REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ARCOXIA 30 mg comprimate filmate
ARCOXIA 60 mg comprimate filmate
ARCOXIA 90 mg comprimate filmate
ARCOXIA 120 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conţine etoricoxib 30, 60, 90 sau 120 mg.

Excipient(ţi) cu efect cunoscut
Comprimat 30 mg: lactoză 1,3 mg (sub formă de monohidrat)
Comprimat 60 mg: lactoză 2,7 mg (sub formă de monohidrat)
Comprimat 90 mg: lactoză 4,0 mg (sub formă de monohidrat)
Comprimat 120 mg: lactoză 5,3 mg (sub formă de monohidrat)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate (comprimate).

Comprimate 30 mg: comprimate biconvexe, de forma unui măr, de culoare albastru-verzui, marcate pe una dintre feţe cu „101”, iar pe cealaltă cu „ACX 30”.

Comprimate 60 mg: comprimate biconvexe, de forma unui măr, de culoare verde închis, marcate pe una dintre feţe cu „200”, iar pe cealaltă cu „ARCOXIA 60”.

Comprimate 90 mg: comprimate biconvexe, de forma unui măr, de culoare albă, marcate pe una dintre feţe cu „202”, iar pe cealaltă cu „ARCOXIA 90”.

Comprimate 120 mg: comprimate biconvexe, de forma unui măr, de culoare verde deschis, marcate pe una dintre feţe cu „204”, iar pe cealaltă cu „ARCOXIA 120”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

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 și 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Deoarece riscurile cardiovasculare induse de etoricoxib pot creşte cu doza şi cu durata expunerii, medicamentul trebuie administrat pentru cea mai scurtă durată posibilă şi în cea mai mică doză zilnică eficace. Necesitatea administrării medicamentului pentru ameliorarea simptomelor şi răspunsul terapeutic trebuie reevaluate periodic, în special la pacienţii cu artroză (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.8 şi 5.1).

Artroză
Doza recomandată este de 30 mg o dată pe zi. La unii pacienţi cu o ameliorare insuficientă a simptomelor, creşterea dozei la 60 mg o dată pe zi poate creşte eficacitatea medicamentului. În absenţa unei creşteri a beneficiului terapeutic, trebuie luate în considerare alte opţiuni terapeutice.

Poliartrită reumatoidă
Doza recomandată este de 60 mg o dată pe zi. La unii pacienţi cu o ameliorare insuficientă a simptomelor, creşterea dozei la 90 mg o dată pe zi poate creşte eficacitatea medicamentului. Odată ce pacientul este stabilizat clinic, poate fi adecvată o scădere treptată a dozei până la 60 mg o dată pe zi. În absenţa unei creşteri a beneficiului terapeutic, trebuie luate în considerare alte opţiuni terapeutice.

Spondilită anchilozantă
Doza recomandată este de 60 mg o dată pe zi. La unii pacienţi cu o ameliorare insuficientă a simptomelor, creşterea dozei la 90 mg o dată pe zi poate creşte eficacitatea medicamentului. Odată ce pacientul este stabilizat clinic, poate fi adecvată o scădere treptată a dozei până la 60 mg o dată pe zi. În absenţa unei creşteri a beneficiului terapeutic, trebuie luate în considerare alte opţiuni terapeutice.

Afecţiunile dureroase acute
În afecţiunile dureroase acute, etoricoxib 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 intervenţii chirurgicale dentare
Doza recomandată este de 90 mg o dată pe zi, limitată la o perioadă maximă de 3 zile de tratament. În timpul perioadei de tratament de 3 zile, în plus față de Arcoxia, unii pacienţi pot necesita alte tipuri de analgezie post-operatorie suplimentară.

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

- Doza pentru artroză nu trebuie să depăşească 60 mg pe zi.
- Doza pentru poliartrita reumatoidă şi spondilita anchilozantă nu trebuie să depăşească 90 mg pe zi.
- Doza pentru artrita gutoasă acută nu trebuie să depăşească 120 mg pe zi şi durata tratamentului trebuie să fie de maxim 8 zile.
- Doza pentru durerile apărute după intervenţii chirurgicale dentare nu trebuie să depăşească 90 mg pe zi, limitată la o perioadă maximă de 3 zile de tratament.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici
La pacienţii vârstnici, nu este necesară ajustarea dozelor. Similar altor medicamente, este necesară prudenţă la pacienţii vârstnici (vezi pct. 4.4).

Pacienţi cu insuficienţă hepatică
Indiferent de indicaţie, la pacienţii cu disfuncţie hepatică uşoară (scor Child-Pugh 5-6) nu trebuie administrată o doză mai mare de 60 mg o dată pe zi. La pacienţii cu disfuncţie hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9), indiferent de indicaţie, nu trebuie depăşită doza de 30 mg o dată pe zi.

Experienţa clinică este limitată mai ales la pacienţii cu disfuncţie hepatică moderată, de aceea se recomandă prudenţă. Nu există experienţă clinică la pacienţii cu disfuncţie hepatică severă (scor Child-Pugh ≥ 10); de aceea, este contraindicată administrarea medicamentului la acest grup de pacienţi (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.2).

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

Copii şi adolescenţi
Etoricoxib este contraindicat la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 16 ani (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Arcoxia se administrează pe cale orală şi poate fi luată cu sau fără alimente. Efectul medicamentului poate avea un debut mai rapid când Arcoxia este administrat fără alimente. Aceasta trebuie avută în vedere când este necesară ameliorarea rapidă a simptomelor.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
- Ulcer gastroduodenal activ sau hemoragie gastro-intestinală (GI) activă.
- Pacienţii care, după ce au utilizat acid acetilsalicilic sau AINS incluzând inhibitori COX-2 (ciclooxigenază-2), au prezentat bronhospasm, rinită acută, polipi nazali, angioedem, urticarie sau reacţii de tip alergic.
- Sarcină şi alăptare (vezi pct. 4.6 şi 5.3).
- Disfuncţie hepatică severă (albuminemie < 25 g/l sau scor Child-Pugh ≥10).
- Clearance renal al creatininei estimat < 30 ml/min.
- Copii şi adolescenţi cu vârsta sub 16 ani.
- Boală intestinală inflamatorie.
- Insuficienţă cardiacă congestivă (clasa II-IV NYHA).
- Pacienţi cu hipertensiune arterială a căror tensiune arterială este persistent crescută peste valoarea de 140/90 mm Hg şi nu este controlată adecvat.
- Diagnostic de boală cardiacă ischemică, boală arterială periferică şi/sau boală cerebrovasculară.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte gastro-intestinale
La pacienţii trataţi cu etoricoxib au apărut complicaţii la nivelul tractului gastro-intestinal superior [perforaţii, ulcere sau hemoragii (PUH)], unele letale.

Se recomandă prudenţă în tratamentul pacienţilor cu risc de a dezvolta complicaţii gastro-intestinale la AINS; în tratamentul vârstnicilor, al pacienţilor care utilizează concomitent orice alt AINS sau acid acetilsalicilic sau la pacienţii cu antecedente de boală gastro-intestinală, cum sunt ulceraţii şi hemoragii gastro-intestinale.

Atunci când etoricoxib este administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (chiar şi în doze mici), există o creştere suplimentară a riscului de apariţie a reacţiilor adverse gastro-intestinale (ulceraţii gastro-intestinale sau alte complicaţii gastro-intestinale). În studii clinice pe termen lung nu s-a demonstrat o diferenţă semnificativă în profilul de siguranţă la nivel gastro-intestinal la asocierea inhibitorilor selectivi de COX-2 şi acid acetilsalicilic, comparativ cu asocierea AINS şi acid acetilsalicilic (vezi pct. 5.1).

Efecte cardiovasculare
Studiile clinice sugerează că, în comparaţie cu placebo şi unele AINS, clasa de medicamente inhibitori selectivi de COX-2 poate fi asociată cu risc de evenimente trombotice (în special infarct miocardic (IM) şi accident vascular cerebral). Deoarece riscurile cardiovasculare ale etoricoxibului pot creşte cu doza şi cu durata expunerii, trebuie utilizate durata cea mai scurtă posibil şi cea mai mică doză zilnică eficace. Necesitatea administrării medicamentului pentru ameliorarea simptomelor şi răspunsul terapeutic trebuie reevaluate periodic, în special la pacienţii cu artroză (vezi pct. 4.2, 4.3, 4.8 şi 5.1).

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

Inhibitorii selectivi de COX-2 nu sunt substituenţi ai acidului acetilsalicilic în profilaxia bolilor tromboembolice cardiovasculare, deoarece nu au efect antiagregant plachetar. De aceea, terapia antiagregantă plachetară nu trebuie întreruptă (vezi pct. 4.5 şi 5.1).

Efecte renale
Prostaglandinele renale pot juca un rol compensator în menţinerea perfuziei renale. De aceea, în cazul în care perfuzia renală este disfuncţională, administrarea de etoricoxib poate determina scăderea formării de prostaglandine şi, ulterior, reducerea fluxului sanguin renal, astfel putând modifica funcţia renală. Riscul cel mai mare pentru un asemenea răspuns clinic îl prezintă pacienţii care anterior tratamentului au fost diagnosticaţi cu insuficienţă renală semnificativă, insuficienţă cardiacă decompensată sau ciroză hepatică. La aceşti pacienţi trebuie luată în considerare monitorizarea funcţiei renale.

Retenţie de lichide, edeme şi hipertensiune arterială
Similar altor medicamente care inhibă sinteza de prostaglandine, la pacienţii trataţi cu etoricoxib au fost observate retenţie de lichide, edeme şi hipertensiune arterială. Toate medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv etoricoxib, se pot asocia cu insuficienţă cardiacă congestivă nou apărută sau recurentă. Pentru informaţii privind răspunsul la etoricoxib în funcţie de doză, vezi pct. 5.1.
Este necesară precauţie la pacienţii cu antecedente de insuficienţă cardiacă, insuficienţă ventriculară stângă sau hipertensiune arterială, precum şi la cei care prezentau edeme anterior începerii tratamentului, indiferent de cauza acestora. Dacă la aceşti pacienţi 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 şi 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 atenţie specială monitorizării tensiunii arteriale. Este necesară monitorizarea tensiunii arteriale pe parcursul a două săptămâni după iniţierea tratamentului şi în mod periodic după aceea. Dacă tensiunea arterială creşte semnificativ, trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Efecte hepatice
În studiile clinice, la aproximativ 1% dintre pacienţii trataţi cu etoricoxib 30 mg, 60 mg şi 90 mg zilnic, timp de până la un an, s-au raportat creşteri ale valorilor alaninaminotransferazei (ALAT) şi/sau aspartataminotransferazei (ASAT) (de aproximativ trei ori sau mai mult faţă de limita superioară a valorilor normale).

Se recomandă monitorizarea oricărui pacient care prezintă simptome şi/sau semne sugestive de disfuncţie hepatică sau valori ale testelor hepatice care indică o disfuncţie. Dacă apar semne de insuficienţă hepatică, sau dacă testele funcţionale hepatice au valori persistent crescute (de trei ori peste limita superioară a valorilor normale), tratamentul cu etoricoxib trebuie întrerupt.

Generale
Dacă în timpul tratamentului apare o disfuncţie a oricărui organ sau aparat descris mai sus, se vor lua măsuri adecvate şi se va lua în considerare întreruperea tratamentului cu etoricoxib. Pacienţii vârstnici, cei cu tulburări ale funcţiei renale, hepatice şi cardiace trebuie ţinuţi sub observaţie medicală în timpul tratamentului cu etoricoxib.

Iniţierea tratamentului cu etoricoxib la pacienţii cu deshidratare trebuie făcută cu prudenţă. Se recomandă rehidratarea pacienţilor înainte de începerea tratamentului cu etoricoxib.

În timpul urmăririi după punerea pe piaţă au fost raportate foarte rar reacţii adverse cutanate grave, unele dintre ele letale, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson şi necroliză epidermică toxică, induse de utilizarea AINS şi a unor inhibitori selectivi COX-2 (vezi pct. 4.8). Se pare că pacienţii prezintă cel mai mare risc pentru aceste reacţii la începutul perioadei de tratament, în majoritatea cazurilor debutul reacţiei fiind în cursul primei luni de tratament. La pacienţi trataţi cu etoricoxib au fost raportate reacţii de hipersensibilitate severe (cum sunt anafilaxie şi angioedem) (vezi pct. 4.8). La pacienţii cu antecedente de alergie medicamentoasă de orice tip, unii inhibitori selectivi COX-2 au fost asociaţi cu un risc crescut de reacţii adverse cutanate.
Administrarea de etoricoxib trebuie întreruptă la prima apariţie a erupţiilor cutanate tranzitorii, a leziunilor la nivelul mucoaselor sau a oricărui alt semn de hipersensibilitate.

Etoricoxib poate masca febra şi alte semne de inflamaţie.

Se recomandă prudenţă 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 şi 5.3).

Lactoză
Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu
Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conţine sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacţiuni farmacodinamice

Anticoagulante orale: la subiecţii cu status clinic stabilizat în cadrul tratamentului cronic cu warfarină, administrarea de etoricoxib 120 mg zilnic a fost asociată cu creşterea cu aproximativ 13% a timpului de protrombină „International Normalised Ratio” (INR). De aceea, la pacienţii trataţi cu anticoagulante orale trebuie monitorizat cu atenţie 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 (enzima de conversie a angiotensinei) şi antagonoşti ai receptorilor angiotensinei II: AINS pot reduce efectul diureticelor şi al altor medicamente antihipertensive. La unii pacienţi care prezintă disfuncţie renală (de exemplu, pacienţi deshidrataţi sau pacienţi vârstnici cu disfuncţie renală) administrarea concomitentă a unui inhibitor ECA sau a unui antagonist al

receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxigenaza poate duce la deteriorarea suplimentară a funcţiei renale, inclusiv posibilă insuficienţă renală acută, care este de obicei reversibilă. Aceste interacţiuni trebuie luate în considerare la pacienţi trataţi cu etoricoxib concomitent cu inhibitori ai ECA sau cu antagonoşti ai receptorilor angiotensinei II. Prin urmare, administrarea concomitentă trebuie efectuată cu precauţie, în special la vârstnici. Pacienţii trebuie hidrataţi adecvat şi trebuie acordată o atenţie deosebită monitorizării funcţiei renale după iniţierea terapiei concomitente şi apoi în mod periodic.

Acid acetilsalicilic: într-un studiu efectuat la subiecţi sănătoşi, după atingerea stării de echilibru, administrarea de etoricoxib 120 mg o dată pe zi, nu a prezentat efect asupra acţiunii antiagregante plachetare a acidului acetilsalicilic (81 mg o dată pe zi). Etoricoxib poate fi administrat concomitent cu acid acetilsalicilic în dozele utilizate în profilaxia cardiovasculară (doze mici de acid acetilsalicilic).Totuşi, administrarea concomitentă de doze mici de acid acetilsalicilic cu etoricoxib poate duce la creşterea incidenţei ulceraţiilor gastro-intestinale sau a altor complicaţii, comparativ cu administrarea de etoricoxib în monoterapie. Nu este recomandată administrarea concomitentă a etoricoxibului cu doze de acid acetilsalicilic mai mari decât cele recomandate în profilaxia cardiovasculară sau cu alte AINS (vezi pct. 5.1 şi 4.4).

Ciclosporină şi tacrolimus: cu toate că această interacţiune nu a fost studiată cu etoricoxib, administrarea concomitentă de ciclosporină sau de tacrolimus cu orice AINS poate amplifica efectul nefrotoxic al ciclosporinei sau tacrolimusului. Funcţia renală trebuie monitorizată atunci când etoricoxib se administrează concomitent cu oricare dintre aceste substanțe active.

Interacţiuni farmacocinetice

Efectul etoricoxibului asupra farmacocineticii altor medicamente

Litiu: AINS reduc excreţia renală de litiu, crescând astfel litemia. La nevoie, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei şi ajustarea dozei de litiu pe durata tratamentului concomitent şi la întreruperea administrării de AINS.

Metotrexat: două studii au investigat efectele etoricoxibului administrat în doze de 60 mg, 90 mg sau 120 mg o dată pe zi, timp de şapte zile, la pacienţi trataţi o dată pe săptămână cu metotrexat în doze de 7,5 mg până la 20 mg pentru poliartrită reumatoidă. Administrarea de etoricoxib în doze de 60 mg şi 90 mg nu a avut efect asupra concentraţiilor plasmatice sau clearance-ului renal al metotrexatului. Într-unul dintre studii, doza de etoricoxib 120 mg nu a prezentat efect, dar în celălalt studiu, doza de etoricoxib 120 mg a dus la creşterea concentraţiilor plasmatice ale metotrexatului cu 28% şi la reducerea clearance-ului renal al metotrexatului cu 13%. Atunci când etoricoxib se administrează concomitent cu metotrexat se recomandă monitorizarea corespunzătoare a toxicităţii legate de administrarea metotrexatului.

Contraceptive orale: administrarea concomitentă de etoricoxib 60 mg cu un contraceptiv oral care conţine 35 micrograme etinilestradiol (EE) şi 0,5 până la 1 mg noretindronă timp de 21 zile a dus la creşterea la starea de echilibru a $ASC_{0-24ore}$ a EE cu 37%. Doza de etoricoxib 120 mg administrată concomitent cu acelaşi contraceptiv oral, fie în acelaşi moment, fie la interval de 12 ore unul faţă de celălalt, a dus la creşterea la starea de echilibru a $ASC_{0-24\ ore}$ a EE cu 50-60%. Această creştere a concentraţiilor EE trebuie luată în considerare atunci când se alege un contraceptiv oral pentru a fi administrat concomitent cu etoricoxib. O creştere a expunerii la EE poate determina creşterea incidenţei reacţiilor adverse asociate cu contraceptive orale (de exemplu, evenimente trombo-embolice venoase la femei cu risc).

Terapie de substituţie hormonală (TSH): administrarea concomitentă a dozei de etoricoxib 120 mg cu terapia de substituţie hormonală care conţine estrogeni conjugaţi (PREMARIN 0,625 mg) timp de 28 zile, a dus la creşterea la starea de echilibru a $ASC_{0-24\ ore}$ medii ale estronei neconjugate (41%), estrogenilor equini conjugaţi (76%) şi 17-β-estradiolului (22%). Nu s-a studiat efectul dozelor de etoricoxib recomandate pentru tratament cronic (30 mg, 60 mg şi 90 mg). Efectele etoricoxibului 120 mg asupra expunerii ($ASC_{0-24\ ore}$) la aceste componente estrogenice ale PREMARIN au fost mai

mici decât jumătatea celor observate atunci când PREMARIN a fost administrat în monoterapie şi doza a fost crescută de la 0,625 la 1,25 mg. Semnificaţia clinică a acestor creşteri este necunoscută şi nu au fost studiate efectele administrării concomitente de etoricoxib cu doze mai mari de PREMARIN. Aceste creşteri ale concentraţiilor estrogenice trebuie luate în considerare atunci când se alege terapia hormonală în perioada de după menopauză la pacientele tratate cu etoricoxib deoarece creşterea expunerii la estrogen poate determina creşterea riscului reacţiilor adverse asociate cu terapia de substituţie hormonală.

Prednison/prednisolon: în studii privind interacţiunile 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 sănătoşi nu a modificat $ASC_{0\text{-}24\ ore}$ plasmatică la starea de echilibru sau eliminarea renală a digoxinei. S-a constatat creşterea C_{max} a digoxinei (cu aproximativ 33%). În general, la majoritatea pacienţilor această creştere nu este importantă. Cu toate acestea, pacienţii cu risc crescut de toxicitate digitalică trebuie monitorizaţi din acest punct de vedere atunci când se administrează concomitent etoricoxib şi digoxină.

Efectele etoricoxibului asupra medicamentelor metabolizate de sulfotransferaze

Etoricoxib este un inhibitor al activităţii sulfotransferazelor umane, în mod special al SULT1E1 şi s-a demonstrat că duce la creşterea concentraţiilor serice ale etinilestradiolului. Deşi cunoştinţele referitoare la efectele numeroaselor sulfotransferaze sunt în prezent limitate, iar consecinţele clinice pentru numeroase medicamente sunt încă în studiu, se recomandă prudenţă atunci când etoricoxib se administrează concomitent cu alte medicamente metabolizate în principal de sulfotransferaze umane (de exemplu, salbutamol oral şi minoxidil).

Efectul etoricoxibului asupra medicamentelor metabolizate de izoenzimele CYP

Pe baza studiilor *in vitro*, nu este de aşteptat ca etoricoxib să inhibe izoenzimele citocromului P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A4. Într-un studiu efectuat la subiecţi sănătoşi, administrarea zilnică de etoricoxib 120 mg nu a influenţat activitatea CYP3A4 la nivel hepatic aşa 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 şi 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 sănătoşi nu a prezentat niciun efect clinic important asupra farmacocineticii etoricoxibului administrat în doză unică de 60 mg (creştere cu 43% a ASC).

Voriconazol şi miconazol: administrarea concomitentă de etoricoxib fie cu voriconazol administrat pe cale orală, fie cu miconazol gel oral administrat local, poate determina o uşoară creştere 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 concentraţiilor plasmatice de etoricoxib. Această interacţiune poate duce la recurenţa simptomelor atunci când etoricoxib se administrează concomitent cu rifampicină. Cu toate că această informaţie ar putea sugera creşterea dozei, utilizarea unor doze de etoricoxib mai mari decât cele stabilite pentru fiecare dintre indicaţii nu a fost studiată în cazul asocierii cu rifampicină şi, de aceea, nu este recomandată (vezi pct. 4.2).

Antiacide: antiacidele nu influenţează 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 evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potenţial pentru om în ceea ce priveşte sarcina nu este cunoscut. Etoricoxib, similar altor substanțe active care inhibă sinteza prostaglandinelor, poate determina atonie uterină şi închidere prematură a canalului arterial în timpul ultimului trimestru de sarcină. Etoricoxibul este contraindicat pe tot parcursul sarcinii (vezi pct. 4.3). Dacă o femeie rămâne gravidă în timpul tratamentului cu etoricoxib, acesta trebuie întrerupt.

Alăptarea

La om, nu se cunoaşte dacă etoricoxib se excretă în laptele matern. Etoricoxibul este excretat în laptele femelelor de şobolan. Femeile tratate cu etoricoxib nu trebuie să alăpteze (vezi pct. 4.3 şi 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 devină gravide.

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

Pacienţii care prezintă ameţeli, vertij sau somnolenţă 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, etoricoxib a fost evaluat privind siguranţa la 9295 subiecţi, incluzând 6757 pacienţi cu artroză (A), poliartrită reumatoidă (PR), dureri lombare cronice sau spondilită anchilozantă (aproximativ 600 pacienţi cu A sau PR au fost trataţi timp de un an sau mai mult).

În studiile clinice, profilul reacţiilor adverse a fost similar la pacienţii cu A sau PR trataţi cu Etoricoxib timp de un an sau mai mult.

Într-un studiu clinic pentru artrită gutoasă acută, pacienţii au fost trataţi cu etoricoxib 120 mg o dată pe zi timp de opt zile. În acest studiu, profilul reacţiilor adverse a fost în general similar celui raportat în studiile asociate pentru A, PR şi dureri lombare cronice.

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

În studiile clinice efectuate la 614 pacienţi trataţi cu etoricoxib (90 mg sau 120 mg) pentru durerile acute apărute după intervenţii chirurgicale dentare, profilul reacţiilor adverse apărute a fost în general similar celor raportate în studiile clinice combinate efectuate pentru A, PR şi durerile lombare cronice.

Reacții adverse prezentate sub formă de tabel
Următoarele reacţii adverse au fost raportate în studiile clinice cu o incidenţă mai mare decât la placebo, la pacienţi cu A, PR, dureri lombare cronice sau spondilită anchilozantă, trataţi cu Etoricoxib în doze 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 experienţa de după punerea pe piaţă (vezi tabelul 1):

Tabelul 1:

Aparate,sisteme şi organe	**Reacţia adversă prezentată**	**Categoria de frecvenţă***
Infecţii şi infestări	Osteită alveolară	Frecvente
	Gastroenterită, infecţii ale căilor respiratorii superioare, infecţii ale tractului urinar	Mai puţin frecvente
Tulburări hematologice şi limfatice	Anemie (asociată în primul rând cu sângerare gastro-intestinală), leucopenie, trombocitopenie	Mai puţin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate‡ ß	Mai puţin frecvente
	Angioedem/reacţii anafilactice/anafilactoide, inclusiv şoc‡	Rare
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Edeme/retenţie lichidiană	Frecvente
	Creştere sau scădere a apetitului alimentar, creştere în greutate	Mai puţin frecvente
Tulburări psihice	Anxietate, depresie, scădere a performanţelor intelectuale, halucinaţii‡	Mai puţin frecvente
	Confuzie‡, agitație‡	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	Ameţeli, cefalee	Frecvente
	Disgeuzie, insomnie, parestezii/hiperestezie, somnolenţă	Mai puţin frecvente
Tulburări oculare	Vedere neclară, conjunctivită	Mai puţin frecvente
Tulburări acustice şi vestibulare	Tinitus, vertij	Mai puţin frecvente
Tulburări cardiace	Palpitaţii, aritmii‡	Frecvente
	Fibrilaţie atrială, tahicardie‡, insuficienţă cardiacă congestivă, modificări nespecifice ale ECG, angină pectorală‡, infarct miocardic§	Mai puţin frecvente
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială	Frecvente
	Hiperemie cutanată tranzitorie, accident vascular cerebral§, accident vascular ischemic tranzitor, pusee hipertensive‡, vasculită‡	Mai puţin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Bronhospasm ‡	Frecvente
	Tuse, dispnee, epistaxis	Mai puţin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Dureri abdominale	Foarte frecvente
	Constipaţie, flatulenţă, 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 perforaţie şi sângerare gastro-intestinală, sindrom de colon iritabil, pancreatită‡	Mai puţin frecvente
Tulburări hepatobiliare	Creşteri ale valorilor serice ale ALAT, creşteri ale valorilor serice ale ASAT	Frecvente
	Hepatită‡	Rare
	Insuficienţă hepatică‡, icter‡	Rare
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Echimoze	Frecvente
	Edem facial, prurit, erupţie cutanată tranzitorie, eritem‡, urticarie‡	Mai puţin frecvente
	Sindrom Stevens-Johnson‡, necroliză epidermică toxică‡, erupţie cutanată indusă de administrarea medicamentului‡	Rare†
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Crampe/spasme musculare, durere/rigiditate musculo-scheletică	Mai puţin frecvente
Tulburări renale şi ale căilor urinare	Proteinurie, creşterea valorilor creatininei serice, disfuncţie renală inclusiv insuficienţă renală‡(vezi punctul 4.4)	Mai puţin frecvente
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Astenie/fatigabilitate, stare de curbatură	Frecvente
	Dureri toracice	Mai puţin frecvente
Investigaţii diagnostice	Creşterea uremiei, creşterea valorilor concentrațiilor plasmatice ale creatinfosfokinazei, hiperkaliemie,	Mai puţin frecvente
	Scăderea natremiei	Rare

*Categoria de frecvență: definită ca orice termen de reacție adversă în funcție de incidența raportată în baza de date de studii clinice: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10000 şi < 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.

†Categoria 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 Arcoxia, din analiza datelor extrase din studiul clinic de fază III pentru doză și indicație (n = 15470).

ßHipersensibilitatea 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, placebo și controlate 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 ischemic. Creșterea riscului total pentru astfel de evenimente este puțin probabil să depășească 1% per an (mai puțin frecvente), pe baza datelor existente.

Următoarele reacţii adverse grave au fost raportate în legătură cu administrarea de AINS şi nu pot fi excluse pentru etoricoxib: nefrotoxicitate inclusiv nefrită interstiţială şi sindrom nefrotic.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi 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 şi 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 reacţii adverse. Cel mai frecvent observate reacţii adverse au fost concordante cu profilul de siguranţă pentru etoricoxib (de exemplu, evenimente gastro-intestinale, evenimente cardio-renale).

În caz de supradozaj se vor aplica măsuri obişnuite de susţinere, de exemplu, îndepărtarea conţinutului neabsorbit din tractul gastro-intestinal, instituirea monitorizării clinice şi, dacă este necesar, tratament de susţinere a funcţiilor vitale.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiinflamatoare şi antireumatice nesteroidiene, coxibi,

codul ATC: M01AH05

Mecanism de acţiune

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

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

Ciclooxigenaza este responsabilă de producerea de prostaglandine. Au fost identificate două izoforme, COX-1 şi COX-2. COX-2 este izoforma enzimei dovedită a fi indusă de stimuli proinflamatori şi este considerată ca fiind, în primul rând, responsabilă de sinteza de mediatori prostanoizi ai durerii, inflamaţiei şi febrei. De asemenea, COX-2 este implicată în ovulaţie, nidare şi închiderea canalului arterial, în reglarea funcţiei renale şi a funcţiilor sistemului nervos central (inducţia febrei, percepţia durerii şi funcţia cognitivă). De asemenea, aceasta ar putea să joace un rol în vindecarea ulcerului. COX-2 a fost pusă în evidenţă în ţesutul care înconjoară ulcerele gastrice la om, dar nu a fost dovedită relevanţa în ceea ce priveşte vindecarea acestora.

Siguranţă şi eficacitate clinică

Eficacitate

La pacienţii cu artroză, administrarea de etoricoxib 60 mg o dată pe zi a dus la ameliorarea semnificativă a durerii şi a aprecierii de către pacient a evoluţiei bolii. Aceste efecte favorabile au fost observate deja din a doua zi de tratament şi s-au menţinut o perioadă de până la 52 săptămâni. Studiile efectuate cu etoricoxib 30 mg administrat 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 administrarea dozei de etoricoxib 30 mg, a demonstrat o îmbunătăţire 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 pacienţii cu poliartrită reumatoidă (PR), atât administrarea de etoricoxib 60 mg, cât și cea de 90 mg o dată pe zi au dus la ameliorarea semnificativă a durerii, inflamaţiei şi mobilităţii. În cadrul studiilor care au evaluat administrarea dozei de 60 mg și a celei de 90 mg, aceste efecte favorabile s-au menţinut pe durata de 12 săptămâni de tratament. Într-un studiu care a evaluat doza de 60 mg comparativ cu doza de 90 mg, atât administrarea de etoricoxib 60 mg o dată pe zi, cât și cea de 90 mg o dată pe zi s-au dovedit mai eficace decât placebo. Doza de 90 mg a fost superioară dozei de 60 mg în ceea ce privește evaluarea globală a durerii de către pacient (scală analogă vizuală 0-100 mm), cu o îmbunătățire medie de -2,71 mm (IÎ 95%: -4,98 mm; -0,45 mm).

La pacienţii care prezentau pusee acute de artrită gutoasă, administrarea 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 şi a inflamaţiei, comparativ cu administrarea de indometacin 50 mg de trei ori pe zi. Ameliorarea durerii a fost observată la doar patru ore de la iniţierea tratamentului.

La pacienţii cu spondilită anchilozantă, administrarea de etoricoxib 90 mg o dată pe zi a determinat ameliorări semnificative ale durerii de la nivelul coloanei vertebrale, inflamaţiei, rigidităţii şi funcţionalităţii. Beneficiul clinic al administrării de etoricoxib a fost observat deja din a doua zi de tratament şi s-a menţinut pe întreaga perioadă de tratament de 52 săptămâni. Într-un al doilea studiu care a evaluat doza de 60 mg comparativ cu doza de 90 mg, administrarea zilnică de etoricoxib 60 mg și 90 mg au demonstrat eficacitate similară comparativ cu administrarea de naproxen 1000 mg pe zi. În rândul subiecţilor cu răspuns inadecvat la administrarea zilnică de 60 mg timp de 6 săptămâni, creșterea dozei zilnice la 90 mg a îmbunătățit scorul de intensitate a durerii de la nivelul coloanei

vertebrale (scală analogă vizuală 0-100 mm) comparativ cu continuarea administrării zilnice de 60 mg, cu o îmbunătățire medie de -2,70 mm (IÎ 95%: -4,88 mm; -0,52 mm).

Într-un studiu clinic care a evaluat durerile dentare apărute după intervenţii chirurgicale, etoricoxib 90 mg a fost administrat o dată pe zi timp de până la 3 zile. Într-un subgrup al pacienţilor cu durere iniţială 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) şi mai mare decât cel observat în cazul utilizării combinaţiei paracetamol/codeină 600 mg/60 mg (11,00; P<0,001) şi placebo (6,84; P<0,001); efectul analgezic a fost evaluat ca ameliorarea totală a durerii după primele 6 ore (TOPAR6). Proporţia pacienţilor care au raportat utilizarea medicaţiei de urgenţă a fost de 40,8% în grupul de tratament cu doza de etoricoxib 90 mg în primele 24 de ore de la administrarea dozei, de 25,5% în grupul de tratament cu doza de ibuprofen 600 mg în primele 6 ore de la administrarea dozei şi de 46,7% în grupul de tratament cu combinaţia paracetamol/codeină 600 mg/60 mg în primele 6 ore de la administrarea dozei, comparativ cu 76,2% în grupul la care s-a administrat placebo. În acest studiu, timpul mediu de debut al acţiunii (perceput ca ameliorarea durerii) pentru etoricoxib 90 mg a fost de 28 minute de la administrarea dozei.

Siguranţă

Programul MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term)
Programul MEDAL a fost un program cu protocol prospectiv, de urmărire a profilului de siguranţă cardiovasculară (CV), cu date colectate din trei studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate cu comparator activ, studiile clinice MEDAL, EDGE II şi EDGE.

Studiul clinic MEDAL a fost un studiu cu criteriul final de evaluare bazat pe evenimentele CV, efectuat la 17804 pacienţi cu A şi 5700 pacienţi cu PR trataţi cu etoricoxib 60 mg (BA) sau 90 mg (A sau 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 reacţiile adverse grave şi întreruperile tratamentului datorate oricărei reacţii adverse.

Studiile clinice EDGE şi EDGE II au comparat tolerabilitatea gastro-intestinală a etoricoxibului comparativ cu cea a diclofenacului. Studiul clinic EDGE a inclus 7111 pacienţi cu A, trataţi cu o doză de 90 mg etoricoxib zilnic (de 1,5 ori doza recomandată în A) sau 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 pacienţi cu PR trataţi cu etoricoxib 90 mg zilnic sau 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 trataţi 34701 pacienţi cu A sau PR pe o durată medie de 17,9 luni (maximum 42,3 luni, mediana 16,3 luni), aproximativ 12800 pacienţi urmând tratament mai mult de 24 luni. Pacienţii înrolaţi în program au avut la momentul includerii o gamă largă de factori de risc cardiovasculari şi gastro-intestinali. Au fost excluşi pacienţii cu un istoric recent de infarct miocardic, grefare bypass de arteră coronariană sau intervenţie coronariană percutanată în timpul celor 6 luni precedând înrolarea. În studii a fost permisă utilizarea medicamentelor gastroprotectoare şi a dozelor mici de acid acetil salicilic.

Siguranţa generală:
Nu a fost observată nicio diferenţă semnificativă între etoricoxib şi diclofenac în ceea ce priveşte frecvenţa evenimentelor cardiovasculare de tip trombotic. Evenimentele adverse cardio-renale au fost observate mai frecvent cu etoricoxib decât cu diclofenac, iar acest efect a fost dependent de doză (vezi mai jos rezultate specifice). Evenimentele adverse gastro-intestinale şi hepatice au fost observate semnificativ mai frecvent cu diclofenac decât cu etoricoxib. Incidenţa reacţiilor adverse în EDGE şi EDGE II şi a reacţiilor adverse considerate grave sau având ca rezultat întreruperea tratamentului în studiul clinic MEDAL a fost mai mare cu etoricoxib decât cu diclofenac.

Rezultate privind siguranţa la nivel cardiovascular:
Frecvenţa evenimentelor adverse cardiovasculare de tip trombotic grave confirmate (constând în evenimente cardiace, cerebrovasculare şi vasculare periferice) a fost comparabilă între etoricoxib şi

diclofenac, iar datele sunt sumarizate în tabelul de mai jos. În toate subgrupurile analizate, incluzând toate categoriile de pacienţi din intervalul de risc cardiovascular iniţial, nu a fost observată nicio diferenţă semnificativă statistic între etoricoxib şi diclofenac în ceea ce priveşte frecvenţa evenimentelor de tip trombotic. Analizate separat, riscurile relative pentru evenimentele adverse cardiovasculare de tip trombotic grave confirmate au fost similare cu etoricoxib 60 mg sau 90 mg comparativ cu diclofenac 150 mg.

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

	Etoricoxib (N = 16819) 25836 ani-pacient	**Diclofenac (N = 16483) 24766 ani-pacient**	**Comparaţie între tratamente**
	Rată[†] (IÎ 95%)	**Rată[†] (IÎ 95%)**	**Risc relativ (IÎ 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)
Intenţie 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)
Intenţie 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)
Intenţie 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)
Intenţie de tratament	0,24 (0,20, 0,30)	0,23 (0,18, 0,28)	1,08 (0,81, 1,44)

[†]Evenimente la 100 ani-pacient; IÎ = interval de încredere
N = număr total de pacienţi incluşi în populaţia per-protocol

Per-protocol: toate evenimentele apărute la medicaţia din studiu sau timp de 14 zile de la întreruperea tratamentului (au fost excluşi: pacienţii care au utilizat < 75% din medicaţia din studiu sau au utilizat AINS din afara studiului > 10% din timp).

Intenţie de tratament: toate evenimentele confirmate până la terminarea studiului clinic (au fost incluşi pacienţii potenţial expuşi la intervenţii din afara studiului, după întreruperea medicaţiei din studiu). Numărul total de pacienţi randomizaţi, n = 17412 cu etoricoxib şi 17289 cu diclofenac.

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

Evenimente cardio-renale:
Aproximativ 50% dintre pacienţii înrolaţi în studiul clinic MEDAL au avut un istoric de hipertensiune arterială la includerea în studiu. În studiul clinic, incidenţa întreruperilor tratamentului ca urmare a reacţiilor adverse legate de hipertensiunea arterială a fost semnificativ statistic mai mare pentru etoricoxib decât pentru diclofenac. Incidenţa reacţiilor adverse de tip insuficienţă cardiacă congestivă (întreruperi ale tratamentului şi evenimente grave) a avut rate similare pentru etoricoxib 60 mg comparativ cu diclofenac 150 mg, dar a fost mai mare pentru etoricoxib 90 mg comparativ cu diclofenac 150 mg (semnificativ statistic pentru etoricoxib 90 mg comparativ cu diclofenac 150 mg în grupul A al studiului clinic MEDAL). Incidenţa evenimentelor adverse de tip insuficienţă cardiacă congestivă confirmată (evenimente care au fost grave şi au determinat spitalizare sau o vizită la un departament de urgenţă) a fost nesemnificativ mai mare cu etoricoxib decât cu diclofenac 150 mg, iar

acest efect a fost dependent de doză. Incidenţa întreruperilor de tratament datorate evenimentelor adverse legate de apariţia edemelor a fost mai mare pentru etoricoxib decât pentru diclofenac 150 mg, iar acest efect a fost dependent de doză (semnificativ statistic pentru etoricoxib 90 mg, dar nu pentru etoricoxib 60 mg).

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

În cadrul studiilor clinice individuale ale Programului MEDAL, pentru etoricoxib (60 mg sau 90 mg), incidenţa 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 şi până la 1,1% pentru insuficienţă cardiacă congestivă, cu rate mai mari ale întreruperilor de tratament observate cu etoricoxib 90 mg decât cu etoricoxib 60 mg.

Rezultatele Programului MEDAL privind tolerabilitatea gastro-intestinală:
O rată semnificativ mai mică a întreruperilor de tratament pentru orice eveniment advers clinic GI (de exemplu dispepsie, durere abdominală, ulcer) a fost observată cu etoricoxib comparativ cu diclofenac în cadrul fiecăruia dintre cele trei studii clinice componente ale Programului MEDAL. Ratele întreruperilor tratamentului datorită evenimentelor adverse clinice GI, la o sută ani-pacient, pe întreaga perioadă a studiului clinic, au fost următoarele: 3,23 pentru etoricoxib şi 4,96 pentru diclofenac în studiul clinic MEDAL; 9,12 cu etoricoxib şi 12,28 cu diclofenac în studiul clinic EDGE; şi 3,71 cu etoricoxib şi 4,81 cu diclofenac în studiul clinic EDGE II.

Rezultatele Programului MEDAL privind siguranţa gastro-intestinală:
Evenimentele totale la nivelul tractului GI superior au fost definite ca perforaţii, ulceraţii şi sângerări. Subgrupul evenimentelor totale la nivelul tractului GI superior considerate complicate a inclus perforaţii, obstrucţii şi sângerări complicate; subgrupul evenimentelor la nivelul tractului GI superior considerate necomplicate a inclus sângerări necomplicate şi ulceraţii necomplicate. O rată semnificativ mai mică a evenimentelor totale la nivelul tractului GI superior a fost observată cu etoricoxib comparativ cu diclofenac. Nu a fost observată nicio diferenţă semnificativă între etoricoxib şi diclofenac în ceea ce priveşte rata evenimentelor complicate. Nu a fost observată nicio diferenţă semnificativă între etoricoxib şi diclofenac pentru subgrupul evenimentelor hemoragice la nivelul tractului GI superior (combinat, complicate şi necomplicate). Beneficiul la nivelul tractului GI superior pentru etoricoxib comparativ cu diclofenac nu a fost semnificativ statistic la pacienţii ce utilizau concomitent acid acetilsalicilic în doză mică (aproximativ 33% dintre pacienţi).

Ratele la o sută pacienți-an pentru evenimentele clinice la nivelul tractului GI superior confirmate, complicate şi necomplicate (perforaţii, ulceraţii şi sângerări) au fost de 0,67 (IÎ 95% 0,57, 0,77) în cazul administrării de etoricoxib şi de 0,97 (IÎ 95% 0,85, 1,10) în cazul administrării de diclofenac, cu un risc relativ de 0,69 (IÎ 95% 0,57, 0,83).

A fost evaluată rata pentru evenimentele la nivelul tractului GI superior confirmate la pacienţi vârstnici, iar cea mai mare reducere a fost observată la pacienţii cu vârsta ≥ 75 ani (1,35 [IÎ 95% 0,94, 1,87] comparativ cu 2,78 [IÎ 95% 2,14, 3,56] evenimente la o sută pacienți-an pentru etoricoxib şi, respectiv, diclofenac).

Ratele evenimentelor clinice la nivelul tractului GI inferior confirmate (perforaţie intestinală mică sau mare, obstrucţie sau hemoragie) nu au fost semnificativ diferite între etoricoxib şi diclofenac.

Rezultate Programului MEDAL privind siguranţa la nivel hepatic:
Comparativ cu diclofenacul, etoricoxibul s-a asociat cu o rată semnificativ statistic mai mică a întreruperilor tratamentului datorită reacţiilor adverse la nivel hepatic. În Programul MEDAL de colectare a datelor 0,3% dintre pacienţii cu etoricoxib şi 2,7 % dintre pacienţii cu diclofenac au întrerupt tratamentul din cauza reacţiilor adverse la nivel hepatic. Rata la o sută pacienți-an a fost de 0,22 pentru etoricoxib şi de 1,84 pentru diclofenac (valoarea p a fost < 0,001 pentru etoricoxib, comparativ cu diclofenac). Cu toate acestea, cele mai multe reacţii adverse hepatice din cadrul Programului MEDAL nu au fost grave.

Date suplimentare de siguranţă privind evenimentele cardiovasculare de tip trombotic:
În studii clinice, excluzând studiile clinice ale Programului MEDAL, aproximativ 3100 pacienţi au fost trataţi cu etoricoxib ≥ 60 mg zilnic timp de 12 săptămâni sau mai mult. Nu s-a observat nicio diferenţă sesizabilă în ceea ce priveşte rata evenimentelor grave cardiovasculare de tip trombotic confirmate între pacienţii la care s-a administrat etoricoxib ≥ 60 mg, placebo, sau AINS, exclusiv naproxen. Cu toate acestea, rata acestor evenimente a fost mai mare la pacienţii trataţi cu etoricoxib, comparativ cu cei trataţi cu naproxen 500 mg de două ori pe zi. Diferenţa de activitate antiplachetară între unii AINS inhibitori de COX-1 şi inhibitorii selectivi de COX-2 poate fi semnificativă clinic la pacienţii cu risc de evenimente tromboembolice. Inhibitorii selectivi de COX-2 reduc formarea sistemică de prostaciclină (ca urmare, posibil şi cea endotelială), fără afectarea tromboxanului plachetar. Nu a fost stabilită relevanţa clinică a acestor observaţii.

Date suplimentare privind siguranţa la nivel gastro-intestinal
În două studii de evaluare endoscopică, dublu orb, cu durata de 12 săptămâni, incidenţa cumulată a ulceraţiilor gastro-duodenale a fost semnificativ mai mică la pacienţii trataţi cu etoricoxib 120 mg o dată pe zi decât la pacienţii trataţi fie cu naproxen 500 mg de două ori pe zi, fie cu ibuprofen 800 mg de trei ori pe zi. În comparaţie cu placebo, etoricoxib a prezentat o incidenţă mai mare a ulceraţiilor.

Studiu clinic cu privire la funcţia renală efectuat la vârstnici
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) şi administrarea de placebo în ceea ce priveşte excreţia urinară de sodiu, tensiunea arterială şi alţi parametri ai funcţiei renale la subiecţi cu vârsta cuprinsă între 60 şi 85 ani, urmând o dietă cu 200 mEq sodiu pe zi. Etoricoxib, celecoxib şi naproxen au avut efecte similare privind excreţia urinară de sodiu pe durata celor 2 săptămâni de tratament. Toate substanţele active comparate au arătat o creştere relativă faţă de placebo în ceea ce priveşte tensiunea arterială sistolică; cu toate acestea, la compararea cu celecoxib şi naproxen, etoricoxib s-a asociat cu o creştere semnificativă statistic a tensiunii arteriale sistolice în ziua a 14-a (modificarea medie faţă de valorile iniţiale ale tensiunii arteriale sistolice: etoricoxib 7,7 mmHg, celecoxib 2,4 mmHg, naproxen 3,6 mmHg).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbţie
După administrare orală etoricoxibul este bine absorbit. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 100%. La adulţi, după administrarea în condiţii de repaus alimentar a unei doze de 120 mg o dată pe zi, la starea de echilibru, concentraţia plasmatică maximă (media geometrică a C_{max}=3,6 µg/ml) a fost realizată după aproximativ 1 oră (T_{max}). Media geometrică a ariei de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie 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 proporţiei absorbţiei etoricoxibului. Viteza absorbţiei a fost influenţată, ducând la scăderea cu 36% a C_{max} şi la creşterea cu 2 ore a T_{max}. Aceste date nu sunt considerate semnificative clinic. În studiile clinice, etoricoxibul a fost administrat indiferent de momentul alimentaţiei.

Distribuţie
La om, etoricoxib, în concentraţii plasmatice de la 0,05 la 5 µg/ml, se leagă în proporţie de aproximativ 92% de proteinele plasmatice. La starea de echilibru volumul aparent de distribuţie la om (V_{dss}) a fost de aproximativ 120 l.

La şobolan şi iepure etoricoxibul traversează bariera feto-placentară, iar la şobolan traversează şi bariera hematoencefalică.

Metabolizare
Etoricoxibul se metabolizează în proporţie mare, <1% dintr-o doză regăsidu-se în urină sub formă netransformată. Calea 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 şi CYP2C19 pot, de asemenea, cataliza calea metabolică principală, dar rolul lor cantitativ nu a fost studiat *in vivo*.

La om au fost identificaţi cinci metaboliţi. Metabolitul principal este acidul 6'-carboxilic derivat al etoricoxibului, format din oxidarea ulterioară a derivatului 6'-hidroximetilic. Aceşti metaboliţi principali fie nu prezintă activitate cuantificabilă, fie sunt inhibitori slabi ai COX-2. Niciunul dintre aceşti metaboliţi nu inhibă COX-1.

Eliminare
Consecutiv administrării intravenoase la subiecţi sănătoşi a unei doze unice de etoricoxib de 25 mg marcată radioactiv, 70% din radioactivitate a fost regăsită în urină şi 20% în materiile fecale, preponderent sub formă de metaboliţi. Mai puţin de 2% a fost regăsită sub formă de medicament nemodificat.

Eliminarea etoricoxibului se face aproape exclusiv prin metabolizare, urmată de excreţie renală. Concentraţiile la starea de echilibru ale etoricoxibului sunt atinse în şapte zile de administrare o dată pe zi a 120 mg, cu o rată de acumulare de aproximativ 2, corespunzător unui timp de înjumătăţire 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 pacienţi

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

Sex: farmacocinetica etoricoxibului este similară la femei şi bărbaţi.

Insuficienţă hepatică: pacienţii cu disfuncţie hepatică uşoară (scor Child-Pugh 5-6) la care s-a administrat etoricoxib 60 mg o dată pe zi au prezentat o ASC medie cu aproximativ 16% mai mare în comparaţie cu subiecţii sănătoşi la care s-a administrat acelaşi tratament. Pacienţii cu disfuncţie hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) la care s-a administrat etoricoxib 60 mg ***la interval de 2 zile*** au prezentat o ASC medie similară cu subiecţii sănătoşi 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 pacienţi. Nu sunt disponibile date clinice sau farmacocinetice referitoare la pacienţi cu disfuncţie hepatică severă (scor Child-Pugh ≥ 10) (vezi pct. 4.2 şi 4.3).

Insuficienţă renală: farmacocinetica unei doze unice de etoricoxib de 120 mg la pacienţi cu insuficienţă renală medie până la severă şi la pacienţi cu boală renală terminală hemodializaţi nu a fost semnificativ diferită faţă de cea a subiecţilor sănătoşi. Hemodializa are o contribuţie neglijabilă la eliminare (clearance-ul în cazul dializei de aproximativ 50 ml/min) (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

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

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

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile preclinice etoricoxib nu a dovedit potenţial genotoxic. La şoarece, etoricoxib nu a fost carcinogen. La şobolan au apărut adenoame foliculare hepatocelulare şi tiroidiene la doze de peste 2 ori mai mari decât doza zilnică la om [90 mg], luându-se în calcul expunerea sistemică la doza zilnică timp de aproximativ doi ani. Adenoamele cu celule foliculare hepatocelulare şi tiroidiene observate la şobolan sunt considerate a fi consecinţa unui mecanism specific şobolanului legat de inducţia

enzimelor hepatice CYP. La om, nu s-a demonstrat că etoricoxib ar duce la inducţia enzimei hepatice CYP3A.

La şobolan, toxicitatea gastro-intestinală a etoricoxibului a crescut cu doza şi 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 şi 106 ale studiului de toxicitate, ulcerele gastro-intestinale au fost, de asemenea, observate la expuneri comparabile cu cele observate la om la doze terapeutice. La câine s-a observat apariţia unor modificări renale şi gastro-intestinale la expuneri mari.

Studiile privind toxicitatea asupra funcţiei de reproducere efectuate la şobolan la care s-a administrat o doză de 15 mg/kg şi zi (aceasta reprezentând aproximativ de 1,5 ori doza zilnică la om [90 mg] pe baza expunerii sistemice) au demonstrat că etoricoxib nu este teratogen. La iepure a fost observată o creştere dependentă de tratament a incidenţei malformaţiilor cardiovasculare, la niveluri de expunere sub cele atinse în clinică la doza zilnică recomandată la om (90 mg). Cu toate acestea, nu a fost observată nicio malformaţie fetală externă sau a scheletului legată de tratament. La şobolan şi iepure s-a observat o creştere dependentă de doză a pierderilor post-nidare la expuneri mai mari sau egale cu 1,5 ori expunerea la om (vezi pct. 4.3 şi 4.6).

Etoricoxibul se excretă în laptele femelelor de şobolan în concentraţii de aproximativ două ori mai mari decât cele plasmatice. S-a observat o scădere a greutăţii 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:
Hidrogenofosfat de calciu anhidru
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină

Film:
Ceară Carnauba
Lactoză monohidrat
Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Triacetat de glicerol
Comprimatele de 30, 60 şi 120 mg conţin, de asemenea, indigo carmin lac (E132) şi oxid galben de fer (E172).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25ºC, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

ARCOXIA 30 mg:
Cutie cu 1 blister din PA-Al-PVC/Al cu 7 comprimate filmate
Cutie cu 2 blistere din PA-Al-PVC/Al a câte 7 comprimate filmate
Cutie cu 2 blistere din PA-Al-PVC/Al a câte 14 comprimate filmate
Cutie cu 7 blistere din PA-Al-PVC/Al a câte 7 comprimate filmate

ARCOXIA 60, 90 şi 120 mg:
Cutie cu un blister din PA-Al-PVC/Al a 7 comprimate filmate
Cutie cu 2 blistere din PA-Al-PVC/Al a câte 7 comprimate filmate
Cutie cu un blister din PA-Al-PVC/Al a 14 comprimate filmate
Cutie cu 2 blistere din PA-Al-PVC/Al a câte 14 comprimate filmate

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

ORGANON BIOSCIENCES S.R.L.
Strada Av. Popișteanu, Nr. 54A, Expo Business Park, Clădirea 2
Birou 306 și Birou 307, Etaj 3, Sectorul 1, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7877/2015/01-02-03-04
852/2008/01-02-03-04
853/2008/01-02-03-04
854/2008/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

ARCOXIA 30 mg: Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: – iunie 2015
ARCOXIA 60 mg: Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei – iunie 2008
ARCOXIA 90 mg: Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei – iunie 2008
ARCOXIA 120 mg: Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei – iunie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2026

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România http://www.anm.ro.