

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Doloxib 60 mg comprimate filmate

Doloxib 90 mg comprimate filmate

Doloxib 120 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține etoricoxib 60, 90 sau 120 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Doloxib 60 mg comprimate filmate:

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare brun deschis, cu diametrul de aproximativ 8 mm.

Doloxib 90 mg comprimate filmate:

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galben deschis, cu diametrul de aproximativ 9 mm.

Doloxib 120 mg comprimate filmate:

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare roz deschis, cu diametrul de aproximativ 10 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Doloxib este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta de 16 ani și peste, pentru tratamentul simptomatic al bolii artrozice (BA), poliartritei reumatoide (PR), spondilitei anchilozante și al durerii și semnelor de inflamație asociate cu artrita gutoasă acută.

Doloxib este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta de 16 ani și peste, pentru tratamentul de scurtă durată al durerii de intensitate moderată asociată intervențiilor chirurgicale dentare.

Decizia de a prescrie un inhibitor selectiv de COX-2 trebuie să se bazeze pe o evaluare a riscurilor globale, individuale ale pacientului (vezi pct. 4.3, 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Deoarece riscurile cardiovasculare ale etoricoxibului pot crește cu doza și cu durata expunerii, trebuie utilizate cea mai scurtă durată posibil și cea mai mică doză zilnică eficace. Necesitatea administrării

medicamentului pentru ameliorarea simptomelor pacientului și răspunsul terapeutic trebuie reevaluate periodic, în special la pacienții cu boală artrozică (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.8 și 5.1).

Boală artrozică

Doza recomandată este de 30 mg o dată pe zi. La unii pacienți cu o ameliorare insuficientă a simptomelor, creșterea dozei la 60 mg o dată pe zi poate crește eficacitatea medicamentului. În absența unei creșteri a beneficiului terapeutic, trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice.

Poliartrită reumatoidă

Doza recomandată este de 60 mg o dată pe zi. La unii pacienți cu ameliorare insuficientă a simptomelor, o doză crescută de 90 mg o dată pe zi poate mări eficacitatea. După ce pacientul este stabilizat din punct de vedere clinic, poate fi indicată scăderea dozei la 60 mg o dată pe zi. În lipsa unui beneficiu terapeutic sporit, trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice.

Spondilită anchilozantă

Doza recomandată este de 60 mg o dată pe zi. La unii pacienți cu ameliorare insuficientă a simptomelor, o doză crescută de 90 mg o dată pe zi poate mări eficacitatea. După ce pacientul este stabilizat din punct de vedere clinic, poate fi indicată scăderea dozei la 60 mg o dată pe zi. În lipsa unui beneficiu terapeutic sporit, trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice.

Afecțiuni dureroase acute

În afecțiunile dureroase acute, etoricoxibul trebuie utilizat doar pentru perioada simptomatică acută.

Artrită gutoasă acută

Doza recomandată este de 120 mg o dată pe zi. În studiile clinice privind artrita gutoasă acută, etoricoxib a fost administrat timp de 8 zile.

Dureri după intervenții chirurgicale dentare

Doza recomandată este de 90 mg o dată pe zi, limitată la o perioadă maximă de 3 zile. În timpul perioadei de trei zile de tratament, unii pacienți pot necesita alte tipuri de analgezie post-operatorie, suplimentară administrării Doloxib.

Doze mai mari decât cele recomandate pentru fiecare indicație în parte, fie nu au demonstrat eficacitate suplimentară, fie nu au fost studiate. Ca urmare:

Doza pentru BA nu trebuie să depășească 60 mg pe zi.

Doza pentru PR și spondilita anchilozantă nu trebuie să depășească 90 mg pe zi.

Doza pentru artrita gutoasă acută nu trebuie să depășească 120 mg pe zi și durata tratamentului trebuie să fie de maxim 8 zile.

Doza pentru durerile apărute după intervenții chirurgicale dentare nu trebuie să depășească 90 mg pe zi, limitată la o perioadă maximă de 3 zile de tratament.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

La pacienții vârstnici, nu este necesară ajustarea dozelor. Este necesară prudență la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Indiferent de indicație, la pacienții cu disfuncție hepatică ușoară (scor 5-6 în clasificarea Child-Pugh) nu trebuie depășită o doză de 60 mg o dată pe zi. La pacienții cu disfuncție hepatică moderată (scor 7-9 în clasificarea Child-Pugh), indiferent de indicație, nu trebuie depășită doza de 30 mg o dată pe zi. Experiența clinică este limitată mai ales la pacienții cu disfuncție hepatică moderată, de aceea se recomandă prudență. Nu există experiență clinică la pacienții cu disfuncție hepatică severă (scor ≥ 10 în clasificarea Child-Pugh); de aceea, este contraindicată administrarea medicamentului la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

La pacienții cu clearance al creatininei ≥ 30 ml/min nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2). Administrarea etoricoxibului la pacienții cu clearance al creatininei < 30 ml/min este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Etoricoxib este contraindicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Doloxib se administrează pe cale orală și poate fi administrat cu sau fără alimente. Efectul medicamentului poate avea un debut mai rapid atunci când Doloxib este administrat fără alimente. Acest lucru trebuie avut în vedere când este necesară ameliorarea rapidă a simptomelor.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Ulcer gastro-duodenal activ sau hemoragie gastro-intestinală (GI) activă.

Pacienți care, în urma administrării acidului acetilsalicilic sau a altor AINS, inclusiv inhibitori de COX-2 (ciclooxigenază 2), prezintă bronhospasm, rinită acută, polipi nazali, angioedem, urticarie sau reacții de tip alergic.

Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6 și 5.3).

Disfuncție hepatică severă (albuminemie < 25 g/l sau scor ≥ 10 în clasificarea Child-Pugh).

Clearance renal al creatininei estimat < 30 ml/min.

Copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani.

Boală intestinală inflamatorie.

Insuficiență cardiacă congestivă (clasa II-IV în clasificarea NYHA).

Pacienți cu hipertensiune arterială, la care tensiunea arterială este persistent crescută peste valoarea de 140/90 mmHg și nu este controlată adecvat.

Diagnostic de cardiopatie ischemică, boală arterială periferică și/sau boală cerebrală vasculară.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte gastro-intestinale

La pacienții tratați cu etoricoxib au apărut complicații la nivelul tractului gastro-intestinal superior [perforații, ulcere sau hemoragii (PUH)], unele dintre ele cu evoluție letală.

Se recomandă prudență în tratamentul pacienților cu risc de a dezvolta complicații gastro-intestinale în cazul administrării AINS: vârstnici, pacienți care utilizează concomitent orice alt AINS sau acid acetilsalicilic sau pacienții cu antecedente de boală gastro-intestinală, cum sunt ulcerații și hemoragii gastro-intestinale.

Atunci când etoricoxibul este administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (chiar și în doze mici), există o creștere suplimentară a riscului de apariție a reacțiilor adverse gastro-intestinale (ulcerații gastro-intestinale sau alte complicații gastro-intestinale). În studiile clinice pe termen lung nu s-a demonstrat o diferență semnificativă în profilul de siguranță la nivel gastro-intestinal în cazul

administrării asocierii inhibitori selectivi de COX-2 și acid acetilsalicilic, comparativ cu utilizarea asocierii AINS și acid acetilsalicilic (vezi pct. 5.1).

Efecte cardiovasculare

Studiile clinice sugerează că, în comparație cu placebo și unele AINS, clasa de medicamente inhibitori selectivi de COX-2 poate fi asociată cu risc de evenimente trombotice (în special infarct miocardic (IM) și accident vascular cerebral). Deoarece riscurile cardiovasculare induse de etoricoxib pot crește cu doza și cu durata expunerii, etoricoxibul trebuie utilizat pe durata cea mai scurtă posibil și în cea mai mică doză zilnică eficientă. Necesitatea administrării medicamentului pentru ameliorarea simptomelor și răspunsul terapeutic trebuie reevaluate periodic, în special la pacienții cu boală artrozică (vezi pct. 4.2, 4.3, 4.8 și 5.1).

Pacienții cu factori de risc semnificativi pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumător) trebuie tratați cu etoricoxib numai după o evaluare atentă (vezi pct. 5.1).

Inhibitorii selectivi de COX-2 nu sunt substituenți ai acidului acetilsalicilic în profilaxia bolilor tromboembolice cardiovasculare, din cauza lipsei de efect antiagregant plachetar. De aceea, terapia antiagregantă plachetară nu trebuie întreruptă (vezi mai sus pct. 4.5 și 5.1).

Efecte renale

Prostaglandinele renale pot juca un rol compensator în menținerea perfuziei renale. De aceea, în cazul în care perfuzia renală este disfuncțională, administrarea de etoricoxib poate determina scăderea formării de prostaglandine și, ulterior, reducerea fluxului sanguin renal, astfel putând modifica funcția renală. Riscul cel mai mare pentru un asemenea răspuns clinic îl prezintă pacienții care anterior tratamentului aveau insuficiență renală semnificativă, insuficiență cardiacă decompensată sau ciroză hepatică. La acești pacienți trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale.

Retenție de lichide, edeme și hipertensiune arterială

Similar altor medicamente care inhibă sinteza de prostaglandine, la pacienții tratați cu etoricoxib au fost observate retenție de lichide, edeme și hipertensiune arterială. Toate medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv etoricoxib, se pot asocia cu insuficiență cardiacă congestivă nou apărută sau recurentă. Pentru informații privind răspunsul la etoricoxib în funcție de doză, vezi pct. 5.1. Este necesară precauție la pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă, insuficiență ventriculară stângă sau hipertensiune arterială, precum și la cei care prezentau edeme anterior începerii tratamentului, indiferent de cauza acestora. Dacă la acești pacienți apar semne evidente de deteriorare a stării clinice, trebuie luate în considerare măsuri adecvate, inclusiv întreruperea tratamentului cu etoricoxib.

Administrarea de etoricoxib, în special în doze mari, se poate asocia mai frecvent cu hipertensiune arterială, care poate fi severă comparativ cu alte AINS și inhibitori selectivi de COX-2. De aceea, hipertensiunea arterială trebuie controlată înaintea tratamentului cu etoricoxib (vezi pct. 4.3), iar în timpul tratamentului cu etoricoxib trebuie acordată o atenție specială monitorizării tensiunii arteriale. Este necesară monitorizarea tensiunii arteriale pe parcursul a două săptămâni după inițierea tratamentului și în mod periodic după aceea. Dacă tensiunea arterială crește semnificativ, trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Efecte hepatice

În studiile clinice, la aproximativ 1% dintre pacienții tratați cu etoricoxib în doze de 30 mg, 60 mg și 90 mg zilnic, timp de până la un an, s-au raportat creșteri ale valorilor serice ale alaninaminotransferazei (ALT) și/sau aspartataminotransferazei (AST) (de aproximativ trei ori sau mai mult față de limita superioară a valorilor normale).

Se recomandă monitorizarea oricărui pacient care prezintă simptome și/sau semne sugestive de disfuncție hepatică sau la care testele hepatice indică o disfuncție. Dacă apar semne de insuficiență hepatică, sau dacă testele funcționale hepatice au valori persistente crescute (de trei ori peste limita superioară a valorilor normale), tratamentul cu etoricoxib trebuie întrerupt.

Informații generale

Dacă în timpul tratamentului apare o disfuncție a oricărui organ sau aparat descris mai sus, se vor lua măsuri adecvate și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu etoricoxib. Pacienții vârstnici, cei cu tulburări ale funcției renale, hepatice și cardiace trebuie ținuti sub observație medicală adecvată în timpul tratamentului cu etoricoxib.

Inițierea tratamentului cu etoricoxib la pacienții cu deshidratare trebuie făcută cu prudență. Se recomandă rehidratarea pacienților înainte de începerea tratamentului cu etoricoxib.

În timpul supravegherii după punerea pe piață au fost raportate foarte rar reacții cutanate grave, unele dintre ele letale, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică determinate de utilizarea AINS și a unor inhibitori selectivi COX-2 (vezi pct. 4.8). Se pare că pacienții prezintă cel mai mare risc pentru aceste reacții la începutul perioadei de tratament, în majoritatea cazurilor debutul reacției fiind în cursul primei luni de tratament.

La pacienți tratați cu etoricoxib au fost raportate reacții de hipersensibilitate severe (cum sunt anafilaxie și angioedem) (vezi pct. 4.8). Unii inhibitori selectivi COX-2 au fost asociați cu un risc crescut de reacții cutanate la pacienți cu antecedente de alergii medicamentoase de orice tip. Administrarea de etoricoxib trebuie întreruptă la prima apariție a erupțiilor cutanate tranzitorii, a leziunilor mucoaselor sau a oricărui alt semn de hipersensibilitate.

Etoricoxib poate masca febra și alte semne de inflamație.

Se recomandă prudență în administrarea etoricoxibului concomitent cu warfarină sau cu alte anticoagulante orale (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă administrarea de etoricoxib, ca de altfel a oricărui medicament care inhibă ciclooxigenaza/sinteza prostaglandinelor, la femei care încearcă să devină gravide (vezi pct. 4.6, 5.1 și 5.3).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Anticoagulante orale

La subiecții cu stare clinică stabilizată în cadrul tratamentului cronic cu warfarină, administrarea dozei de etoricoxib 120 mg zilnic a fost asociată cu creșterea cu aproximativ 13% a timpului de protrombină „International Normalised Ratio” (INR). De aceea, la pacienții tratați cu anticoagulante orale trebuie monitorizat cu atenție timpul de protrombină INR, mai ales în primele zile de la începerea tratamentului cu etoricoxib sau atunci când doza de etoricoxib este modificată (vezi pct. 4.4).

Diuretice, inhibitori ai ECA și antagoniști ai receptorilor angiotensinei II

AINS pot reduce efectul diureticelor și al altor medicamente antihipertensive. La unii pacienți care prezintă disfuncție renală (de exemplu, pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu disfuncție renală) administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA sau a unui antagonist al receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxigenaza poate duce la deteriorarea suplimentară a funcției renale, inclusiv posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. Aceste interacțiuni trebuie luate în considerare la pacienții tratați concomitent cu etoricoxib și inhibitori ai ECA sau antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Prin urmare, administrarea concomitentă trebuie efectuată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie acordată o atenție deosebită monitorizării funcției renale după inițierea terapiei concomitente și apoi în mod periodic.

Acid acetilsalicilic

Într-un studiu efectuat la subiecți sănătoși, după atingerea stării de echilibru, doza de etoricoxib 120 mg administrată o dată pe zi nu a prezentat efect asupra acțiunii antiagregante plachetare a acidului acetilsalicilic (81 mg o dată pe zi). Etoricoxib poate fi administrat concomitent cu acidul acetilsalicilic

utilizat în dozele indicate pentru profilaxia cardiovasculară (doze mici de acid acetilsalicilic). Cu toate acestea, administrarea concomitentă de doze mici de acid acetilsalicilic cu etoricoxib poate duce la creșterea incidenței ulcerărilor gastro-intestinale sau a altor complicații, comparativ cu administrarea de etoricoxib în monoterapie. Nu este recomandată administrarea concomitentă a etoricoxibului cu doze de acid acetilsalicilic mai mari decât cele indicate în profilaxia cardiovasculară sau cu alte AINS (vezi pct. 5.1 și 4.4).

Ciclosporină și tacrolimus

Cu toate că această interacțiune nu a fost studiată pentru etoricoxib, administrarea concomitentă de ciclosporină sau de tacrolimus cu orice AINS poate amplifica efectul nefrototoxic al ciclosporinei sau tacrolimusului. Funcția renală trebuie monitorizată atunci când etoricoxib se administrează concomitent cu oricare dintre aceste medicamente.

Interacțiuni farmacocinetice

Efectul etoricoxibului asupra farmacocineticii altor medicamente:

Litiu

AINS reduc excreția renală de litiu, crescând astfel concentrațiile plasmatice ale litiului. Dacă este necesar, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei și ajustarea dozei de litiu pe durata tratamentului concomitent și la întreruperea administrării de AINS.

Metotrexat

Două studii au investigat efectele dozelor de etoricoxib 60 mg, 90 mg sau 120 mg administrate o dată pe zi, timp de șapte zile, la pacienți tratați o dată pe săptămână cu metotrexat în doze de 7,5 mg până la 20 mg pentru poliartrită reumatoidă. Administrarea dozelor de etoricoxib de 60 mg și 90 mg nu a avut efect asupra concentrațiilor plasmatice sau clearance-ului renal al metotrexatului. Într-unul dintre studii, administrarea dozei de etoricoxib 120 mg nu a prezentat efect, dar în celălalt studiu, utilizarea dozei de etoricoxib 120 mg a dus la creșterea concentrațiilor plasmatice ale metotrexatului cu 28% și la reducerea clearance-ului renal al metotrexatului cu 13%. Atunci când etoricoxib se administrează concomitent cu metotrexat se recomandă monitorizarea corespunzătoare a toxicității legate de administrarea metotrexatului.

Contraceptive orale

Administrarea concomitentă a dozei de etoricoxib 60 mg cu un contraceptiv oral care conține 35 micrograme etinilestradiol (EE) și 0,5 până la 1 mg noretindronă timp de 21 zile a dus la creșterea la starea de echilibru a $ASC_{0-24ore}$ a EE cu 37%. Administrarea concomitentă a dozei de etoricoxib 120 mg cu același contraceptiv oral, fie în același timp, fie la interval de 12 ore unul față de celălalt, a dus la creșterea la starea de echilibru a $ASC_{0-24ore}$ a EE cu 50 până la 60%. Această creștere a concentrațiilor plasmatice ale EE trebuie luată în considerare atunci când se alege un contraceptiv oral în cazul administrării concomitente cu etoricoxib. O creștere a expunerii la EE poate determina creșterea incidenței reacțiilor adverse asociate utilizării contraceptivelor orale (de exemplu, evenimente tromboembolice venoase la femeile cu risc).

Terapie de substituție hormonală (TSH)

Administrarea asociată de etoricoxib 120 mg cu terapia de substituție hormonală care constă în estrogeni conjugați (0,625 mg PREMARIN) timp de 28 zile, a dus la creșterea la starea de echilibru a $ASC_{0-24ore}$ medie de estronă neconjugată (41%), estrogeni equini conjugați (76%) și 17- β -estradiol (22%). Nu s-a studiat efectul dozelor de etoricoxib recomandate pentru tratament cronic (30 mg, 60 mg și 90 mg). Efectele administrării dozei de etoricoxib 120 mg asupra expunerii ($ASC_{0-24ore}$) la aceste componente estrogenice ale PREMARIN au fost mai mici decât jumătatea celor observate atunci când PREMARIN a fost administrat în monoterapie și doza a fost crescută de la 0,625 la 1,25 mg. Semnificația clinică a acestor creșteri nu este cunoscută și nu au fost studiate efectele administrării concomitente cu etoricoxib a unor doze mai mari de PREMARIN. Aceste creșteri ale concentrațiilor estrogenice trebuie luate în considerare atunci când se alege terapia hormonală în perioada de după

menopauză în cazul administrării concomitente cu etoricoxib, deoarece creșterea expunerii la estrogen poate determina creșterea riscului reacțiilor adverse asociate cu TSH.

Prednison/prednisolon

În studiile privind interacțiunile medicamentoase, etoricoxib nu a prezentat efecte importante din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii prednisonului/prednisolonului.

Digoxină

Doza de etoricoxib 120 mg administrată o dată pe zi, timp de 10 zile, la voluntari sănătoși nu a modificat $ASC_{0-24ore}$ plasmatică la starea de echilibru sau eliminarea renală a digoxinei. S-a constatat creșterea C_{max} a digoxinei (cu aproximativ 33%). În general, la majoritatea pacienților această creștere nu este importantă. Cu toate acestea, pacienții cu risc crescut de toxicitate digitalică trebuie monitorizați din acest punct de vedere atunci când se administrează concomitent etoricoxib și digoxină.

Efectele etoricoxibului asupra medicamentelor metabolizate de sulfotransferaze

Etoricoxib este un inhibitor al activității sulfotransferazelor umane, în mod special al SULT1E1 și s-a demonstrat că duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale etinilestradiolului. Deși cunoștințele referitoare la efectele numeroaselor sulfotransferaze sunt în prezent limitate, iar consecințele clinice pentru numeroase medicamente sunt încă în studiu, se recomandă prudență atunci când etoricoxib se administrează concomitent cu alte medicamente metabolizate în principal de sulfotransferaze umane (de exemplu, salbutamol administrat oral și minoxidil).

Efectul etoricoxibului asupra medicamentelor metabolizate de izoenzimele CYP

Pe baza studiilor *in vitro*, nu este de așteptat ca etoricoxib să inhibe izoenzimele citocromului P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A4. Într-un studiu la subiecți sănătoși, administrarea zilnică a dozei de etoricoxib 120 mg nu a influențat activitatea CYP3A4 la nivel hepatic așa cum a fost confirmat de testul respirator cu eritromicină.

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii etoricoxibului

Calea principală de metabolizare a etoricoxibului este dependentă de izoenzimele CYP. CYP3A4 pare să contribuie la metabolizarea etoricoxibului *in vivo*. Studiile *in vitro* au arătat că CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 și CYP2C19 pot, de asemenea, cataliza calea metabolică principală, însă rolul lor cantitativ nu a fost studiat *in vivo*.

Ketoconazol

Ketoconazolul, un inhibitor puternic al CYP3A4, administrat în doză de 400 mg o dată pe zi timp de 11 zile la voluntari sănătoși nu a prezentat niciun efect clinic important asupra farmacocineticii etoricoxibului administrat în doză unică de 60 mg (creștere cu 43% a ASC).

Voriconazol și miconazol

Administrarea concomitentă de etoricoxib, fie cu voriconazol administrat pe cale orală, fie cu miconazol gel oral administrat local, poate determina o ușoară creștere a expunerii la etoricoxib, dar pe baza datelor publicate aceasta nu este considerată a fi clinic semnificativă.

Rifampicină

Administrarea concomitentă de etoricoxib cu rifampicină, un inductor puternic al enzimelor CYP, a dus la scăderea cu 65% a concentrațiilor plasmatice de etoricoxib. Această interacțiune poate duce la recurența simptomelor atunci când etoricoxib se administrează concomitent cu rifampicină. Cu toate că această informație ar putea sugera creșterea dozei, utilizarea unor doze de etoricoxib mai mari decât cele stabilite pentru fiecare dintre indicații nu a fost studiată în cazul administrării concomitente cu rifampicină și, de aceea, nu este recomandată (vezi pct. 4.2).

Antiacide

Antiacidele nu influențează farmacocinetica etoricoxibului în mod relevant clinic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la tratamentul cu etoricoxib în timpul sarcinii. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om în ceea ce privește sarcina nu este cunoscut. Etoricoxib, similar altor medicamente care inhibă sinteza prostaglandinelor, poate determina atonie uterină și închidere prematură a canalului arterial în timpul ultimului trimestru de sarcină. Etoricoxibul este contraindicat în sarcină (vezi pct. 4.3). Dacă o femeie rămâne gravidă în timpul tratamentului cu etoricoxib, acesta trebuie întrerupt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă etoricoxib se excretă în laptele uman. Etoricoxibul este excretat în laptele femelelor de șobolan. Femeile tratate cu etoricoxib nu trebuie să alăpteze (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Fertilitatea

Administrarea etoricoxibului, la fel ca a altor medicamente cunoscute ca inhibitori ai COX-2, nu este recomandată la femeile care încearcă să rămână gravide.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții care prezintă amețeli, vertij sau somnolență în timpul tratamentului cu etoricoxib nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

În studiile clinice, etoricoxibul a fost evaluat cu privire la siguranță la 9295 subiecți, incluzând 6757 pacienți cu BA, PR, dureri lombare cronice sau spondilită anchilozantă (aproximativ 600 pacienți cu BA sau PR au fost tratați timp de un an sau mai mult).

În studiile clinice, profilul reacțiilor adverse a fost similar la pacienții cu BA sau PR tratați cu etoricoxib timp de un an sau mai mult.

Într-un studiu clinic pentru indicația de artrită gutoasă acută, pacienții au fost tratați cu doza de etoricoxib 120 mg o dată pe zi, timp de opt zile. În acest studiu, profilul reacțiilor adverse a fost în general similar celui raportat în studiile asociate pentru BA, PR și dureri lombare cronice.

Într-un program de urmărire a profilului de siguranță cardiovasculară, cu date colectate din trei studii clinice controlate cu comparator activ, 17412 pacienți cu BA sau PR au fost tratați cu etoricoxib (60 mg sau 90 mg) pe o durată medie de aproximativ 18 luni. Datele privind siguranța și detaliile acestui program sunt prezentate la pct. 5.1.

În studiile clinice efectuate la 614 pacienți tratați cu etoricoxib (90 mg sau 120 mg) pentru durerile acute apărute după intervenții chirurgicale dentare, profilul reacțiilor adverse apărute a fost în general similar celor raportate în studiile clinice combinate efectuate pentru BA, PR și durerile lombare cronice.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice cu o incidență mai mare decât la placebo, la pacienți cu BA, PR, dureri lombare cronice sau spondilită anchilozantă, tratați cu doze de etoricoxib de 30 mg, 60 mg sau 90 mg până la doza recomandată, timp de până la 12 săptămâni; în studiile Programului MEDAL timp de până la 3½ ani; în studiile clinice de scurtă durată efectuate pentru durerea acută timp de până la 7 zile; sau în experiența de după punerea pe piață (vezi tabelul 1):

Tabelul 1:

Clasificarea pe aparate,	Reacții adverse	Categoria de frecvență*
--------------------------	-----------------	-------------------------

sisteme și organe		
<i>Infecții și infestări</i>	osteită alveolară	Frecvente
	gastroenterită, infecții ale căilor respiratorii superioare, infecții ale tractului urinar	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	anemie (asociată în primul rând cu sângerare gastro-intestinală), leucopenie, trombocitopenie	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	hipersensibilitate [‡] ^β	Mai puțin frecvente
	angioedem/reacții anafilactice/anafilactoide inclusiv șoc [‡]	Rare
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	edeme retenție lichidiană	Frecvente
	creștere sau scădere a apetitului alimentar, creștere în greutate	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări psihice</i>	anxietate, depresie, scădere a performanțelor intelectuale, halucinații [‡]	Mai puțin frecvente
	confuzie [‡] , agitație [‡]	Rare
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	amețeli, cefalee	Frecvente
	disgeuzie, insomnie, parestezii/hiperestezie, somnolență	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări oculare</i>	vedere încețoșată, conjunctivită	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	tinitus, vertij	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări cardiace</i>	palpitații, aritmie [‡]	Frecvente
	fibrilație atrială, tahicardie [‡] , insuficiență cardiacă congestivă, modificări nespecifice ale ECG, angină pectorală [‡] , infarct miocardic [§]	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări vasculare</i>	hipertensiune arterială	Frecvente
	hiperemie cutanată tranzitorie, accident vascular cerebral [§] , accident vascular cerebral ischemic tranzitor, pusee hipertensive [‡] , vasculită [‡]	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	bronhospasm [‡]	Frecvente
	tuse, dispnee, epistaxis	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	dureri abdominale	Foarte frecvente
	constipație, flatulență, gastrită, pirozis/reflux acid, diaree,	Frecvente

	dispepsie/disconfort epigastric, greață, vărsături, esofagită, ulcere bucale	
	distensie abdominală, tulburări ale peristaltismului intestinal, xerostomie, ulcer gastroduodenal, ulcere peptice inclusiv perforație și sângerare gastro-intestinală, sindrom de colon iritabil, pancreatită [‡]	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	creșteri ale valorilor serice ale ALT, creșteri ale valorilor serice ale AST	Frecvente
	hepatită [‡]	Rare
	insuficiență hepatică [‡] , icter [‡]	Rare [†]
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	echimoze	Frecvente
	edem facial, prurit, erupție cutanată tranzitorie, eritem [‡] , urticarie [‡]	Mai puțin frecvente
	sindrom Stevens-Johnson [‡] , necroliză epidermică toxică [‡] , erupție cutanată medicamentoasă [‡]	Rare [†]
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	crampe/spasme musculare, durere/rigiditate musculo-scheletică	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	proteinurie, creștere a valorilor creatininemiei, disfuncție renală inclusiv insuficiență renală [‡] (vezi punctul 4.4)	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	astenie/fatigabilitate, boală asemănătoare gripei	Frecvente
	dureri toracice	Mai puțin frecvente
<i>Investigații diagnostice</i>	creștere a uremiei, creștere a valorilor concentrațiilor plasmatiche ale creatinfosfokinazei, hiperkaliemie, creștere a valorilor concentrațiilor plasmatiche ale acidului uric	Mai puțin frecvente
	Scădere a natremiei	Rare

*Categoría de frecvență: definită pentru orice termen de reacție adversă în funcție de incidența raportată în baza de date de studii clinice: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), Foarte rare ($< 1/10000$).

[‡] Această reacție adversă a fost identificată după punerea pe piață. Frecvența raportată a fost estimată pe baza celei mai mari frecvențe observate în datele extrase din studiile clinice, în funcție de indicația și doza aprobată.

[†] Categoriya de frecvență "Rare" a fost definită conform ghidului Rezumatului Caracteristicilor Produsului (RCP) (rev. 2, Sept 2009) pe baza limitei superioare a intervalului de încredere 95% pentru 0 evenimente atribuite numărului de subiecți tratați cu etoricoxib, din analiza datelor extrase din studiul clinic de fază III pentru doză și indicație (n=15470).

^B Hipersensibilitatea include termenii "alergie", "alergie medicamentoasă", "hipersensibilitate la medicament", "hipersensibilitate", "alte tipuri de hipersensibilitate nespecificate anterior", "reacție de hipersensibilitate" și "alergie nespecifică".

[§]Pe baza analizelor studiilor clinice de lungă durată, controlate cu placebo și substanță activă, inhibitorii selectivi de COX-2 au fost asociați cu un risc crescut de evenimente trombotice arteriale grave, inclusiv infarct miocardic și accident vascular cerebral ischemic. Creșterea riscului total pentru astfel de evenimente este puțin probabil să depășească 1% per an (mai puțin frecvente), pe baza datelor existente.

Următoarele reacții adverse grave au fost raportate în legătură cu administrarea de AINS și nu pot fi excluse pentru etoricoxib: nefrotoxicitate, inclusiv nefrită interstițială și sindrom nefrotic.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

În studiile clinice, administrarea de doze unice de etoricoxib de până la 500 mg și de doze repetate de până la 150 mg pe zi timp de 21 zile, nu a determinat efecte toxice semnificative. Au fost raportate cazuri de supradozaj acut cu etoricoxib, cu toate că în majoritatea cazurilor nu au fost raportate reacții adverse. Cele mai frecvent observate reacții adverse au fost concordante cu profilul de siguranță pentru etoricoxib (de exemplu, evenimente gastro-intestinale, evenimente cardio-renale).

În caz de supradozaj se vor aplica măsurile obișnuite de susținere, de exemplu, îndepărtarea conținutului neabsorbit din tractul gastro-intestinal, instituirea monitorizării clinice și, dacă este necesar, tratament de susținere a funcțiilor vitale.

Etoricoxib nu se elimină prin hemodializă; nu se cunoaște dacă etoricoxib se elimină prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene, coxibi, codul ATC: M01AH05

Mecanism de acțiune

La dozele terapeutice folosite în practica clinică, etoricoxib este un inhibitor selectiv al ciclooxigenazei 2 (COX-2), administrat pe cale orală.

Pe parcursul studiilor de farmacologie clinică, la doze de până la 150 mg zilnic, etoricoxib a determinat inhibarea dependentă de doză a COX-2, fără inhibarea COX-1. Etoricoxib nu a inhibat sinteza gastrică a prostaglandinelor și nu a avut efect asupra funcției plachetare.

Ciclooxigenaza este responsabilă de producerea de prostaglandine. Au fost identificate două izoforme, COX-1 și COX-2. COX-2 este izoforma enzimei dovedită a fi indusă de stimuli proinflamatori și este considerată ca fiind, în primul rând, responsabilă de sinteza de mediatori prostanoizi ai durerii, inflamației și febrei. De asemenea, COX-2 este implicată în ovulație, implantare și închiderea ductului arterial, în reglarea funcției renale și a funcțiilor sistemului nervos central (inducerea febrei, percepția durerii și funcția cognitivă). De asemenea, aceasta ar putea să joace un rol în vindecarea ulcerului. COX-2 a fost pusă în evidență în țesutul care înconjură ulcerele gastrice la om, dar nu a fost dovedită relevanța în ceea ce privește vindecarea acestora.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitate

La pacienții cu boală artrozică (BA), administrarea dozei de etoricoxib 60 mg o dată pe zi a dus la ameliorarea semnificativă a durerii și a aprecierii de către pacient a evoluției bolii. Aceste efecte favorabile au fost observate deja din a doua zi de tratament și s-au menținut o perioadă de până la 52 săptămâni. Studiile efectuate cu doze de etoricoxib 30 mg administrată o dată pe zi au demonstrat eficacitate superioară, comparativ cu placebo, pe durata a 12 săptămâni de tratament (utilizând evaluări similare cu cele ale studiilor de mai sus). Într-un studiu cu doze variabile, administrarea dozei de etoricoxib 60 mg, comparativ cu doza de 30 mg, a demonstrat o îmbunătățire semnificativ mai mare a tuturor celor 3 criterii de evaluare finale principale, pe durata a 6 săptămâni de tratament. Doza de 30 mg nu a fost studiată în boala artrozică a mâinilor.

La pacienții cu poliartrită reumatoidă (PR), administrarea dozelor de etoricoxib 60 mg și 90 mg o dată pe zi au dus la ameliorarea semnificativă a durerii, inflamației și mobilității. În cadrul studiilor care au evaluat dozele de 60 mg și 90 mg aceste efecte favorabile s-au menținut pe durata de 12 săptămâni de tratament. Într-un studiu care a evaluat doza de 60 mg comparativ cu 90 mg, etoricoxib 60 mg o dată pe zi și 90 mg o dată pe zi, au fost ambele mai eficiente decât placebo. Doza de 90 mg a fost superioară dozei de 60 mg pentru Evaluarea Globală a Durerii Pacientului (Scala analogă vizuală 0-100 mm), având o îmbunătățire medie de -2,71 mm (95% ÎI: -4,98mm, -0,45 mm).

La pacienții care prezentau pusee acute de artrită gutoasă, administrarea dozei de etoricoxib 120 mg o dată pe zi, pe o perioadă de opt zile, a dus la ameliorarea durerilor articulare cu intensitate moderată până la extremă și a inflamației, comparativ cu administrarea dozei de indometacin 50 mg de trei ori pe zi. Ameliorarea durerii a fost observată la doar patru ore de la inițierea tratamentului.

La pacienți cu spondilită anchilozantă, administrarea dozei de etoricoxib 90 mg o dată pe zi a determinat ameliorări semnificative ale durerii de la nivelul coloanei vertebrale, inflamației, rigidității și funcționalității. Beneficiul clinic al administrării de etoricoxib a fost observat deja din a doua zi de tratament și s-a menținut pe întreaga perioadă de tratament de 52 săptămâni. Într-un al doilea studiu de evaluare a dozei de 60 mg în comparație cu doza de 90 mg, etoricoxib 60 mg pe zi și 90 mg pe zi au demonstrat eficacitate similară în comparație cu naproxen 1000 mg pe zi. La cei cu răspuns inadecvat la doza de 60 mg pe zi administrată 6 săptămâni, creșterea dozelor la 90 mg pe zi a îmbunătățit intensitatea durerii la nivelul coloanei vertebrale (scala analogă vizuală 0-100 mm) în comparație cu continuarea cu doza de 60 mg pe zi, cu o medie a îmbunătățirii de -2,70 mm (95% ÎI: -4,88, -0,52 mm).

Într-un studiu clinic care a evaluat durerile dentare apărute după intervenții chirurgicale, doza de etoricoxib 90 mg a fost administrată o dată pe zi, timp de până la 3 zile. Într-un subgrup al pacienților cu durere inițială moderată, administrarea dozei de etoricoxib 90 mg a demonstrat un efect analgezic similar cu cel al dozei de ibuprofen 600 mg (16,11 comparativ cu 16,39; $p=0,722$), și mai mare decât cel obținut în cazul administrării combinației paracetamol 600 mg/codeină 60 mg (11,00; $p<0,001$) și placebo (6,84; $p<0,001$) măsurat ca ameliorare totală a durerii după primele 6 ore (TOPAR6). Procentul pacienților care au raportat utilizarea medicației de urgență în primele 24 ore de tratament a fost de 40,8% în grupul de tratament cu doza de etoricoxib 90 mg, de 25,5% în grupul de tratament cu doza de ibuprofen 600 mg cu administrare la interval de 6 ore și de 46,7% în grupul de tratament cu

asocierea paracetamol/codeină 600 mg/60 mg, cu administrare la interval de 6 ore, comparativ cu 76,2% în grupul la care s-a administrat placebo. În acest studiu, timpul median de debut al acțiunii (perceput ca ameliorare a durerii) pentru etoricoxib 90 mg a fost de 28 minute de la administrarea dozei.

Siguranță

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

Programul MEDAL a fost un program cu protocol prospectiv, de urmărire a profilului de siguranță cardiovasculară (CV), cu date colectate din trei studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate cu comparator activ, studiile clinice MEDAL, EDGE II și EDGE.

Studiul clinic MEDAL a fost un studiu cu criteriul final de evaluare bazat pe evenimentele CV, efectuat la 17804 pacienți cu BA și 5700 pacienți cu PR tratați cu dozele de etoricoxib 60 mg (BA) sau 90 mg (BA sau PR) sau cu doza de diclofenac 150 mg zilnic, pe o perioadă medie de 20,3 luni (maximum 42,3 luni, mediana 21,3 luni). În acest studiu clinic au fost înregistrate doar reacțiile adverse grave și întreruperile tratamentului determinate de orice reacție adversă.

Studiile clinice EDGE și EDGE II au comparat tolerabilitatea gastro-intestinală a etoricoxibului comparativ cu cea a diclofenacului. Studiul clinic EDGE a inclus 7111 pacienți cu BA, tratați cu o doză de 90 mg etoricoxib zilnic (de 1,5 ori doza recomandată în BA) sau doza de diclofenac 150 mg zilnic, pe o perioadă medie de 9,1 luni (maximum 16,6 luni, mediana 11,4 luni). Studiul clinic EDGE II a inclus 4086 pacienți cu PR tratați cu doza de etoricoxib 90 mg zilnic sau cu doza de diclofenac 150 mg zilnic, pe o perioadă medie de 19,2 luni (maximum 33,1 luni, mediana 24 luni).

În Programul MEDAL de colectare a datelor au fost tratați 34701 pacienți cu BA sau PR pe o durată medie de 17,9 luni (maximum 42,3 luni, mediana 16,3 luni), aproximativ 12800 pacienți urmând tratament mai mult de 24 luni. Pacienții înrolați în program au avut la momentul includerii o gamă largă de factori de risc cardiovasculari și gastro-intestinali. Au fost excluși pacienții cu un istoric recent de infarct miocardic, grefare bypass de arteră coronariană sau intervenție coronariană percutanată în timpul celor 6 luni precedând înrolarea. În studii a fost permisă utilizarea medicamentelor gastroprotectoare și a dozelor mici de acid acetyl salicilic.

Siguranța generală:

Nu a fost observată nicio diferență semnificativă între etoricoxib și diclofenac în ceea ce privește frecvența evenimentelor cardiovasculare de tip trombotic. Evenimentele adverse cardio-renale au fost observate mai frecvent în cazul administrării de etoricoxib, comparativ cu utilizarea de diclofenac, iar acest efect a fost dependent de doză (vezi mai jos rezultate specifice). Evenimentele adverse gastro-intestinale și hepatice au fost observate semnificativ mai frecvent în cazul administrării de diclofenac, comparativ cu utilizarea de etoricoxib. Incidența reacțiilor adverse în EDGE și EDGE II și a reacțiilor adverse considerate grave sau având ca rezultat întreruperea tratamentului în studiul clinic MEDAL a fost mai mare în cazul administrării de etoricoxib, comparativ cu utilizarea de diclofenac.

Rezultate privind siguranța la nivel cardiovascular:

Frecvența evenimentelor adverse cardiovasculare de tip trombotic grave confirmate (constând în evenimente cardiace, cerebrovasculare și vasculare periferice) a fost comparabilă între etoricoxib și diclofenac, iar datele sunt sumarizate în tabelul de mai jos. În toate subgrupurile analizate, incluzând toate categoriile de pacienți din intervalul de risc cardiovascular inițial, nu a fost observată nicio diferență semnificativă statistic între etoricoxib și diclofenac în ceea ce privește frecvența evenimentelor de tip trombotic. Analizate separat, riscurile relative pentru evenimentele adverse cardiovasculare de tip trombotic grave confirmate au fost similare în cazul administrării dozelor de etoricoxib 60 mg sau 90 mg, comparativ cu utilizarea de diclofenac 150 mg.

Tabelul 2: Incidențele evenimentelor CV de tip trombotic confirmate (Programul MEDAL de colectare a datelor)

	Etoricoxib (N=16819) 25836 pacient-an	Diclofenac (N=16483) 24766 pacient-an	Comparație între tratamente

	Rată† (ÎÎ 95%)	Rată† (ÎÎ 95%)	Risc relativ (ÎÎ 95%)
Evenimente adverse cardiovasculare de tip trombotic grave confirmate			
Per-protocol	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)
Intenție de tratament	1,25 (1,14; 1,36)	1,19 (1,08; 1,30)	1,05 (0,93; 1,19)
Evenimente cardiace confirmate			
Per-protocol	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)
Intenție de tratament	0,69 (0,61; 0,78)	0,70 (0,62; 0,79)	0,99 (0,84; 1,17)
Evenimente cerebrovasculare confirmate			
Per-protocol	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
Intenție de tratament	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
Evenimente vasculare periferice confirmate			
Per-protocol	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)
Intenție de tratament	0,24 (0,20; 0,30)	0,23 (0,18; 0,28)	1,08 (0,81; 1,44)
†Evenimente la 100 pacient-an; ÎÎ=interval de încredere N=număr total de pacienți incluși în populația per-protocol Per-protocol: toate evenimentele apărute la medicația din studiu sau timp de 14 zile de la întreruperea tratamentului (au fost excluși: pacienții care au utilizat <75% din medicația din studiu sau au utilizat AINS diferite de medicația de studiu >10% din timp). Intenție de tratament: toate evenimentele confirmate până la terminarea studiului clinic (au fost incluși pacienții potențial expuși la intervenții din afara studiului, după întreruperea medicației din studiu). Numărul total de pacienți randomizați, n=17412 în grupul de tratament cu etoricoxib și 17289 în grupul de tratament cu diclofenac.			

Mortalitatea CV, ca și mortalitatea generală, a fost similară între grupurile de tratament cu etoricoxib și diclofenac.

Evenimente cardio-renale:

Aproximativ 50% dintre pacienții înrolați în studiul clinic MEDAL au avut un istoric de hipertensiune arterială la includerea în studiu. În studiul clinic, incidența întreruperilor de tratament determinate de reacțiile adverse legate de hipertensiunea arterială a fost semnificativ statistic mai mare pentru în grupul de tratament cu etoricoxib decât în grupul de tratament cu diclofenac. Incidența reacțiilor adverse de tip insuficiență cardiacă congestivă (întreruperi ale tratamentului și evenimente grave) a avut rate similare în cazul administrării dozei de etoricoxib 60 mg comparativ cu utilizarea dozei de diclofenac 150 mg, dar a fost mai mare în cazul administrării dozei de etoricoxib 90 mg, comparativ cu utilizarea dozei de diclofenac 150 mg (semnificativ statistic în cazul administrării dozei de etoricoxib 90 mg, comparativ cu utilizarea dozei de diclofenac 150 mg în grupul BA al studiului clinic MEDAL). Incidența evenimentelor adverse de tip insuficiență cardiacă congestivă confirmată (evenimente care au fost grave și au determinat spitalizare sau o vizită la un departament de urgență) a fost nesemnificativ mai mare în cazul administrării de etoricoxib decât în cazul utilizării dozei de diclofenac 150 mg, iar acest efect a fost dependent de doză. Incidența întreruperilor de tratament determinate de evenimentele adverse legate de apariția edemelor a fost mai mare în cazul administrării de etoricoxib decât în cazul utilizării dozei de diclofenac 150 mg, iar acest efect a fost dependent de doză (semnificativ statistic în cazul administrării dozei de etoricoxib 90 mg, dar nu și în cazul administrării dozei de etoricoxib 60 mg).

Rezultatele la nivel cardio-renal pentru EDGE și EDGE II au fost concordante cu cele descrise pentru studiul clinic MEDAL.

În cadrul studiilor clinice individuale ale Programului MEDAL, în cazul administrării dozelor de etoricoxib (60 mg sau 90 mg), incidența absolută a întreruperilor tratamentului în oricare grup de tratament a fost de până la 2,6% pentru hipertensiune arterială, până la 1,9% pentru edeme și până la 1,1% pentru insuficiență cardiacă congestivă, cu incidențe mai mari ale întreruperilor de tratament observate în cazul administrării dozei de 90 mg decât în cazul administrării dozei de etoricoxib 60 mg.

Rezultatele Programului MEDAL privind tolerabilitatea gastro-intestinală:

O incidență semnificativ mai mică a întreruperilor de tratament din cauza oricărui eveniment advers clinic GI (de exemplu dispepsie, durere abdominală, ulcer) a fost observată în grupul de tratament cu etoricoxib, comparativ cu grupul de tratament cu diclofenac, în cadrul fiecăruia dintre cele trei studii clinice componente ale Programului MEDAL. Incidențele întreruperilor tratamentului din cauza evenimentelor adverse clinice GI, la o sută pacient-an, pe întreaga perioadă a studiului clinic, au fost următoarele: 3,23 pentru etoricoxib și 4,96 pentru diclofenac în studiul clinic MEDAL; 9,12 pentru etoricoxib și 12,28 pentru diclofenac în studiul clinic EDGE; și 3,71 pentru etoricoxib și 4,81 pentru diclofenac în studiul clinic EDGE II.

Rezultatele Programului MEDAL privind siguranța gastro-intestinală:

Evenimentele totale la nivelul tractului GI superior au fost definite ca perforații, ulcerații și sângerări. Subgrupul evenimentelor totale la nivelul tractului GI superior considerate complicate a inclus perforații, obstrucții și sângerări complicate; subgrupul evenimentelor la nivelul tractului GI superior considerate necomplicate a inclus sângerări necomplicate și ulcerații necomplicate. O incidență semnificativ mai mică a evenimentelor totale la nivelul tractului GI superior a fost observată în grupul de tratament cu etoricoxib, comparativ cu grupul de tratament cu diclofenac. Nu a fost observată nicio diferență semnificativă între etoricoxib și diclofenac în ceea ce privește incidența evenimentelor complicate. Nu a fost observată nicio diferență semnificativă între etoricoxib și diclofenac pentru subgrupul evenimentelor hemoragice la nivelul tractului GI superior (combinat, complicate și necomplicate). Beneficiul la nivelul tractului GI superior pentru etoricoxib, comparativ cu diclofenac, nu a fost semnificativ statistic la pacienții ce utilizau concomitent acid acetilsalicilic în doză mică (aproximativ 33% dintre pacienți).

Incidențele la o sută pacient-an pentru evenimentele clinice la nivelul tractului GI superior confirmate, complicate și necomplicate (perforații, ulcerații și sângerări) au fost de 0,67 (Î 95% 0,57, 0,77) în grupul de tratament cu etoricoxib și de 0,97 (Î 95% 0,85, 1,10) în grupul de tratament cu diclofenac, cu un risc relativ de 0,69 (Î 95% 0,57, 0,83).

A fost evaluată incidența pentru evenimentele la nivelul tractului GI superior confirmate la pacienți vârstnici, iar cea mai mare reducere a fost observată la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani (1,35 [Î 95% 0,94, 1,87] comparativ cu 2,78 [Î 95% 2,14, 3,56] evenimente la o sută pacient-an pentru etoricoxib și, respectiv, diclofenac). Incidențele evenimentelor clinice la nivelul tractului GI inferior confirmate (perforație intestinală mică sau mare, obstrucție sau hemoragie) nu au fost semnificativ diferite între etoricoxib și diclofenac.

Rezultate Programului MEDAL privind siguranța la nivel hepatic:

Comparativ cu diclofenacul, etoricoxibul s-a asociat cu o incidență semnificativ statistic mai mică a întreruperilor tratamentului din cauza reacțiilor adverse la nivel hepatic. În Programul MEDAL de colectare a datelor 0,3% dintre pacienții din grupul de tratament cu etoricoxib și 2,7 % dintre pacienții din grupul de tratament cu diclofenac au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse la nivel hepatic. Incidența la o sută pacient-an a fost de 0,22 pentru etoricoxib și de 1,84 pentru diclofenac (valoarea p a fost $<0,001$ pentru etoricoxib, comparativ cu diclofenac). Cu toate acestea, cele mai multe reacții adverse hepatice din cadrul Programului MEDAL nu au fost grave.

Date suplimentare de siguranță privind evenimentele cardiovasculare de tip trombotic:

În studii clinice, excluzând studiile clinice ale Programului MEDAL, aproximativ 3100 pacienți au fost tratați cu doze de etoricoxib ≥ 60 mg zilnic, timp de 12 săptămâni sau mai mult. Nu s-a observat nicio diferență sesizabilă în ceea ce privește incidența evenimentelor grave cardiovasculare de tip trombotic confirmate între pacienții la care s-au administrat doze de etoricoxib ≥ 60 mg, placebo, sau

AINS, exclusiv naproxen. Cu toate acestea, incidența acestor evenimente a fost mai mare la pacienții tratați cu etoricoxib, comparativ cu cei tratați cu naproxen 500 mg de două ori pe zi. Diferența de activitate antiplachetară între unii AINS inhibitori de COX-1 și inhibitorii selectivi de COX-2 poate fi semnificativă clinic la pacienții cu risc de evenimente tromboembolice. Inhibitorii selectivi de COX-2 reduc formarea sistemică de prostaciclina (ca urmare, posibil și cea endotelială) fără afectarea tromboxanului plachetar. Nu a fost stabilită relevanța clinică a acestor observații.

Date suplimentare privind siguranța la nivel gastro-intestinal

În două studii de evaluare endoscopică, dublu orb, cu durata de 12 săptămâni, incidența cumulată a ulcerărilor gastroduodenale a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu doza de etoricoxib 120 mg o dată pe zi decât la pacienții tratați fie cu naproxen 500 mg de două ori pe zi, fie cu ibuprofen 800 mg de trei ori pe zi. În comparație cu placebo, etoricoxib a prezentat o incidență mai mare a ulcerărilor.

Studiu clinic la vârstnici asupra funcției renale

Un studiu randomizat, dublu orb, cu control placebo, cu grupuri paralele, a urmărit efectele a 15 zile de tratament cu etoricoxib (90 mg), celecoxib (200 mg de două ori pe zi), naproxen (500 mg de două ori pe zi) și administrarea de placebo în ceea ce privește excreția urinară de sodiu, tensiunea arterială și alți parametri ai funcției renale la subiecți cu vârsta cuprinsă între 60 și 85 ani care urmau o dietă cu 200 mEq sodiu pe zi. Etoricoxib, celecoxib și naproxen au avut efecte similare privind excreția urinară de sodiu pe durata celor 2 săptămâni de tratament. Toate substanțele active comparate au arătat o creștere relativă față de placebo în ceea ce privește tensiunea arterială sistolică; cu toate acestea, la compararea cu celecoxib și naproxen, etoricoxib s-a asociat cu o creștere semnificativă statistic a acesteia în ziua a 14-a (modificarea medie față de valorile inițiale ale tensiunii arteriale sistolice: etoricoxib 7,7 mmHg, celecoxib 2,4 mmHg, naproxen 3,6 mmHg).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, etoricoxibul este bine absorbit. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 100%. După administrarea unei doze de 120 mg o dată pe zi, la starea de echilibru, concentrația plasmatică maximă (media geometrică a C_{max} =3,6 μg/ml) a fost atinsă după aproximativ 1 oră (T_{max}), în cazul administrării la adulți în condiții de repaus alimentar. Media geometrică a ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp ($ASC_{0-24ore}$) a fost de 37,8 μg•ore/ml. Farmacocinetica etoricoxibului este liniară pentru tot intervalul dozelor clinice. Administrarea împreună cu alimente (un prânz bogat în lipide) a unei doze de 120 mg nu a avut efect asupra gradului absorbției etoricoxibului. Viteza absorbției a fost modificată, ducând la scăderea cu 36% a C_{max} și la creșterea cu 2 ore a T_{max} . Aceste date nu sunt considerate semnificative clinic. În studiile clinice, etoricoxibul a fost administrat indiferent de momentul alimentației.

Distribuție

La om, etoricoxibul la concentrații plasmatică cuprinse între 0,05 și 5 μg/ml, se leagă în proporție de aproximativ 92% de proteinele plasmatică. La starea de echilibru, volumul aparent de distribuție la om (V_{dse}) a fost de aproximativ 120 l.

La șobolan și iepure etoricoxibul traversează bariera fetoplacentară, iar la șobolan traversează și bariera hematoencefalică.

Metabolizare

Etoricoxibul se metabolizează în proporție mare, <1% dintr-o doză regăsindu-se în urină sub formă netransformată. Călea metabolică principală pentru formarea 6'-hidroximetil derivatului este catalizată de enzimele CYP. *In vivo*, la metabolizarea etoricoxibului pare să participe CYP3A4. Studiile *in vitro* demonstrează că CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 și CYP2C19 pot, de asemenea, cataliza călea metabolică principală, dar rolul lor cantitativ nu a fost studiat *in vivo*.

La om au fost identificați cinci metaboliți. Metabolitul principal este acidul 6'-carboxilic derivat al etoricoxibului, format din oxidarea ulterioară a derivatului 6'-hidroximetilic. Acești metaboliți

principali fie nu prezintă activitate cuantificabilă, fie sunt inhibitori slabi ai COX-2. Niciunul dintre acești metaboliți nu inhibă COX-1.

Eliminare

Consecutiv administrării intravenoase la subiecți sănătoși a unei doze unice de etoricoxib de 25 mg marcată radioactiv, 70% din radioactivitate a fost regăsită în urină și 20% în materiile fecale, preponderent sub formă de metaboliți. Mai puțin de 2% a fost regăsită sub formă de medicament nemodificat.

Eliminarea etoricoxibului se face aproape exclusiv prin metabolizare, urmată de excreție renală. Concentrațiile plasmatiche la starea de echilibru ale etoricoxibului sunt atinse în șapte zile de administrare o dată pe zi a dozei de 120 mg, cu o rată de acumulare de aproximativ 2, corespunzător unui timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 22 ore. Clearance-ul plasmatic după administrarea intravenoasă a unei doze de 25 mg este de aproximativ 50 ml/min.

Caracteristici la pacienți

Pacienți vârstnici: farmacocinetica la vârstnici (65 ani sau peste) este similară celei de la tineri.

Sex: farmacocinetica etoricoxibului este similară la femei și bărbați.

Insuficiență hepatică: pacienții cu disfuncție hepatică ușoară (scor 5-6 conform clasificării Child-Pugh) la care s-a administrat doza de etoricoxib 60 mg o dată pe zi au prezentat o ASC medie cu aproximativ 16% mai mare în comparație cu subiecții sănătoși la care s-a administrat același tratament. Pacienții cu disfuncție hepatică moderată (scor 7-9 conform clasificării Child-Pugh) la care s-a administrat doza de etoricoxib 60 mg **la interval de 2 zile** au prezentat o ASC medie similară cu subiecții sănătoși la care s-a administrat doza de etoricoxib 60 mg o dată pe zi; administrarea dozei de etoricoxib 30 mg o dată pe zi nu a fost studiată la acest grup de pacienți. Nu sunt disponibile date clinice sau farmacocinetice referitoare la pacienți cu disfuncție hepatică severă (scor ≥ 10 conform clasificării Child-Pugh) (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Insuficiență renală: farmacocinetica unei doze unice de etoricoxib de 120 mg la pacienți cu insuficiență renală medie până la severă și la pacienți cu boală renală în stadiul terminal hemodializați nu a fost semnificativ diferită față de cea a subiecților sănătoși. Hemodializa are o contribuție neglijabilă la eliminare (clearance-ul în cazul dializei de aproximativ 50 ml/min) (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți: la copii (<12 ani) nu a fost studiată farmacocinetica etoricoxibului.

Într-un studiu de farmacocinetică (n=16) la adolescenți (cu vârsta între 12 și 17 ani) farmacocinetica la cei cu greutate corporală între 40 și 60 kg la care s-a administrat doza de etoricoxib 60 mg o dată pe zi și la cei >60 kg la care s-a administrat doza de etoricoxib 90 mg o dată pe zi a fost similară cu cea observată la adulții cărora li s-a administrat doza de etoricoxib 90 mg o dată pe zi. Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării etoricoxibului la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile preclinice etoricoxib nu a dovedit potențial genotoxic.

La șoarece, etoricoxib nu a fost carcinogen. La șobolan au apărut adenoame foliculare hepatocelulare și tiroidiene la doze de peste 2 ori mai mari decât doza zilnică la om [90 mg], pe baza expunerii sistemice la doza zilnică timp de aproximativ doi ani. Adenoamele cu celule foliculare hepatocelulare și tiroidiene observate la șobolan sunt considerate a fi consecința unui mecanism specific șobolanului, legat de efectul inductor asupra enzimelor hepatice CYP. La om, nu s-a demonstrat că etoricoxib ar avea efect inductor asupra enzimei hepatice CYP3A.

La șobolan, toxicitatea gastro-intestinală a etoricoxibului a crescut cu doza și timpul de expunere. În studiul de toxicitate cu durata de 14 săptămâni, etoricoxib a determinat ulcere gastro-intestinale la expuneri mai mari decât cele observate la om la doze terapeutice. În săptămânile 53 și 106 ale studiului de toxicitate, ulcerile gastro-intestinale au fost, de asemenea, observate la expuneri

comparabile cu cele observate la om la doze terapeutice. La câine s-a observat apariția unor modificări renale și gastro-intestinale la expuneri mari.

Etoricoxib nu a fost teratogen în studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan în cadrul cărora s-a administrat o doză de 15 mg/kg și zi (aceasta reprezentând aproximativ de 1,5 ori doza zilnică la om [90 mg] pe baza expunerii sistemice). La iepure a fost observată o creștere dependentă de schema terapeutică a incidenței malformațiilor cardiovasculare, la valori de expunere sub cele atinse în clinică la doza zilnică recomandată (90 mg). Cu toate acestea, nu a fost observată nicio malformație fetală externă sau a scheletului legată de tratament. La șobolan și iepure s-a observat o creștere dependentă de doză a pierderilor post-nidare, la expuneri mai mari sau egale cu 1,5 ori expunerea la om (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Etoricoxibul se excretă în laptele femelelor de șobolan, atingând concentrații de aproximativ două ori mai mari decât cele plasmatic. S-a observat o scădere a greutateii puilor, consecutiv expunerii acestora la lapte de la femele la care s-a administrat etoricoxib în timpul alăptării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Hidrogenfosfat de calciu anhidru
Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Talc
Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză 5 mPa s
Hidroxiopropilceluloză
Macrogol 6000
Talc
Dioxid de titan

Comprimatul de 60 mg conține și oxid brun de fer (E172), comprimatul de 90 mg conține și oxid galben de fer (E172) și comprimatele de 120 mg conțin și oxid roșu de fer (E172).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

<Doloxib 60 mg comprimate filmate>

<Doloxib 90 mg comprimate filmate>

Cutii cu blistere laminate din OPA-Al-PVC și folie de aluminiu care conțin 7, 14, 20, 28, 50, 100 comprimate filmate.

<Doloxib 120 mg comprimate filmate>

Cutii cu blistere laminate din OPA-Al-PVC și folie de aluminiu care conțin 5, 7, 14, 20, 28, 50, 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Praga 10

Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13474/2020/01-06

13475/2020/01-06

13476/2020/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Mai 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2020