intraveineuse de 25 mg, la clairance plasmatique estimée être d'environ 50 ml/min.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Il a été démontré que l'étoricoxib n'est pas génotoxique au cours des études précliniques. L'étoricoxib n'était pas cancérogène chez la souris. Les rats ont développé des adénomes des cellules folliculaires hépatocellulaires et thyroïdiennes à une dose >2 fois la dose quotidienne humaine [90 mg], sur la base de l'exposition systémique, lorsqu'ils ont reçu une dose quotidienne pendant environ deux ans. Les adénomes des cellules folliculaires hépatocellulaires et thyroïdiennes observés chez les rats sont considérés comme une conséquence du mécanisme spécifique aux rats lié à l'induction de l'enzyme CYP hépatique. Il n'a pas été démontré que l'étoricoxib provoque une induction hépatique de l'enzyme CYP3A chez les humains.

Chez le rat, la toxicité gastro-intestinale de l'étoricoxib augmentait avec la dose et le temps d'exposition. Au cours de l'étude de 14 semaines sur la toxicité, l'étoricoxib a provoqué des ulcères gastro-intestinaux à des expositions supérieures à celles observées chez l'homme à la dose thérapeutique. Au cours de l'étude de 53 et 106 semaines sur la toxicité, des ulcères gastro-intestinaux ont également été observés à des expositions comparables à celles observées chez l'homme à la dose thérapeutique. Chez les chiens, des anomalies gastro-intestinales et rénales ont été observées à des expositions élevées.

L'étoricoxib n'était pas tératogène dans les études de reprotoxicité menées chez les rats à la dose de 15 mg/kg/jour (représentant environ 1,5 fois la dose quotidienne chez les humains [90 mg] sur la base de l'exposition systémique). Chez les lapins, une augmentation des malformations cardiovasculaires liée au traitement a été observée à des niveaux d'exposition inférieurs à l'exposition clinique à la dose quotidienne humaine (90 mg). Cependant, aucune malformation fœtale externe ou squelettique liée au traitement n'a été observée. Chez les rats et les lapins, une augmentation de la perte post-implantation proportionnelle à la dose a été observée à des expositions supérieures ou égales à 1,5 fois l'exposition humaine (voir rubriques 4.3 et 4.6).

L'étoricoxib est excrété dans le lait des rates en lactation à des concentrations qui sont environ deux fois supérieures à celles du plasma. Il y a eu une diminution du poids corporel de la progéniture après l'exposition de la progéniture au lait des mères ayant reçu de l'étoricoxib pendant la lactation.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES :

### 6.1 Liste des excipients

N° de série	Ingrédients	Spécification	Raison pour l'inclusion
1.	Étoricoxib	IHS	Inhibiteurs sélectifs de la COX-2
2.	Hydrogénophosphate de calcium anhydre	BP	Diluant
3.	Cellulose microcristalline	BP	Diluant
4.	Croscarmellose sodique	BP	Désintégrant
5.	Povidone K 30	BP	Lieur
6.	Alcool isopropylique	BP	Solvant
7.	Croscarmellose sodique	BP	Désintégrant
8.	Stéarate de magnésium	BP	Lubrifiant
9.	Instacoat Sol	IHS	Agent d'enrobage
10.	Lac oxyde de fer rouge	IHS	Agent colorant
11.	Dichlorométhane	BP	Solvant
12.	Alcool isopropylique	BP	Solvant

### 6.2 Incompatibilités

Non applicable

### 6.3 Durée de vie

36 mois

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver à une température inférieure à 30°C. Protéger de la lumière et l'humidité.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

**a) Type d'emballage** Blister PVDC (Chlorure de Polyvinylidène)

**b) Nature et matériaux d'emballage** - Blister de 3 x 10 unités

#### **7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et adresse du site de fabrication**

##### **Adresse du site de fabrication**

THE MADRAS PHARMACEUTICALS

No 137B, Old Mahabalipuram Road,

Karapakkam, Chennai – 600096

#### **8. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

STRIDES PHARMA SCIENCE LIMITED

Strides House Bilekahalli,

Bannerghatta Road, Bangalore-560 076, India