

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1 DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IMESOL 30 mg comprimate filmate.

IMESOL 60 mg comprimate filmate.

IMESOL 90 mg comprimate filmate.

IMESOL 120 mg comprimate filmate.

2 COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține etoricoxib 30 mg.

Fiecare comprimat filmat conține etoricoxib 60 mg.

Fiecare comprimat filmat conține etoricoxib 90 mg.

Fiecare comprimat filmat conține etoricoxib 120 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

IMESOL 30 mg comprimate filmate: comprimate filmate biconvexe, de culoare albastră-verzuie, cu formă de măr, marcate cu „30” pe o față și netede pe cealaltă față, cu dimensiunile 5,8 x 5,9 mm ± 7,5%.

IMESOL 60 mg comprimate filmate: comprimate filmate biconvexe, de culoare verde închis, cu formă de măr, marcate cu „60” pe o față și netede pe cealaltă față, cu dimensiunile 7,1 x 7,3 mm ± 7,5%.

IMESOL 90 mg comprimate filmate: comprimate filmate biconvexe, de culoare albă, cu formă de măr, marcate cu „90” pe o față și netede pe cealaltă față, cu dimensiunile 8,1 x 8,3 mm ± 7,5%.

IMESOL 120 mg comprimate filmate: comprimate filmate biconvexe, de culoare verde pal, cu formă de măr, marcate cu „120” pe o față și netede pe cealaltă față, cu dimensiunile 8,9 x 9,2 mm ± 7,5%.

4 DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

Imesol 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 individuale totale 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 posibilă și cea mai mică doză zilnică eficace. Necesitatea administrării medicamentului pentru ameliorarea simptomelor și răspunsul terapeutic trebuie reevaluate periodic, în special la pacienții cu artroză (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.8 și 5.1).

Artroză

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 o ameliorare insuficientă a simptomelor, creșterea dozei la 90 mg o dată pe zi poate crește eficacitatea medicamentului. Odată ce pacientul este clinic stabilizat, poate fi adecvată scăderea treptată a dozei până la o doză de 60 mg o dată pe zi. În absența unei creșteri a beneficiului terapeutic, trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice.

Spondilită anchilozantă

Doza recomandată este de 60 mg o dată pe zi. La unii pacienți cu o ameliorare insuficientă a simptomelor, creșterea dozei la 90 mg o dată pe zi poate crește eficacitatea medicamentului. Odată ce pacientul este clinic stabilizat, poate fi adecvată scăderea treptată a dozei până la o doză de 60 mg o dată pe zi. În absența unei creșteri a beneficiului terapeutic, trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice.

Afecțiuni dureroase acute

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

Artrita gutoasă acută

Doza recomandată este de 120 mg o dată pe zi. În studiile clinice privind artrita gutoasă acută, etoricoxibul 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. Unii pacienți ar putea necesita altă analgezie post-operatorie în plus față de Imesol în timpul perioadei de tratament de trei zile.

Dozele 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 artroză nu trebuie să depășească 60 mg pe zi.
- Doza pentru poliartrită reumatoidă 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 maximum 8 zile.
- Doza pentru durerile apărute în urma intervențiilor chirurgicale dentare nu trebuie să depășească 90 mg pe zi, limitată la o perioadă maximă de 3 zile de tratament.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară o ajustare a dozelor la pacienții vârstnici. Similar altor medicamente, este necesară prudență la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Indiferent de indicație, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor 5-6 în clasificarea Child-Pugh) nu trebuie administrată o doză mai mare de 60 mg o dată pe zi. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor 7-9 în clasificarea Child-Pugh), indiferent de indicație, nu trebuie administrată o doză mai mare de 30 mg o dată pe zi.

Experiența clinică este limitată mai ales la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, de aceea se recomandă prudență. Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență 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

Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu un clearance al creatininei ≥ 30 ml/min (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

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

Mod de administrare

Imesol se administrează pe cale orală și poate fi luat cu sau fără alimente. Efectul medicamentului poate avea un debut mai rapid atunci când Imesol este administrat fără alimente. Acest lucru trebuie avut în vedere atunci 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 medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori de COX-2 (ciclooxigenază 2), au prezentat bronhospasm, rinită acută, polipi nazali, angioedem, urticarie sau reacții de tip alergic.
- Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6 și 5.3).
- Insuficiență hepatică severă (albuminemie < 25 g/l sau scor Child-Pugh ≥ 10).
- 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 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 boală cardiacă ischemică, boală arterială periferică și/sau boală cerebrală vasculară.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte gastrointestinale

La pacienții tratați cu etoricoxib au apărut complicații la nivelul tractului gastrointestinal superior [perforații, ulcere sau hemoragii (PUH)], unele letale.

Se recomandă prudență în tratamentul pacienților cu risc maxim de a dezvolta complicații gastrointestinale în cazul administrării AINS; în tratamentul vârstnicilor, al pacienților care utilizează concomitent orice alt AINS sau acid acetilsalicilic sau la pacienții cu antecedente de boală gastrointestinală, cum sunt ulcerații și hemoragiile gastrointestinale.

Atunci când etoricoxib 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 gastrointestinale sau alte complicații gastrointestinale). În studiile clinice pe termen lung nu s-a

demonstrat o diferență semnificativă în profilul de siguranță la nivel gastro-intestinal între administrarea asocierii de inhibitori selectivi de COX-2 și acid acetilsalicilic și administrarea asocierii de AINS și acid acetilsalicilic (vezi pct. 5.1).

Efecte cardiovasculare

Studiile clinice indică faptul că, în comparație cu placebo și cu unele AINS, clasa de medicamente reprezentată de inhibitorii selectivi de COX-2 poate fi asociată cu risc de evenimente trombotice (în special infarct miocardic (IM) și accident vascular cerebral). Deoarece riscurile cardiovasculare ale etoricoxibului pot crește cu doza și cu durata expunerii, trebuie utilizate cea mai scurtă durată posibilă și cea mai mică doză zilnică eficace. Necesitatea administrării medicamentului pentru ameliorarea simptomelor și răspunsul terapeutic trebuie reevaluate periodic, în special la pacienții cu artroză (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, fumat) 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 deoarece nu au efect antiagregant plachetar. De aceea, tratamentul antiagregant plachetar nu trebuie întrerupt (vezi pct. 4.5 și 5.1 de mai sus).

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 cea indusă de alte AINS și alți inhibitorii 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. În cazul în care 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 alanin-amino-transferazei (ALT) și/sau aspartat-amino-transferazei (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.

Generale

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

Se impune prudență atunci când se începe tratamentul cu etoricoxib la pacienți cu deshidratare. Se recomandă rehidratarea pacienților înainte de începerea tratamentului cu etoricoxib.

În timpul urmăririi după punerea pe piață au fost raportate foarte rar reacții adverse cutanate grave, unele dintre acestea fiind letale, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, din cauza utilizării AINS și a unor inhibitori selectivi de 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 pacienții tratați cu etoricoxib au fost raportate reacții de hipersensibilitate severe (cum sunt anafilaxie și angioedem) (vezi pct. 4.8). Unii inhibitori selectivi de 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 mucoase 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 despre care se cunoaște faptul că inhibă ciclooxygenaza/sinteza prostaglandinelor, la femei care încearcă să rămână 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 status clinic stabilizat în cadrul tratamentului cronic cu warfarină, administrarea 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 câteva 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 ECA sau a unui antagonist al receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxygenaza 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 pacienți tratați cu etoricoxib concomitent cu inhibitori ai ECA sau cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Prin urmare, administrarea concomitentă trebuie efectuată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie avută în vedere monitorizarea funcției renale după începerea unui tratament concomitent și periodic după aceea.

Acid acetilsalicilic: În cadrul unui studiu la care au participat subiecți sănătoși, după atingerea stării de echilibru, doza de etoricoxib 120 mg, administrată o dată pe zi, nu a prezentat niciun efect asupra acțiunii anti-agregante plachetare a acidului acetilsalicilic (81 mg o dată pe zi). Etoricoxibul 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 frecvenței ulcerărilor gastrointestinale 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 utilizate 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 etoricoxibul 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 litemia. 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 administrării dozelor de etoricoxib 60 mg, 90 mg sau 120 mg o dată pe zi, timp de șapte zile, la pacienți tratați o dată pe săptămână cu metotrexat, în doze cuprinse între 7,5 mg și 20 mg, pentru poliartrită reumatoidă. Administrarea de etoricoxib în doze de 60 mg și 90 mg nu a prezentat niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice sau clearance-ului renal ale 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 etoricoxibul se administrează concomitent cu metotrexat, se recomandă monitorizarea corespunzătoare a toxicității legate de administrarea metotrexatului.

Contraceptive orale: Administrarea concomitentă 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 $ASC_{0-24\text{ ore}}$ 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 $ASC_{0-24\text{ ore}}$ a EE cu 50-60%. Această creștere a concentrațiilor 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 frecvenței reacțiilor adverse asociate cu contraceptive orale (de exemplu evenimente trombo-embolice venoase la femei cu risc).

Terapie de substituție hormonală (TSH): Administrarea concomitentă a dozei de etoricoxib 120 mg cu terapia de substituție hormonală care conține estrogeni conjugați (0,625 mg estrogeni conjugați), timp de 28 zile, a dus la creșterea, la starea de echilibru, a $ASC_{0-24\text{ ore}}$ medie de estronă neconjugață (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 concomitente a dozei de etoricoxib 120 mg asupra expunerii ($ASC_{0-24\text{ ore}}$) la aceste componente estrogenice ale estrogenilor conjugați au fost mai mici decât jumătatea celor observate atunci când estrogenii conjugați au fost administrați în monoterapie și doza a fost crescută de la 0,625 mg la 1,25 mg. Semnificația clinică a acestor creșteri nu este cunoscută și nu au fost studiate efectele administrării concomitente a etoricoxibului cu doze mai mari de estrogeni conjugați. Aceste creșteri ale concentrațiilor estrogenice trebuie luate în considerare atunci când se alege terapia hormonală postmenopauzală în cazul administrării concomitente cu etoricoxib, deoarece creșterea expunerii la estrogen poate determina creșterea riscului reacțiilor adverse asociate cu terapia de substituție hormonală.

Prednison/prednisolon: În studiile privind interacțiunile medicamentoase, etoricoxibul 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_{0-24} ore 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 indusă de digoxină trebuie monitorizați din acest punct de vedere, atunci când se administrează concomitent etoricoxib și digoxină.

Efectele etoricoxibului asupra medicamentelor metabolizate de sulfotransferaze

Etoricoxibul este un inhibitor al activității sulfotransferazelor umane, în mod special al SULT1E1 și s-a demonstrat că duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale etinilestradiolului. Întrucât 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 etoricoxibul se administrează concomitent cu alte medicamente metabolizate în principal de sulfotransferazele 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. În cadrul unui studiu la care au participat 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, ambii inhibitori puternici ai CYP3A4, a provocat o ușoară creștere a expunerii la etoricoxib, dar aceasta nu este considerată a fi semnificativă din punct de vedere clinic, pe baza datelor publicate.

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 etoricoxibul 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 indicație 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. Etoricoxibul, 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 timpul sarcinii (vezi

pct. 4.3). Dacă o femeie rămâne gravidă în timpul tratamentului cu etoricoxib, tratamentul trebuie întrerupt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă etoricoxibul 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, similar oricăror medicamente cunoscute ca fiind inhibitori de 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

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice, siguranța etoricoxibului a fost evaluată la 9295 subiecți, incluzând 6757 pacienți cu artroză, PR (poliartrită reumatoidă), dureri lombare cronice sau spondilită anchilozantă (aproximativ 600 pacienți cu artroză sau PR au fost tratați timp de un an sau mai mult).

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

Într-un studiu clinic efectuat pentru indicația de artrită gutoasă acută, pacienții au fost tratați cu 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 combinate pentru artroză, PR și dureri lombare cronice.

În cadrul unui program de urmărire a profilului de siguranță cardiovasculară, cu date colectate din trei studii clinice controlate cu comparator activ, 17412 pacienți cu artroză 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 artroză, PR și durerile lombare cronice.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice cu o incidență mai mare comparativ cu placebo, la pacienți cu artroză, 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, sisteme și organe | Reacții adverse | Categorie de frecvență* |
|--|-------------------|-------------------------|
| <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 principal cu hemoragie gastrointestinală), 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 ponderală | 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 tranzitoriu, pusee hipertensive [‡] , vasculită [‡] | Mai puțin frecvente |
| <i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i> | bronhospasm [‡] | Frecvente |
| | tuse, dispnee, epistaxis | Mai puțin frecvente |
| <i>Tulburări gastrointestinale</i> | durere abdominală | Foarte frecvente |
| | constipație, flatulență, gastrită, pirozis/reflux acid, diaree, dispepsie/disconfort epigastric, greață, vărsături, esofagită, ulcere bucale | Frecvente |

| | | |
|---|--|---------------------|
| | distensie abdominală, tulburări ale peristaltismului intestinal, xerostomie, ulcer gastroduodenal, ulcere peptice, inclusiv perforație și hemoragie gastrointestinală, 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 |
| | însuficiență hepatică [‡] , icter [‡] | Rare [†] |
| <i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i> | echimoză | Frecvente |
| | edem facial, prurit, erupție cutanată tranzitorie, eritem [‡] , urticarie [‡] | Mai puțin frecvente |
| | sindrom Stevens-Johnson [‡] , necroliză epidermică toxică [‡] , erupție cutanată indusă de administrarea medicamentului [‡] | 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 creatininemiei, disfuncție renală/însuficiență renală [‡] (vezi pct. 4.4) | Mai puțin frecvente |
| <i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i> | astenie/fatigabilitate, stare patologică de tip gripal | Frecvente |
| | durere toracică | Mai puțin frecvente |
| <i>Investigații diagnostice</i> | creștere a uremiei, creștere a concentrațiilor plasmatiche ale creatin-fosfokinazei, hiperkaliemie, creștere a concentrației plasmatiche de acid uric | Mai puțin frecvente |
| | scădere a natremiei | Rare |

* Categorie de frecvență: definită pentru fiecare termen specific reacțiilor adverse prin incidența raportată în baza de date a studiilor 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 în cadrul acțiunii de urmărire 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 indicație și de doza aprobată.

† Categorie de frecvență „Rare” a fost definită conform Rezumatului Caracteristicilor Produsului (RCP) (rev. 2, Sept 2009) pe baza unei limite superioare estimate 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, în funcție de doză și indicație (n=15470).

β Hipersensibilitatea include termenii „alergie”, „alergie indusă de administrarea medicamentului”, „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 față de placebo și cu comparator activ, inhibitorii selectivi de COX-2 au fost asociați cu un risc crescut de evenimente trombotice arteriale grave, inclusiv infarct miocardic și accident vascular cerebral. 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:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478-RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.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. Cel mai frecvent observate reacții adverse au fost concordante cu profilul de siguranță pentru etoricoxib (de exemplu evenimente gastrointestinale, evenimente cardio-renale).

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

Etoricoxibul nu se elimină prin hemodializă; nu se cunoaște dacă etoricoxibul se elimină prin dializă peritoneală.

5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

La dozele terapeutice folosite în practica clinică, etoricoxibul 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 administrate zilnic, etoricoxibul a determinat inhibare dependentă de doză a COX-2, fără inhibarea COX-1. Etoricoxibul 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 despre care s-a demonstrat că este 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 închidere a canalului arterial, în reglarea funcției renale și a funcțiilor sistemului nervos central (inducerea febrei, percepția durerii și funcția cognitivă). De asemenea, aceasta ar putea avea un rol în vindecarea ulcerului. COX-2 a fost identificată în țesutul care înconjură ulcerele gastrice la om, dar nu a fost stabilită relevanța în ceea ce privește vindecarea acestora.

Eficacitate clinică și siguranță

Eficacitate

La pacienții cu artroză (A), administrarea dozei de etoricoxib 60 mg o dată pe zi a dus la ameliorarea semnificativă a durerii și a evaluării 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 doza 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 artroza mâinilor.

La pacienții cu poliartrită reumatoidă (PR), administrarea dozelor de etoricoxib de 60 mg și de 90 mg o dată pe zi a dus la ameliorarea semnificativă a durerii, inflamației și mobilității. În studiile de evaluare a dozelor de 60 mg și de 90 mg, aceste efecte favorabile s-au menținut pe durata de 12 săptămâni de tratament. Într-un studiu de evaluare a dozei de 60 mg, comparativ cu doza de 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 în evaluarea globală a durerii pentru pacient (scala 0-100 mm analogică vizuală), cu o îmbunătățire medie de -2,71 mm (Î 95%: -4,98 mm, -0,45 mm).

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

La pacienții cu spondilită anchilozantă, administrarea dozei de etoricoxib 90 mg o dată pe zi a determinat ameliorări semnificative ale durerii, inflamației, rigidității și funcționalității la nivelul coloanei vertebrale. Beneficiul clinic al administrării de etoricoxib a fost observat încă 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, comparativ cu doza de 90 mg, dozele de etoricoxib 60 mg pe zi și 90 mg pe zi au demonstrat o eficacitate similară comparativ cu doza de naproxen 1000 mg pe zi. În cazul răspunsului inadecvat la doza de 60 mg pe zi, administrată timp de 6

săptămâni, creșterea dozei la 90 mg pe zi, a îmbunătățit scorul intensității durerii spinale (0-100 mm scală vizuală analogă), comparativ cu continuarea cu tratamentul cu doza de 60 mg pe zi, cu o ameliorare medie de -2,70 mm (ÎI 95%: -4,88 mm, -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, doza de etoricoxib 90 mg a demonstrat un efect analgezic similar cu cel al dozei de ibuprofen 600 mg (16,11 comparativ 16,39; P=0,722) și superior celui observat în cazul administrării asocierii paracetamol/codeină 600 mg/60 mg (11,00; P<0,001) și placebo (6,84; P<0,001) măsurat prin ameliorarea totală a durerii pe durata primelor 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 (perceptat 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 artroză și 5700 pacienți cu PR tratați cu etoricoxib 60 mg (artroză) sau 90 mg (artroză și PR) sau cu 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 gastrointestinală a etoricoxibului cu cea a diclofenacului. Studiul clinic EDGE a inclus 7111 pacienți cu artroză, tratați cu o doză de 90 mg etoricoxib zilnic (de 1,5 ori doza recomandată pentru artroză) sau cu 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 o doză de 90 mg etoricoxib zilnic sau cu 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 artroză 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 includerea în studiu. În studii a fost permisă utilizarea medicamentelor gastro-protectoare și a dozelor mici de acid acetilsalicilic.

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 rezultatele 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 ani-pacient | Diclofenac (N=16483) 24766 ani-pacient | Comparație între tratamente |
| | Incidență [†] (ÎÎ 95%) | Incidență [†] (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 per 100 ani-pacient; ÎÎ=interval de încredere N=număr total de pacienți incluși în populația per-protocol Per-protocol: toate evenimentele apărute pe durata administrării tratamentului sau în interval de 14 zile de la întreruperea tratamentului (au fost excluși pacienții care au utilizat < 75% din medicația de 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 de studiu). Numărul total de pacienți randomizați, n=17412 cu etoricoxib și 17289 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 antecedente de hipertensiune arterială la includerea în studiu. În studiul clinic, incidența întreruperilor de tratament induse de reacțiile adverse legate de hipertensiunea arterială a fost mai mare, în mod semnificativ din punct de vedere statistic, în cazul administrării de etoricoxib comparativ cu utilizarea de diclofenac. Frecvența reacțiilor adverse de tip insuficiență cardiacă congestivă (întreruperi ale tratamentului și

evenimente grave) a fost similară pentru doza de etoricoxib 60 mg și doza de diclofenac 150 mg, dar a fost mai mare pentru doza de etoricoxib 90 mg decât pentru doza de diclofenac 150 mg (semnificativ statistic pentru doza de etoricoxib 90 mg, comparativ cu doza de diclofenac 150 mg în grupul de cohortă cu artroză în cadrul 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 serviciu de urgențe medicale) a fost nesemnificativ mai mare în cazul administrării de etoricoxib, comparativ cu utilizarea dozei de diclofenac 150 mg, iar acest efect a fost dependent de doză. Incidența întreruperilor tratamentului determinate de evenimentele adverse legate de apariția edemelor a fost mai mare în cazul administrării de etoricoxib, comparativ cu utilizarea dozei de diclofenac 150 mg, iar acest efect a fost dependent de doză (semnificativ statistic pentru doza de etoricoxib 90 mg, dar nu și pentru doza 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 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, de până la 1,9% pentru edeme și de până la 1,1% pentru insuficiență cardiacă congestivă, cu incidențe mai mari ale întreruperilor tratamentului observate în cazul administrării dozei de etoricoxib 90 mg comparativ cu doza de etoricoxib 60 mg.

Rezultatele Programului MEDAL privind tolerabilitatea gastrointestinală:

O incidență semnificativ mai mică a întreruperilor tratamentului din cauza oricărui eveniment advers GI cu manifestare clinică (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 cu manifestare clinică GI per o sută ani-pacient, 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 gastrointestinală:

Evenimentele totale la nivelul tractului GI superior au fost definite ca perforații, ulcerații și hemoragii. Subgrupul evenimentelor totale la nivelul tractului GI superior, considerate complicate, a inclus perforații, obstrucții și hemoragii complicate; subgrupul evenimentelor la nivelul tractului GI superior considerate necomplicate a inclus hemoragii 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 care utilizau concomitent acid acetilsalicilic în doză mică (aproximativ 33% dintre pacienți).

Incidențele la o sută ani-pacient pentru evenimentele clinice la nivelul tractului GI superior confirmate, complicate și necomplicate (perforații, ulcerații și hemoragii) au fost de 0,67 (ÎI 95% 0,57, 0,77) pentru etoricoxib și de 0,97 (ÎI 95% 0,85, 1,10) pentru diclofenac, cu un risc relativ de 0,69 (ÎI 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 [ÎI 95% 0,94, 1,87] comparativ cu 2,78 [ÎI 95% 2,14, 3,56] evenimente per o sută ani-pacient pentru etoricoxib și, respectiv, diclofenac).

Incidențele evenimentelor clinice la nivelul tractului GI inferior confirmate (perforație la nivelul intestinului subțire sau gros, 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 mai mică, semnificativă din punct de vedere statistic, a întreruperilor tratamentului din cauza reacțiilor adverse la nivel hepatic. În Programul MEDAL de colectare a datelor, 0,3% dintre pacienții tratați cu etoricoxib și 2,7% dintre pacienții tratați cu diclofenac au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse la nivel hepatic. Incidența per o sută ani-pacient 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 etoricoxib \geq 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-a administrat etoricoxib \geq 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 a influența tromboxanul plachetar. Nu a fost stabilită relevanța clinică a acestor observații.

Date suplimentare privind siguranța la nivel gastrointestinal

În două studii de evaluare endoscopică, în regim dublu-orb, cu durata de 12 săptămâni, incidența cumulată a ulcerărilor gastroduodenale a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu 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, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, a urmărit efectele unui 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, cu durata de 15 zile, 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 în ceea ce privește excreția urinară de sodiu pe durata celor 2 săptămâni de tratament. Toți comparatorii activi au arătat o creștere relativă față de placebo în ceea ce privește tensiunea arterială sistolică; cu toate acestea, comparativ cu celecoxib și naproxen, etoricoxibul a fost 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 μ g/ml) a fost obținută după aproximativ 1 oră (T_{max}), după administrarea la adulți, în condiții de repaus alimentar. Media

geometrică a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ($ASC_{0-24 \text{ ore}}$) a fost de 37,8 $\mu\text{g}\cdot\text{ore}/\text{ml}$. Farmacocinetica etoricoxibului este liniară pentru întregul interval al dozelor clinice.

Administrarea împreună cu alimente (o masă cu conținut lipidic bogat) a unei doze de 120 mg nu a avut efect asupra proporției 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 din punct de vedere clinic. În studiile clinice, etoricoxibul a fost administrat indiferent de momentul alimentației.

Distribuție

La om, etoricoxibul la concentrații plasmatice cuprinse între 0,05 și 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, se leagă în proporție de aproximativ 92% de proteinele plasmatice. La starea de echilibru, volumul aparent de distribuție la om (V_{dse}) a fost de aproximativ 1,20 l.

La șobolan și iepure, etoricoxibul traversează bariera feto-placentară, 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. În condiții *in vivo*, CYP3A4 pare să contribuie la metabolizarea etoricoxibului. Studiile *in vitro* au arătat faptul că CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 și CYP2C19 pot, de asemenea, cataliza călea metabolică principală, însă 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 prin oxidarea ulterioară a derivatului 6'-hidroximetilic. Acești metaboliți principali fie nu prezintă activitate cuantificabilă, fie sunt inhibitori slabi de 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 plasmatice la starea de echilibru ale etoricoxibului sunt atinse în șapte zile de administrare o dată pe zi a dozei 120 mg, cu o rată de acumulare de aproximativ 2, corespunzător unui timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 22 ore. Clearance-ul plasmatic după o doză de 25 mg administrată intravenos este de aproximativ 50 ml/min.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici: Farmacocinetica la vârstnici (65 ani sau peste) este similară celei de la tineri.

Sex: Farmacocinetica etoricoxibului este similară la femei și bărbați.

Insuficiența hepatică: Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor 5-6 conform clasificării Child-Pugh), cărora li s-a administrat 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 aceeași schemă terapeutică. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor 7-9 conform clasificării Child-Pugh), cărora li s-a administrat etoricoxib 60 mg la interval de 2 zile, au prezentat o ASC medie similară cu subiecții sănătoși la care s-a administrat etoricoxib 60 mg o dată pe zi; administrarea etoricoxibului 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 insuficiență 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 care efectuează ședințe de hemodializă nu a fost semnificativ diferită față de cea observată la subiecții sănătoși. Hemodializa are o contribuție neglijabilă la eliminare (clearance-ul în cazul dializei este de aproximativ 50 ml/min) (vezi pct. 4.3 și 4.4).

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

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

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile preclinice, etoricoxibul nu a dovedit potențial genotoxic. La șoarece, etoricoxibul nu a fost carcinogen. La șobolan au apărut adenoame foliculare hepatocelulare și tiroidiene la doze > 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 inducerea enzimelor hepatice CYP. La om, nu s-a demonstrat că etoricoxibul ar avea efect inductor asupra enzimei hepatice CYP3A.

La șobolan, toxicitatea gastrointestinală a etoricoxibului a crescut cu doza și timpul de expunere. În studiul de toxicitate cu durata de 14 săptămâni, etoricoxibul a determinat ulcere gastrointestinale la expuneri mai mari decât cele observate la om, la doze terapeutice. În săptămânile 53 și 106 ale studiului de toxicitate, ulcerile gastrointestinale au fost observate, de asemenea, la expuneri comparabile cu cele observate la om la doze terapeutice. La câine s-a observat apariția unor modificări renale și gastrointestinale la expuneri mari.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan, la care s-a administrat o doză de 15 mg/kg și zi (aceasta fiind de aproximativ 1,5 ori mai mare decât doza zilnică la om [90 mg] pe baza expunerii sistemice) au demonstrat că etoricoxibul nu este teratogen. La iepure a fost observată o creștere dependentă de schema terapeutică a incidenței malformațiilor cardiovasculare, la valori de expunere sub cele clinice, atinse prin administrarea dozei zilnice la om (90 mg). Cu toate acestea, nu a fost observată nicio malformație externă sau scheletică fetală, 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 de 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 plasmatică. S-a observat o scădere a greutății corporale a 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

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină (E 460)

Hidrogenofosfat de calciu

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu (E 470b)

Filmul comprimatului:

Pentru 30 mg, 60 mg, 120 mg:

Alcool polivinilic (E 1203)
Dioxid de titan (E 171)
Monostearat de glicerol (E 471)
Indigotină (E132)
Oxid galben de fer (E 172)
Talc (E 553b)
Laurilsulfat de sodiu

Pentru 90 mg:

Alcool polivinilic (E 1203)
Dioxid de titan (E 171)
Monostearat de glicerol (E 471)
Talc (E 553b)
Laurilsulfat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din aluminiu/aluminiu.

30 mg: 28 comprimate filmate, 28 x 1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

60 mg: 14 comprimate filmate, 14 x 1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

90 mg: 14 comprimate filmate, 14 x 1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

120 mg: 7 comprimate filmate, 7 x 1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

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

7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA
Str. Fabricii nr. 124, Cluj Napoca,
România

8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14500/2022/01-02
14501/2022/01-02
14502/2022/01-02
14503/2022/01-02

9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2022

10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2022