

Mars 2010

Plan de gestion des risques de la spécialité pharmaceutique ARCOXIA® - MSD-Chibret

Dénominations

ARCOXIA® 30 mg, comprimé pelliculé
ARCOXIA® 60 mg, comprimé pelliculé

Substance active

Étoricoxib

Statut d'enregistrement

Procédure de Reconnaissance Mutuelle (60 mg), Procédure Décentralisée (30 mg)

État Membre de Référence : Royaume-Uni

Notification des AMM nationales : 26 août 2008

Date de Commercialisation en France : 12 mars 2010

Indications et posologie

L'étoricoxib, principe actif d'ARCOXIA® est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), de la classe des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2), appelés communément coxibs.

ARCOXIA®, administré par voie orale, est indiqué dans le **traitement symptomatique de l'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.

La décision de prescrire un coxib doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient. En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires de l'étoricoxib en fonction de la dose et de la durée de traitement, **ce médicament ne doit être prescrit qu'à la dose minimale efficace et pendant la période la plus courte possible.**

Profil de sécurité d'emploi

Le profil de sécurité d'ARCOXIA® dans l'arthrose a été établi à partir d'un développement clinique qui a inclus 16 250 sujets. De plus, les études du programme MEDAL ont évalué spécifiquement la tolérance cardiovasculaire et digestive d'ARCOXIA®. Ce programme était composé de trois études randomisées en double insu, comparant l'étoricoxib 60 mg/jour et 90 mg/jour, au diclofénac à dose élevée (150 mg/jour). Au total, 34 701 patients atteints d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde ont été inclus dans ces trois études parmi lesquels 12 533 patients atteints d'arthrose ont été traités par étoricoxib pendant une durée moyenne de 18 mois.

Les principaux risques identifiés sont :

▪ Les complications cardiovasculaires thrombotiques

Les études du programme MEDAL ont montré que l'incidence des événements thrombotiques confirmés (cardiaques, vasculaires cérébraux et vasculaires périphériques) était comparable entre l'étoricoxib et le diclofénac. Cependant, d'autres essais cliniques suggèrent que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 peuvent être associés à un risque accru d'événements thrombotiques (en particulier à type d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral) en comparaison au placebo et à certains AINS conventionnels (naproxène).

En conséquence, l'étoricoxib est contre-indiqué chez les patients présentant une cardiopathie ischémique avérée, une artériopathie périphérique et/ou des antécédents d'accident vasculaire cérébral. Sa prescription ne devra se faire qu'avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète, tabagisme, ...).

▪ Les complications digestives

Plusieurs études comparant la tolérance digestive de l'étoricoxib à celle des AINS conventionnels (naproxène, ibuprofène, diclofénac) ont montré que les ulcères gastro-duodénaux non compliqués sont moins fréquents chez les patients traités par l'étoricoxib que chez ceux traités par un AINS conventionnel. Ces résultats ont été confirmés dans le programme MEDAL. En revanche, aucune différence significative entre l'étoricoxib et le diclofénac n'a été observée concernant les événements digestifs hauts compliqués (perforations, sténoses ou hémorragies digestives).

En conséquence, l'étoricoxib, comme tous les AINS, ne doit pas être prescrit en cas d'ulcère peptique évolutif ou de saignement gastro-intestinal. Sa prescription ne devra se faire qu'avec prudence chez les patients à risque de développer une complication gastro-intestinale (sujets âgés, patients traités par anticoagulants oraux ou par faibles doses d'aspirine ou patients présentant des antécédents d'ulcère ou d'hémorragie gastro-intestinaux). L'association d'étoricoxib à l'aspirine à des doses supérieures à celles utilisées en prévention cardiovasculaire ou à d'autres AINS est déconseillée.

▪ **Le risque cardio-rénal**

Il est caractérisé par la survenue possible d'œdèmes et d'hypertension artérielle. L'étoricoxib, en particulier à dose élevée, peut ainsi être associé à la survenue d'une hypertension artérielle plus fréquente et plus sévère qu'avec les autres AINS, conventionnels et coxibs. L'étoricoxib est donc contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque congestive ou d'hypertension artérielle non convenablement contrôlée et dont les valeurs sont, de façon persistante, supérieures à 140/90 mmHg. Il ne devra être prescrit qu'avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'insuffisance cardiaque, de dysfonction ventriculaire gauche, d'hypertension artérielle et chez les patients présentant des œdèmes préexistants, quelle qu'en soit l'origine. Toute hypertension artérielle devra être contrôlée avant d'initier le traitement et, d'une façon générale, il est recommandé de surveiller la pression artérielle dans les deux semaines suivant le début du traitement et régulièrement par la suite, pendant toute la durée du traitement par étoricoxib. En cas d'augmentation significative de la pression artérielle, l'interruption du traitement par étoricoxib doit être envisagée.

- De plus, comme pour tous les AINS, le traitement par étoricoxib peut altérer la fonction rénale. L'étoricoxib est ainsi contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Il ne sera instauré qu'avec la plus grande prudence chez les patients présentant un risque rénal élevé (patients chez lesquels préexistent une altération significative de la fonction rénale, une insuffisance cardiaque non compensée ou une cirrhose). Une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée chez ces patients.
- Des réactions cutanées graves et d'hypersensibilité ont également été rapportées chez des patients traités par étoricoxib. 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 est contre-indiqué pendant toute la durée de la grossesse. En cas de survenue d'une grossesse pendant le traitement, l'étoricoxib doit être arrêté.

Mesures mises en place dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le PGR européen comprend, en complément de la pharmacovigilance classique, une étude épidémiologique conduite dans une base de données anglaise de médecins généralistes. Cette étude a pour but d'évaluer les caractéristiques des patients traités et les conditions réelles de prescription en médecine générale à compter de la commercialisation du produit au Royaume-Uni en 2002. Les résultats au 30/06/05 montrent que, malgré le renforcement des mises en garde en février 2005, des prescriptions sont encore effectuées chez des patients à risque et que les doses et durée de prescription sont fréquemment non respectées. L'Afssaps insiste donc sur la nécessité de suivre les recommandations du RCP de l'étoricoxib et les règles de bon usage des AINS.

Dans le prolongement du Plan de Gestion des Risques européen, au niveau national, l'Afssaps :

1. met en place une pharmacovigilance renforcée avec un suivi national de Pharmacovigilance.
2. a validé des documents d'information destinés aux prescripteurs et aux patients dans le traitement symptomatique de l'arthrose. Ces outils sont mis à disposition par le laboratoire.
3. a demandé au laboratoire de conduire une étude d'utilisation afin d'évaluer les caractéristiques des patients traités en conditions réelles d'utilisation et le bon usage d'ARCOXIA®. Cette étude sera conduite 12 mois environ après le lancement d'ARCOXIA®.

De plus, dans le cas où serait identifié un risque inattendu par sa nature, sa gravité, ou sa fréquence de survenue, des mesures complémentaires et spécifiques visant à évaluer et à minimiser ce risque seront mises en œuvre par le laboratoire en concertation avec l'Afssaps.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu, susceptible d'être lié à la prise d'ARCOXIA®, doit être déclaré par les professionnels de santé au [Centre régional de pharmacovigilance \(CRPV\)](#) de rattachement géographique.

Ont participé à la rédaction de la fiche :
C-M. Boutron, S. Gueho, J. Ropers, C Saussier, A de Verdelhan (Afssaps)