

ALLEGATO I

**ELENCO DELLE DENOMINAZIONI, DELLE FORME FARMACEUTICHE E DEI
DOSAGGI DEI MEDICINALI, DELLE VIE DI SOMMINISTRAZIONE
E DEI TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI
STATI MEMBRI NONCHÉ IN NORVEGIA E IN ISLANDA**

| <u>Stato membro</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u> | <u>Nome</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> |
|---------------------|--|-------------|-----------------|------------------------------|--------------------------------|
| Austria | Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Austria | Arcoxia | 60 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Austria | Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Austria | Arcoxia | 90 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Austria | Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Austria | Arcoxia | 120 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Austria | Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Austria | Auxib | 60 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Austria | Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Austria | Auxib | 90 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Austria | Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Austria | Auxib | 120 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Belgio | Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgio | Arcoxia | 60 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |

| <u>Stato membro</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u> | <u>Nome</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> |
|---------------------|---|-------------|-----------------|------------------------------|--------------------------------|
| Belgio | Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgio | Arcoxia | 90 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Belgio | Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgio | Arcoxia | 120 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Belgio | Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgio | Ranaxox | 60 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Belgio | Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgio | Ranaxox | 90 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Belgio | Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgio | Ranaxox | 120 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Danimarca | Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi | Arcoxia | 60 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Danimarca | Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi | Arcoxia | 90 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Danimarca | Merck Sharp & Dohme B.V. | Arcoxia | 120 mg | Compressa rivestita con | Uso orale |

| <u>Stato membro</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u> | <u>Nome</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> |
|---------------------|---|-------------|-----------------|------------------------------|--------------------------------|
| | Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem, Paesi Bassi | | | film | |
| Finlandia | Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi | Arcoxia | 60 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Finlandia | Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi | Arcoxia | 90 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Finlandia | Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi | Arcoxia | 120 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Finlandia | Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi | Turox | 60 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Finlandia | Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi | Turox | 90 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Finlandia | Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi | Turox | 120 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Grecia | Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor | Arcoxia | 60 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |

| <u>Stato membro</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u> | <u>Nome</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> |
|---------------------|--|-------------|-----------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens Grecia | | | | |
| Grecia | Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens Grecia | Arcoxia | 90 mg | Compresa rivestita con film | Uso orale |
| Grecia | Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens Grecia | Arcoxia | 120 mg | Compresa rivestita con film | Uso orale |
| Grecia | Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens Grecia | Turox | 60 mg | Compresa rivestita con film | Uso orale |
| Grecia | Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor | Turox | 90 mg | Compresa rivestita con film | Uso orale |

| <u>Stato membro</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u> | <u>Nome</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> |
|---------------------|---|-------------|-----------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grecia | | | | |
| Grecia | Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grecia | Turox | 120 mg | Compresa rivestita con film | Uso orale |
| Islanda | Merck Sharp & Dohme B.V., Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi | Arcoxia | 60 mg | Compresa rivestita con film | Uso orale |
| Islanda | Merck Sharp & Dohme B.V., Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi | Arcoxia | 90 mg | Compresa rivestita con film | Uso orale |
| Islanda | Merck Sharp & Dohme B.V., Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi | Arcoxia | 120 mg | Compresa rivestita con film | Uso orale |
| Irlanda | Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito | Arcoxia | 60 mg | Compresa | Uso orale |
| Irlanda | Merck Sharp & Dohme Ltd | Arcoxia | 90 mg | Compresa | Uso orale |

| <u>Stato membro</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u> | <u>Nome</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> |
|---------------------|---|-------------|-----------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito | | | | |
| Irlanda | Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito | Arcoxia | 120 mg | Compresa | Uso orale |
| Italia | Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia | Arcoxia | 60 mg | Compresa rivestita con film | Uso orale |
| Italia | Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia | Arcoxia | 90 mg | Compresa rivestita con film | Uso orale |
| Italia | Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia | Arcoxia | 120 mg | Compresa rivestita con film | Uso orale |
| Italia | Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56125 Pisa Italia | Algix | 60 mg | Compresa rivestita con film | Uso orale |
| Italia | Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56100 Pisa Italia | Algix | 90mg | Compresa rivestita con film | Uso orale |

| <u>Stato membro</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u> | <u>Nome</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> |
|---------------------|--|-------------|-----------------|------------------------------|--------------------------------|
| Italia | Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56125 Pisa Italia | Algix | 120 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Italia | Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia | Recoxib | 60 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Italia | Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia | Recoxib | 90mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Italia | Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia | Recoxib | 120 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Italia | Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Italia | Tauxib | 60 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Italia | Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Italia | Tauxib | 90 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Italia | Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Italia | Tauxib | 120 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |

| <u>Stato membro</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u> | <u>Nome</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> |
|---------------------|---|-------------|-----------------|------------------------------|--------------------------------|
| Lussemburgo | Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgio | Arcoxia | 60 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Lussemburgo | Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgio | Arcoxia | 90 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Lussemburgo | Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgio | Arcoxia | 120 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Lussemburgo | Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgio | Ranacox | 60 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Lussemburgo | Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgio | Ranacox | 90 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Lussemburgo | Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgio | Ranacox | 120 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Paesi Bassi | Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 P.O. Box 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi | Arcoxia 60 | 60 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |

| <u>Stato membro</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u> | <u>Nome</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> |
|---------------------|--|-------------|-----------------|------------------------------|--------------------------------|
| Paesi Bassi | Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi | Arcoxia 90 | 90mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Paesi Bassi | Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi | Arcoxia 120 | 120 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Paesi Bassi | Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi | Auxib 60 | 60 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Paesi Bassi | Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi | Auxib 90 | 90 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Paesi Bassi | Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi | Auxib 120 | 120 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Norvegia | Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi | Arcoxia | 60 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Norvegia | Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 NL-2003 PC Haarlem Paesi Bassi | Arcoxia | 90 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Norvegia | Merck Sharp & Dohme BV | Arcoxia | 120 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |

| <u>Stato membro</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u> | <u>Nome</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> |
|---------------------|---|-------------|-----------------|---------------------------------|--------------------------------|
| | Waarderweg 39, Post Bus 581 NL-2003 PC Haarlem Paesi Bassi | | | film | |
| Portugallo | Merck Sharp & Dohme, (Portugallo) Lda. Quinta da Fonte, Edificio Vasco da Gama n.º 19, Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugallo | Arcoxia | 60 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Portugallo | Merck Sharp & Dohme, (Portugallo) Lda. Quinta da Fonte, Edificio Vasco da Gama n.º 19, Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugallo | Arcoxia | 90 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Portugallo | Merck Sharp & Dohme, (Portugallo) Lda. Quinta da Fonte, Edificio Vasco da Gama n.º 19, Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugallo | Arcoxia | 120 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Portugallo | PortugalloPortugalloLaborát ios BIA-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugallo | Exxiv | 60 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Portugallo | Laboratórios BIA-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado | Exxiv | 90 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |

| <u>Stato membro</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u> | <u>Nome</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> |
|---------------------|---|-------------|-----------------|---------------------------------|--------------------------------|
| | Portugallo | | | | |
| Portugallo | Laboratórios BIA-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugallo | Exxiv | 120 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Portugallo | Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Portugallo | Turox | 60 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Portugallo | Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Portugallo | Turox | 90mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Portugallo | Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Portugallo | Turox | 120 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Spagna | Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Spagna | Arcoxia | 60 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Spagna | Merck Sharp & Dohme de | Arcoxia | 90 mg | Compressa rivestita con | Uso orale |

| <u>Stato membro</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u> | <u>Nome</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> |
|---------------------|---|-------------|-----------------|-----------------------------|--------------------------------|
| | Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Spagna | | | film | |
| Spagna | Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Spagna | Arcoxia | 120 mg | Compresa rivestita con film | Uso orale |
| Spagna | Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Spagna | Exxiv | 60 mg | Compresa rivestita con film | Uso orale |
| Spagna | Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Spagna | Exxiv | 90 mg | Compresa rivestita con film | Uso orale |
| Spagna | Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Spagna | Exxiv | 120 mg | Compresa rivestita con film | Uso orale |
| Svezia | Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi | Arcoxia | 60 mg | Compresa rivestita con film | Uso orale |
| Svezia | Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi | Arcoxia | 90 mg | Compresa rivestita con film | Uso orale |

| <u>Stato membro</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u> | <u>Nome</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> |
|---------------------|---|-------------|-----------------|------------------------------|--------------------------------|
| Svezia | Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi | Arcoxia | 120 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Svezia | Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi | Turox | 60 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Svezia | Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi | Turox | 90 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Svezia | Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi | Turox | 120 mg | Compressa rivestita con film | Uso orale |
| Regno Unito | Merck, Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito | Arcoxia | 60 mg | Compressa | Uso orale |
| Regno Unito | Merck, Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito | Arcoxia | 90 mg | Compressa | Uso orale |
| Regno Unito | Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito | Arcoxia | 120 mg | Compressa | Uso orale |
| Regno Unito | Merck Sharp & Dohme Ltd; | Auxib | 60 mg | Compressa | Uso orale |

| <u>Stato membro</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u> | <u>Nome</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> |
|---------------------|--|-------------|-----------------|---------------------------|--------------------------------|
| | Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito | | | | |
| Regno Unito | Merck Sharp & Dohme Ltd; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito | Auxib | 90 mg | Compressa | Uso orale |
| Regno Unito | Merck Sharp & Dohme Ltd; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito | Auxib | 120 mg | Compressa | Uso orale |
| Regno Unito | Merck Sharp & Dohme Ltd; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito | Exxiv | 60 mg | Compressa | Uso orale |
| Regno Unito | Merck Sharp & Dohme Ltd; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito | Exxiv | 90 mg | Compressa | Uso orale |
| Regno Unito | Merck Sharp & Dohme Ltd; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito | Exxiv | 120 mg | Compressa | Uso orale |
| Regno Unito | Merck Sharp & Dohme Ltd; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito | Turox | 60 mg | Compressa | Uso orale |
| Regno Unito | Merck Sharp & Dohme Ltd; Hertford Road, Hoddesdon, | Turox | 90 mg | Compressa | Uso orale |

| <u>Stato membro</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u> | <u>Nome</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> |
|---------------------|---|-------------|-----------------|---------------------------|--------------------------------|
| Regno Unito | Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito | Turox | 120 mg | Compressa | Uso orale |

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL/I RIASSUNTO/I
DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DEI MEDICINALI CONTENENTI CELECOXIB, ETORICOXIB, PARECOXIB, ROFECOXIB E VALDECOXIB

- INTRODUZIONE

I Cox-2 inibitori celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, parecoxib e valdecoxib comprendono un gruppo relativamente nuovo di principi la cui azione farmacologica comune è l'inibizione selettiva della ciclossigenasi 2. I Cox-2 inibitori sono stati introdotti nella pratica medica per il trattamento dei pazienti con patologie degenerative e infiammatorie croniche quali l'artrite reumatoide e l'osteoartrite. Rofecoxib e celecoxib sono stati i primi inibitori autorizzati nell'Unione europea per queste indicazioni; in seguito rofecoxib ha ottenuto anche l'autorizzazione per il trattamento del dolore acuto e del dolore da dismenorrea primaria. Successivamente etoricoxib ha ottenuto l'autorizzazione per il trattamento delle malattie reumatiche, ivi compresa l'artrite gottosa, in taluni Stati membri dell'Unione europea. Valdecoxib è autorizzato per le indicazioni reumatiche e la dismenorrea primaria; l'autorizzazione è stata concessa dopo l'avvio della procedura di deferimento. Parecoxib, un profarmaco di valdecoxib, è autorizzato per la terapia a breve termine del dolore postoperatorio, se usato per via endovenosa o intramuscolare. Celecoxib ha ricevuto nell'ottobre 2003 un'autorizzazione per un'indicazione di medicinale orfano (poliposi adenomatosa familiare).

Gli inibitori della Cox-2 sono stati oggetto di indagine in molti studi clinici, cosicché attualmente è disponibile un ampio corpus di dati (tossicologici, farmacologici, clinici ed epidemiologici). All'epoca della prima autorizzazione i dati che illustravano il beneficio della terapia di lungo termine dell'artrite reumatoide e dell'osteoartrosi rispetto ai consueti FANS erano ancora esigui. Inoltre, le conoscenze sulla tollerabilità in condizioni di impiego normali degli inibitori della Cox-2, vale a dire al di fuori degli studi clinici, erano limitate tanto quanto quelle riferite a quasi tutte le nuove sostanze chimiche introdotte nella pratica medica generale. A tale riguardo sono stati condotti importanti studi clinici (VIGOR: rofecoxib rispetto a naprossene; CLASS: celecoxib rispetto a diclofenac o ibuprofene) utilizzando dosi elevate; i risultati di tali studi, volti soprattutto a esplorare la tollerabilità gastrointestinale (GI), sono stati pubblicati.

Nel luglio 2002 la Francia ha chiesto al CPMP di pronunciarsi, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, sull'eventualità di confermare, modificare, sospendere o ritirare le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti inibitori della Cox-2 (celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib e parecoxib) rivalutando il rapporto rischi/benefici dell'intera classe di prodotti.

Nel corso della riunione tenutasi dal 23 al 25 luglio 2002, il CPMP ha deciso di avviare una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche per i medicinali contenenti celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib e valdecoxib. I problemi individuati riguardavano la sicurezza gastrointestinale e cardiovascolare. Nell'ottobre 2002 il CPMP ha posto ulteriori domande in merito alle gravi reazioni di ipersensibilità (anafilassi e angioedema) nonché alle gravi reazioni cutanee, ivi compresi casi di sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme e dermatite esfoliativa in pazienti trattati con inibitori della Cox-2.

- PROBLEMI DI EFFICACIA

L'efficacia è stata dimostrata per etoricoxib nel trattamento dell'artrite reumatoide o dell'osteoartrite e nel dolore dovuto ad artrite gottosa. L'efficacia era superiore rispetto al placebo e simile rispetto a FANS non selettivi (diclofenac, naprossene, ibuprofene) se paragonata in ambiti clinici analoghi, dosi equipotenti e analoga durata del trattamento.

- PROBLEMI DI SICUREZZA

Tossicità gastrointestinale

Stando ai dati disponibili su sanguinamenti, ulcere o perforazioni gastrointestinali (SUP) non è dimostrato un significativo e costante beneficio gastrointestinale degli inibitori della Cox-2 rispetto ai FANS tradizionali. I dati clinici presentati per etoricoxib deponevano per un beneficio GI rispetto al naprossene. I dati per etoricoxib e per i farmaci di confronto ibuprofen o diclofenac sulla sicurezza GI erano pochi e gli intervalli di confidenza larghi, e pertanto non conclusivi.

Il CPMP ha deciso di aggiungere, nelle sezioni 4.4 “Avvertenze speciali e opportune precauzioni d’impiego” e 5.1 “Proprietà farmacodinamiche” dell’RCP, una dichiarazione generale per tutti i Cox-2 inibitori riguardante i pazienti a rischio di complicanze gastrointestinali da FANS.

Non è noto se la tossicità GI degli inibitori della Cox-2 in associazione con l’acido acetilsalicilico sia minore rispetto alla tossicità GI dei FANS somministrati in concomitanza con l’acido acetilsalicilico; al tempo stesso, tuttavia, non vi sono prove che lascino supporre che essa sia maggiore. Sulla base dei dati relativi a etoricoxib attualmente disponibili sarebbe opportuno aggiornare le informazioni sul prodotto, includendovi il rischio di aumento della tossicità gastrointestinale rispetto ai Cox-2 inibitori o all’acido acetilsalicilico somministrati da soli.

Al termine delle discussioni e alla luce della valutazione dei dati presentati per gli altri inibitori della Cox-2, il CPMP ha deciso di aggiornare la sezione 4.4 “Avvertenze speciali e opportune precauzioni d’impiego” del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) relativamente all’uso concomitante di tutti gli inibitori della Cox-2 con acido acetilsalicilico.

Tossicità cardiovascolare

Dai dati preclinici disponibili emergono elementi di preoccupazione in merito alla sicurezza cardiovascolare, soprattutto per il rischio di infarto miocardico, sebbene spesso i risultati ottenuti siano tra loro contrastanti. La diversa attività antiaggregante piastrinica rilevata tra taluni FANS inibitori della Cox-1 e gli inibitori selettivi della Cox-2 può avere rilevanza clinica nei pazienti a rischio di reazioni tromboemboliche. Sebbene il database relativo alla sicurezza clinica per etoricoxib sia piccolo, c’è motivo di ritenere che vi sia una costante tendenza verso un maggiore rischio cardiovascolare generale associato con l’uso di etoricoxib rispetto a naproxen. Gli inibitori della Cox-2, ivi compreso etoricoxib, non hanno effetti antiaggreganti piastrinici alle dosi terapeutiche, a differenza dei FANS inibitori della Cox-1. Per quanto concerne la sicurezza cardiovascolare, si può individuare a carico degli inibitori della Cox-2 un esiguo svantaggio rispetto ai FANS tradizionali. Pertanto l’RCP deve essere aggiornato per tutti i Cox-2 inibitori, ivi compreso etoricoxib, aggiungendo nella sezione 4.4 “Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego” un’avvertenza per i pazienti con malattie cardiovascolari in anamnesi o per i soggetti in terapia con acido acetilsalicilico (ASA) a bassi dosaggi per la profilassi delle malattie tromboemboliche e cardiovascolari. Dato che sono in corso importanti studi sulla tolleranza gastrointestinale di etoricoxib, sarà necessario svolgere una valutazione appena saranno disponibili i risultati di tali studi.

Ipersensibilità e gravi reazioni cutanee

Per etoricoxib sono stati osservati pochi casi di reazioni cutanee o di reazioni di ipersensibilità negli studi clinici e da esperienze post-commercializzazione durante il primo anno di commercializzazione. Date le dimensioni del database, deve essere presa in considerazione la possibilità di comparsa di reazioni cutanee e di ipersensibilità con etoricoxib.

Inoltre, per gli altri inibitori della Cox-2 sono stati riferiti singoli casi di gravi reazioni cutanee avverse quali la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica, che non possono essere esclusi per etoricoxib. I numeri assoluti e le stime per la frequenza suggeriscono che tali reazioni avverse si manifestano molto raramente.

Per garantire che nella pratica clinica si presti attenzione a tali reazioni avverse potenzialmente pericolose il CPMP ha deciso che deve essere introdotta nella sezione 4.4 “Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego” degli RCP di tutti gli inibitori della Cox-2 una dichiarazione generale sull'ipersensibilità e le gravi reazioni allergiche.

FORMULAZIONE UNIFORMATA PER TUTTI I RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO RELATIVI AGLI INIBITORI DELLA COX-2

Dopo aver esaminato i dati forniti relativi a celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib e parecoxib, il CPMP ha approvato una formulazione uniforme, che dovrebbe essere inserita nell'RCP di tutti gli inibitori della Cox-2 implicati nel presente deferimento o comunque interessati dalla valutazione scientifica. La formulazione adottata per etoricoxib è la seguente:

Sezione 4.4 “Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego”

In pazienti trattati con etoricoxib si sono verificate complicazioni a carico del tratto gastrointestinale superiore [perforazioni, ulcere o sanguinamenti (SUP)], alcune delle quali ad esito infausto.

Si consiglia di agire con cautela nel trattare i pazienti più a rischio di sviluppare complicazioni gastrointestinali con i FANS: anziani, pazienti in terapia con qualsiasi altro FANS od acido acetilsalicilico in concomitanza, o pazienti con una storia di patologie gastrointestinali, quali ulcere e sanguinamenti del tratto gastrointestinale.

Vi è un aumento del rischio di effetti avversi per l'etoricoxib, altri inibitori della COX-2 e FANS assunti in concomitanza con acido acetilsalicilico (anche a basso dosaggio).

Gli inibitori selettivi della COX-2 non sostituiscono l'acido acetilsalicilico nella profilassi delle patologie cardiovascolari tromboemboliche poiché non hanno effetto sulla funzione piastrinica. Poiché l'etoricoxib non inibisce l'aggregazione piastrinica, le terapie antiplastriniche (per es., acido acetilsalicilico) non devono essere interrotte e ove indicato devono essere prese in considerazione nei pazienti a rischio o con anamnesi positiva per eventi cardiovascolari o eventi trombotici di altra natura (anamnesi positiva per infarto del miocardio, angina, cardiopatia ischemica, cardiopatia aterosclerotica, attacco cardiaco, ischemia cerebrale, intervento chirurgico per bypass coronarico o intervento chirurgico per chirurgia vascolare periferica). (vedere 4.5 e 5.1)

A causa del profilo farmacodinamico degli inibitori della COX-2 descritto sopra, il farmaco deve essere usato con cautela nei pazienti con storia clinica di cardiopatia ischemica. In caso di evidenza clinica di peggioramento nelle condizioni cliniche specifiche di questi pazienti, devono essere prese contromisure adeguate e deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con etoricoxib.

Sono state segnalate reazioni cutanee serie, inclusa la dermatite esfoliativa, la sindrome di Stevens-Johnson, e la necrolisi epidermica tossica in associazione all'uso dei FANS compresi gli altri inibitori della COX-2 (cicloossigenasi-2) e non possono essere escluse per l'etoricoxib (vedere 4.8). In pazienti trattati con etoricoxib sono state segnalate reazioni di ipersensibilità (anafilassi, angioedema) (vedere 4.8). Il trattamento con etoricoxib deve essere interrotto alla comparsa dei primi segni di ipersensibilità.

Sezione 5.1 “Proprietà farmacodinamiche”

Etoricoxib, è un inibitore selettivo della ciclossigenasi 2 (COX-2) entro il range di dosaggio clinico, per somministrazione orale.

La cicloossigenasi è responsabile della produzione delle prostaglandine. Sono state identificate due isoforme, la COX-1 e la COX-2. COX-2 è l'isoforma dell'enzima che ha mostrato di essere indotta da

stimoli proinfiammatori ed è ritenuta responsabile in primo luogo per la sintesi dei mediatori prostanoidei del dolore, dell'infiammazione e della febbre. La COX-2 è coinvolta anche nell'ovulazione, nell'impianto dell'embrione e nella chiusura del dotto arterioso, nella regolazione della funzione renale e in alcune funzioni del sistema nervoso centrale (induzione della febbre, percezione del dolore e funzione cognitiva). Può anche svolgere un ruolo nella cicatrizzazione delle ulcere. La COX-2 è stata identificata nei tessuti circostanti le ulcere gastriche nell'uomo ma la sua rilevanza nella cicatrizzazione delle stesse non è stata stabilita.

La differenza nella attività antiplastrinica fra alcuni FANS inibitori della COX-1 ed inibitori selettivi della COX-2 può rivestire significato clinico in pazienti a rischio per eventi tromboembolici. Gli inibitori della COX-2 riducono la formazione della prostaciclina sistemica (e pertanto possibilmente di quella endoteliale) senza alterare il trombossano piastrinico. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è stata accertata.

MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Considerato che

- il Comitato ha tenuto conto del deferimento presentato ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche per i medicinali contenenti celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib e valdecoxib;
- il Comitato ha ritenuto che non si debbano inserire nuove controindicazioni nei Riassunti delle caratteristiche del prodotto considerati;
- il Comitato ha concluso che si debba aggiungere un'avvertenza relativa alla sicurezza gastrointestinale dei medicinali contenenti celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib e valdecoxib, soprattutto per quanto riguarda l'associazione con l'acido acetilsalicilico;
- il Comitato ha concluso che si debba aggiungere un'avvertenza relativa alla sicurezza cardiovascolare dei medicinali contenenti celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib e valdecoxib, soprattutto per quanto riguarda il rischio di infarto miocardico;
- il Comitato ha concluso che si debba aggiungere o modificare l'avvertenza relativa ai gravi effetti cutanei e alle reazioni di ipersensibilità, entrambi osservati o potenziali, dovuti ai medicinali contenenti celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib e valdecoxib;
- il Comitato ha pertanto concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib and valdecoxib rimane favorevole,

il CPMP ha raccomandato il rilascio o il mantenimento delle domande/autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti etoricoxib di cui all'allegato I nel trattamento sintomatico dell'osteoartrite, dell'artrite reumatoide e del dolore e dei segni di infiammazione associati all'artrite gottosa acuta, con le modifiche apportate in conformità con il nuovo RCP riportato nell'allegato III.

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

NB:

QUESTO SPC È QUELLO PRECEDENTEMENTE ANNESSO ALLA DECISIONE DELLA COMMISSIONE RIGUARDO QUESTO DEFERIMENTO PER ARBITRATO. IL TESTO ERA QUELLO VALIDO ALL'EPOCA.

UNA VOLTA OTTENUTA LA DECISIONE DELLA COMMISSIONE, LE AUTORITA' COMPETENTI DEGLI STATI MEMBRI AGGIORNERANNO L'INFORMAZIONE RLATIVA AL PRODOTTO COME STABILITO. QUESTO SPC POTREBBE PERCIO' NON RAPPRESENTARE IL TESTO ATTUALE.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

<Nome di fantasia (vedere Allegato I)> 60 mg compresse rivestite con film/compresse
< Nome di fantasia (vedere Allegato I)> 90 mg compresse rivestite con film/compresse
< Nome di fantasia (vedere Allegato I)> 120 mg compresse rivestite con film/compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film/compressa contiene etoricoxib 60, 90 o 120 mg.
Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film/compresse.

60 mg compresse: compresse biconvesse, a forma di mela, di colore verde, <con inciso '447' su un lato e 'MSD' sull'altro>.

90 mg compresse: compresse biconvesse, a forma di mela, di colore bianco, <con inciso '454' su un lato e 'MSD' sull'altro>.

120 mg compresse: compresse biconvesse, a forma di mela, di colore verde chiaro, <con inciso '541' su un lato e 'MSD' sull'altro>.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Per il sollievo sintomatico nel trattamento dell'artrosi (OA), dell'artrite reumatoide (AR) e del dolore e dei segni di infiammazione associati all'artrite gottosa acuta.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

< Nome di fantasia > viene somministrato per via orale e può essere assunto con o senza cibo. L'inizio dell'effetto farmacologico può essere anticipato quando < Nome di fantasia > viene somministrato lontano dai pasti. Questo dato va tenuto in considerazione in caso sia necessario ottenere un rapido sollievo dai sintomi.

Artrosi

La dose raccomandata è di 60 mg in monosomministrazione giornaliera.

Artrite reumatoide

La dose raccomandata è di 90 mg in monosomministrazione giornaliera.

Artrite gottosa acuta

La dose raccomandata è di 120 mg in monosomministrazione giornaliera.

Etoricoxib 120 mg deve essere usato solo durante la fase acuta della sintomatologia. Negli studi clinici sull'artrite gottosa acuta etoricoxib è stato somministrato per 8 giorni.

Dosaggi superiori a quelli raccomandati per ciascuna indicazione non hanno dimostrato maggiore efficacia o non sono stati studiati. Di conseguenza la dose per ciascuna indicazione rappresenta il dosaggio massimo raccomandato.

Anziani: negli anziani non sono necessari aggiustamenti del dosaggio.

Insufficienza epatica: nei pazienti con disfunzione epatica lieve (punteggio di Child-Pugh 5-6) non si deve superare il dosaggio di 60 mg in monosomministrazione giornaliera. Nei pazienti con disfunzione epatica moderata (punteggio di Child-Pugh 7-9) non deve essere superato il dosaggio raccomandato di 60 mg **a giorni alterni**.

L'esperienza clinica è limitata in particolare nei pazienti con disfunzione epatica moderata e si deve agire con cautela. Non vi è esperienza clinica in pazienti con disfunzione epatica grave (punteggio di Child-Pugh >9); l'uso del farmaco è pertanto controindicato in questi pazienti (vedere 4.3, 4.4 e 5.2).

Insufficienza renale: non è necessario aggiustare il dosaggio per i pazienti con clearance della creatinina ≥ 30 ml/min (vedere 5.2). L'uso di etoricoxib in pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min è controindicato (vedere 4.3 e 4.4).

Uso pediatrico: Etoricoxib è controindicato nei bambini e adolescenti di età inferiore ai 16 anni.

4.3 Controindicazioni

Storia di ipersensibilità alla sostanza attiva o a qualsiasi eccipiente di questo prodotto (vedere 6.1)

Ulcera peptica in fase attiva o sanguinamento gastrointestinale (GI) in fase attiva.

Pazienti che hanno sviluppato broncospasmo, rinite acuta, polipi nasali, edema angioneurotico, orticaria o reazioni di tipo allergico dopo l'assunzione di acido acetilsalicilico o FANS inclusi gli inibitori della COX-2 (cicloossigenasi-2).

Gravidanza e allattamento (vedere 4.6 e 5.3)

Disfunzione epatica grave (albumina sierica < 25 g/l o punteggio di Child-Pugh ≥ 10)

Clearance stimata della creatinina renale < 30 ml/min

Bambini ed adolescenti al di sotto dei 16 anni.

Infiammazione cronica dell'intestino (IBD).

Insufficienza cardiaca congestizia grave (NYHA III-IV).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Effetti gastrointestinali

In pazienti trattati con etoricoxib si sono verificate complicazioni a carico del tratto gastrointestinale superiore [perforazioni, ulcere o sanguinamenti (SUP)], alcune delle quali ad esito infausto.

Si consiglia di agire con cautela nel trattare i pazienti più a rischio di sviluppare complicazioni gastrointestinali con i FANS: anziani, pazienti in terapia con qualsiasi altro FANS od acido acetilsalicilico in concomitanza, o pazienti con una storia di patologie gastrointestinali, quali ulcere e sanguinamenti del tratto gastrointestinale.

Vi è un aumento del rischio di effetti avversi per l'etoricoxib, altri inibitori della COX-2 e FANS assunti in concomitanza con acido acetilsalicilico (anche a basso dosaggio).

Effetti cardiovascolari

Gli inibitori selettivi della COX-2 non sostituiscono l'acido acetilsalicilico nella profilassi delle patologie cardiovascolari tromboemboliche poiché non hanno effetto sulla funzione piastrinica. Poiché l'etoricoxib non inibisce l'aggregazione piastrinica, le terapie antiplastriniche (per es., acido acetilsalicilico) non devono essere interrotte e ove indicato devono essere prese in considerazione nei pazienti a rischio o con anamnesi positiva per eventi cardiovascolari o eventi trombotici di altra natura (anamnesi positiva per infarto del miocardio, angina, cardiopatia ischemica, cardiopatia aterosclerotica, attacco cardiaco, ischemia cerebrale, intervento chirurgico per bypass coronarico o intervento chirurgico per chirurgia vascolare periferica). (vedere 4.5 e 5.1)

A causa del profilo farmacodinamico degli inibitori della COX-2 descritto sopra, il farmaco deve essere usato con cautela nei pazienti con storia clinica di cardiopatia ischemica. In caso di evidenza clinica di peggioramento nelle condizioni cliniche specifiche di questi pazienti, devono essere prese

contromisure adeguate e deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con etoricoxib.

Effetti renali

Le prostaglandine renali possono svolgere un ruolo compensatorio nel mantenimento della perfusione renale. Di conseguenza, in condizioni di perfusione renale compromessa, la somministrazione dell'etoricoxib può provocare una riduzione della produzione di prostaglandine e, secondariamente, del flusso ematico renale e dunque compromettere la funzione renale. I pazienti che presentano il rischio più elevato per questo effetto sono quelli con preesistente significativa compromissione della funzione renale, insufficienza cardiaca scompensata o cirrosi. In tali pazienti deve essere considerato un monitoraggio della funzione renale.

Ritenzione di liquidi, edema ed ipertensione

Come nel caso di altri farmaci noti per inibire la sintesi delle prostaglandine, in pazienti che assumono etoricoxib sono stati osservati ritenzione idrica, edema e ipertensione. Prestare attenzione nei pazienti con anamnesi positiva per insufficienza cardiaca, disfunzione ventricolare sinistra o ipertensione e nei pazienti che presentano un edema preesistente per qualsiasi altra ragione. In caso di evidenza clinica di deterioramento delle condizioni di questi pazienti, si devono prendere misure adeguate, inclusa l'interruzione della terapia con etoricoxib.

Effetti epatici

Negli studi clinici, in circa l'1% dei pazienti trattati fino ad un anno con 60 e 90 mg al giorno di etoricoxib, sono stati riportati aumenti dei valori di SGPT [ALT] e/o SGOT [AST] (circa 3 o più volte il limite superiore della norma).

Il paziente con segni e/o sintomi di disfunzione epatica o in cui si verifichi alterazione dei test di funzionalità epatica, deve essere valutato. Se si osservano segni di insufficienza epatica o vengono riscontrate alterazioni persistenti (tre volte superiori alla norma) dei test di funzionalità epatica, il trattamento con etoricoxib deve essere interrotto.

Precauzioni in generale

I pazienti anziani e quelli con disfunzione renale, epatica o cardiaca, trattati con etoricoxib, devono essere tenuti sotto adeguata osservazione medica.

Usare cautela quando si inizia un trattamento con etoricoxib in pazienti disidratati. E' consigliabile reidratare i pazienti prima di iniziare la terapia con etoricoxib.

Sono state segnalate reazioni cutanee serie, inclusa la dermatite esfoliativa, la sindrome di Stevens-Johnson, e la necrolisi epidermica tossica in associazione all'uso dei FANS compresi gli altri inibitori della COX-2 (cicloossigenasi-2) e non possono essere escluse per l'etoricoxib (vedere 4.8). In pazienti trattati con etoricoxib sono state segnalate reazioni di ipersensibilità (anafilassi, angioedema) (vedere 4.8). Il trattamento con etoricoxib deve essere interrotto alla comparsa dei primi segni di ipersensibilità.

Etoricoxib può mascherare la febbre ed altri segni di infiammazione.

Si deve agire con cautela quando etoricoxib viene somministrato in concomitanza con warfarin od altri anticoagulanti orali (vedere 4.5).

L'uso di etoricoxib, come per gli altri farmaci noti per inibire la sintesi di, cicloossigenasi/prostaglandine, non è raccomandato nelle donne che intendono avere una gravidanza (vedere 4.6, 5.1 e 5.3).

<NOME DI FANTASIA> compresse contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Anticoagulanti orali: Nei soggetti stabilizzati in terapia cronica con warfarin, la somministrazione dell'etoricoxib 120 mg/die è stata associata con un incremento di circa il 13% dell'International Normalized Ratio (INR) del tempo di protrombina. Quindi, l'INR del tempo di protrombina dei pazienti in terapia con anticoagulanti orali deve essere attentamente monitorizzato, particolarmente durante i primissimi giorni, quando si inizia la terapia con etoricoxib o quando si modifica il dosaggio dell'etoricoxib (vedere 4.4).

Diuretici ed ACE-inibitori: i FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (ad esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la somministrazione concomitante di un ACE-inibitore e di agenti che inibiscono la cicloossigenasi può determinare un ulteriore deterioramento della funzione renale, generalmente reversibile. Queste interazioni vanno tenute presenti nei pazienti che assumono l'etoricoxib in concomitanza con gli ACE-inibitori.

Acido Acetilsalicilico: In uno studio su individui sani, allo stato stazionario, etoricoxib 120 mg in monosomministrazione giornaliera non ha avuto effetto sull'attività antiaggregante dell'acido acetilsalicilico (81 mg in monosomministrazione giornaliera). Etoricoxib può essere usato insieme ad acido acetilsalicilico ai dosaggi usati per la profilassi cardiovascolare (acido acetilsalicilico a basso dosaggio). La somministrazione concomitante di acido acetilsalicilico a basso dosaggio con etoricoxib può tuttavia dare luogo ad un aumento dell'incidenza delle ulcerazioni del tratto gastrointestinale o ad altre complicazioni rispetto all'etoricoxib da solo. La somministrazione concomitante di etoricoxib con dosi di acido acetilsalicilico superiori a quelle descritte sopra per la profilassi cardiovascolare o con altri FANS non è raccomandata. (vedere 5.1 e 4.4)

Ciclosporina e tacrolimus: sebbene questa interazione non sia stata studiata con l'etoricoxib, la somministrazione concomitante di ciclosporina o tacrolimus con qualsiasi tipo di FANS può aumentare l'effetto nefrotossico di ciclosporina o tacrolimus. La funzione renale deve essere monitorata quando etoricoxib viene somministrato con uno di questi farmaci.

Interazioni farmacocinetiche

L'effetto di etoricoxib sulla farmacocinetica di altri farmaci

Litio: I FANS riducono l'escrezione renale del litio e di conseguenza aumentano la concentrazione plasmatica del litio. Se necessario, monitorare attentamente il livello di litio ematico e calibrare il dosaggio del litio nel corso dell'assunzione concomitante dei farmaci e quando il trattamento con i FANS viene interrotto.

Metotrexato: due studi hanno valutato gli effetti dell'etoricoxib 60, 90 o 120 mg in monosomministrazione giornaliera per sette giorni in pazienti in trattamento per l'artrite reumatoide con dosaggi di metotrexato da 7,5 a 20 mg in monosomministrazione settimanale. Etoricoxib al dosaggio di 60 e 90 mg non ha avuto alcun effetto sulle concentrazioni plasmatiche di metotrexato o sulla clearance renale. In uno studio, etoricoxib 120 mg non ha avuto effetto ma nell'altro studio, etoricoxib 120 mg ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di metotrexato del 28% ed ha ridotto la clearance renale del metotrexato del 13%. Si raccomanda un adeguato monitoraggio per la tossicità da metotrexato in caso di somministrazione concomitante di metotrexato e di etoricoxib.

Contraccettivi orali: la somministrazione o concomitante o separata da 12 ore di etoricoxib 120 mg con un contraccettivo orale contenente etinilestradiolo (EE) 35 µg e noretindrone 0,5 – 1 mg per 21 giorni, ha aumentato la AUC_{0-24h} di EE allo stato stazionario dal 50 al 60%; in generale, le concentrazioni di noretindrone non sono comunque aumentate in modo rilevante del punto di vista clinico. Questo aumento delle concentrazioni di EE deve essere preso in considerazione nella scelta di un contraccettivo orale da usare con etoricoxib. Un aumento di esposizione ad EE può aumentare

l'incidenza di eventi avversi associati con i contraccettivi orali (per es. eventi tromboembolici venosi in donne a rischio).

Prednisone/prednisolone: negli studi di interazione farmacologica, l'etoricoxib non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di prednisone/prednisolone.

Digossina: Etoricoxib 120 mg in monosomministrazione giornaliera per 10 giorni a volontari sani non ha alterato la AUC_{0-24h} plasmatica allo stato stazionario o l'eliminazione renale della digossina. C'è stato un aumento della C_{max} della digossina (circa il 33%). Questo aumento in generale non è stato rilevante per la maggior parte dei pazienti. I pazienti ad alto rischio per la tossicità da digossina devono tuttavia essere monitorati in caso di somministrazione concomitante di etoricoxib e digossina.

Effetti di etoricoxib sui farmaci metabolizzati da sulfotrasferasi

L'etoricoxib è un inibitore dell'attività della sulfotrasferasi umana, in particolare della SULT1E1 ed ha dimostrato la capacità di aumentare le concentrazioni sieriche di etinilestradiolo. Anche se le conoscenze sugli effetti di diverse sulfotrasferasi sono attualmente limitate e le conseguenze cliniche per molti farmaci sono ancora in corso di esame, può essere prudente prestare attenzione nel caso di somministrazione concomitante di etoricoxib con altri farmaci metabolizzati principalmente da sulfotrasferasi umane (per es. salbutamolo e minoxidil per os).

Effetti di etoricoxib sui farmaci metabolizzati da isoenzimi del sistema CYP

Sulla base di studi *in vitro*, non si prevede che etoricoxib inibisca i citocromi P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. In uno studio in soggetti sani, la somministrazione giornaliera di etoricoxib 120 mg non ha alterato l'attività epatica del CYP3A4 misurata tramite il breath test con eritromicina.

Effetto di altri farmaci sulla farmacocinetica di etoricoxib

La via metabolica principale di etoricoxib dipende da enzimi del CYP. Il CYP3A4 sembra contribuire al metabolismo di etoricoxib *in vivo*. Studi *in vitro* indicano che anche CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 e CYP2C19 possono catalizzare la via metabolica principale ma i loro ruoli dal punto di vista quantitativo non sono ancora stati studiati *in vivo*.

Ketoconazolo: il ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, in monosomministrazione giornaliera di 400 mg per 11 giorni in volontari sani, non ha avuto effetti clinici rilevanti sulla farmacocinetica di una dose singola di etoricoxib da 60 mg (aumento dell'AUC del 43%)

Rifampicina: la somministrazione concomitante di etoricoxib con rifampicina, un potente induttore degli enzimi del CYP, ha dato luogo ad una diminuzione del 65% delle concentrazioni plasmatiche di etoricoxib. Questa interazione può dare luogo ad una ricaduta dei sintomi in caso di somministrazione concomitante di etoricoxib con rifampicina. Anche se ciò può suggerire un aumento del dosaggio, dosaggi di etoricoxib superiori a quelli previsti per ciascuna indicazione non sono stati studiati in associazione con rifampicina e non sono pertanto raccomandati (vedere 4.2).

Antiacidi: gli antiacidi non modificano la farmacocinetica di etoricoxib in misura clinicamente significativa.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

L'uso dell'etoricoxib, come quello di altre sostanze farmacologiche note per inibire la COX-2, non è raccomandato nelle donne che intendono avere una gravidanza.

Non vi sono dati clinici sull'esposizione ad etoricoxib in donne in gravidanza. Studi in animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere 5.3). Il rischio potenziale nella donna in gravidanza è

sconosciuto. Etoricoxib, come altri medicinali che inibiscono la sintesi delle prostaglandine, può causare inerzia uterina e chiusura prematura del dotto arterioso nel corso dell'ultimo trimestre. Etoricoxib è controindicato in gravidanza (vedere 4.3). In caso di inizio di gravidanza nel corso del trattamento, la terapia con etoricoxib deve essere interrotta.

Allattamento

Non è noto se l'etoricoxib venga escreto nel latte umano. L'etoricoxib viene escreto nel latte di ratto. Le donne che assumono etoricoxib non devono allattare. (Vedere 4.3 e 5.3.)

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti di etoricoxib sulla capacità di guidare o di usare macchine. Pazienti che riportano capogiro, vertigini o sonnolenza quando assumono l'etoricoxib devono tuttavia astenersi dal guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici, l'etoricoxib è stato oggetto di valutazione riguardo la sicurezza in circa 4.800 individui, compresi circa 3.400 pazienti con OA, AR o lombalgia cronica (circa 600 pazienti con OA o AR sono stati trattati per un anno o più).

Negli studi clinici, il profilo degli effetti indesiderati è risultato simile nei pazienti con OA o AR trattati con etoricoxib per un anno o più a lungo.

In uno studio clinico sull'artrite gottosa acuta i pazienti sono stati trattati con etoricoxib 120 mg in monosomministrazione giornaliera per 8 giorni. Il profilo delle esperienze avverse in questo studio è risultato generalmente simile al risultato combinato riportato negli studi su OA, AR e lombalgia cronica.

Le seguenti reazioni indesiderate correlate al farmaco sono state riportate o negli studi clinici, con un'incidenza maggiore rispetto al placebo nei pazienti con OA, AR o lombalgia cronica trattati con etoricoxib 60 mg o 90 mg per un periodo sino a 12 settimane, o nell'esperienza post-marketing:

[Molto comuni (>1/10) Comuni ($\geq 1/100$, <1/10) Non comuni ($\geq 1/1000$, < 1/100) Rari (>1/10.000, <1/1.000) Molto rari (<1/10.000) inclusi casi isolati]

Infezioni ed infestazioni:

Non comuni: gastroenterite, infezione del tratto respiratorio superiore, infezione del tratto urinario.

Sistema immunitario:

Molto rari: reazione di ipersensibilità, incluso angioedema, reazioni anafilattiche/anafilattoidi.

Metabolismo e nutrizione:

Non comuni: aumento o diminuzione dell'appetito, edema/ritenzione di liquidi, aumento ponderale.

Disturbi psichiatrici:

Non comuni: ansia, depressione, diminuzione dell'acutezza mentale.

Sistema nervoso:

Comuni: capogiro, cefalea.

Non comuni: disgeusia, insonnia, parestesie/ipoestesie, sonnolenza.

Disturbi oculari :

Non comuni: visione offuscata.

Apparato uditivo e vestibolare:

Non comuni: tinnito.

Disturbi cardiaci:

Non comuni: insufficienza cardiaca congestizia, alterazioni aspecifiche dell'ECG.

Molto rari: infarto del miocardio.

Sistema vascolare:

Non comuni: vampate, ipertensione.

Molto rari: accidente cerebrovascolare.

Disturbi respiratori, del torace e del mediastino:

Non comuni: tosse, dispnea, epistassi.

Apparato gastrointestinale:

Comuni: disturbi gastrointestinali (per es, dolore addominale, flatulenza, pirosi gastrica), diarrea, dispepsia, disturbi epigastrici, nausea.

Non comuni: distensione addominale, reflusso acido, alterazione dell'alvo, stipsi, secchezza delle fauci, ulcera gastroduodenale, sindrome del colon irritabile, esofagite, ulcera orale, vomito.

Molto rari: ulcera peptica inclusa perforazione e sanguinamento gastrointestinale (principalmente negli anziani).

Cute e annessi:

Non comuni: ecchimosi, edema del volto, prurito, rash.

Molto rari: orticaria.

Apparato muscoloscheletrico, tessuto connettivo e tessuto osseo:

Non comuni: crampi/spasmi muscolari, dolore/rigidità muscoloscheletrica.

Sistema urinario:

Non comuni: proteinuria.

Molto rari: deficit della funzione renale, inclusa insufficienza renale, abitualmente reversibile previa interruzione del trattamento (vedere 4.4)

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione:

Comuni: astenia/faticabilità, sindrome simil-influenzale

Non comuni: dolore toracico.

Ricerche:

Comuni: aumento di ALT ed AST.

Non comuni: aumento dell'azoto ureico, aumento della creatinfosfochinasi, diminuzione dell'ematocrito, diminuzione dell'emoglobina, iperkalemia, diminuzione dei leucociti, diminuzione delle piastrine, aumento della creatinina sierica, aumento dell'acido urico.

I seguenti effetti indesiderati seri sono stati segnalati in associazione all'uso dei FANS e non possono essere esclusi con etoricoxib: nefrotossicità incluse nefrite interstiziale, sindrome nefrosica; epatotossicità incluse insufficienza epatica ed ittero; effetti avversi muco-cutanei e reazioni cutanee gravi (vedere 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio con etoricoxib durante gli studi clinici.

Negli studi clinici, la somministrazione di dosi singole di etoricoxib fino a 500 mg e di dosi multiple sino a 150 mg/die per 21 giorni non ha dato luogo a tossicità significativa.

In caso di sovradosaggio, è ragionevole adottare le comuni misure di supporto, ad esempio rimuovere dal tratto GI materiale non assorbito, monitorare clinicamente il paziente ed istituire, se necessario, una terapia di supporto.

L'etoricoxib non è dializzabile mediante emodialisi; non è noto se l'etoricoxib sia dializzabile tramite dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: farmaci antiinfiammatori ed antireumatici, non-steroidi, coxib

Codice ATC: MO1 AH05

Etoricoxib, è un inibitore selettivo della ciclossigenasi 2 (COX-2) entro il range di dosaggio clinico, per somministrazione orale.

In tutti gli studi di farmacologia clinica, <NOME DI FANTASIA> ha dato luogo ad una inibizione della COX-2 dose-dipendente senza inibizione della COX-1 a dosaggi fino a 150 mg/die. Etoricoxib non ha inibito la sintesi delle prostaglandine gastriche e non ha avuto effetto sulla funzione piastrinica.

La cicloossigenasi è responsabile della produzione delle prostaglandine. Sono state identificate due isoforme, la COX-1 e la COX-2. COX-2 è l'isoforma dell'enzima che ha mostrato di essere indotta da stimoli proinfiammatori ed è ritenuta responsabile in primo luogo per la sintesi dei mediatori prostanoidi del dolore, dell'infiammazione e della febbre. La COX-2 è coinvolta anche nell'ovulazione, nell'impianto dell'embrione e nella chiusura del dotto arterioso, nella regolazione della funzione renale e in alcune funzioni del sistema nervoso centrale (induzione della febbre, percezione del dolore e funzione cognitiva). Può anche svolgere un ruolo nella cicatrizzazione delle ulcere. La COX-2 è stata identificata nei tessuti circostanti le ulcere gastriche nell'uomo ma la sua rilevanza nella cicatrizzazione delle stesse non è stata stabilita.

Circa 3.100 pazienti sono stati trattati con etoricoxib ≥ 60 mg/die per 12 settimane o più. Non vi sono state differenze apprezzabili nel tasso di eventi trombotici cardiovascolari seri fra i pazienti trattati con etoricoxib ≥ 60 mg, placebo o FANS escluso il naprossene; l'incidenza di questi eventi è stata tuttavia maggiore in pazienti trattati con etoricoxib rispetto a quelli trattati con naprossene 500 mg due volte al giorno. La differenza nella attività antiplastrinica fra alcuni FANS inibitori della COX-1 ed inibitori selettivi della COX-2 può rivestire significato clinico in pazienti a rischio per eventi tromboembolici. Gli inibitori della COX-2 riducono la formazione della prostaciclina sistemica (e pertanto possibilmente di quella endoteliale) senza alterare il trombossano piastrinico. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è stata accertata.

In pazienti con osteoartrosi (OA) etoricoxib 60 mg in monosomministrazione giornaliera ha procurato miglioramenti significativi del dolore e della valutazione delle condizioni della malattia da parte del paziente. Questi effetti positivi sono stati osservati già a partire dal secondo giorno di terapia e si sono mantenuti fino a 52 settimane.

In pazienti con artrite reumatoide (AR), etoricoxib 90 mg in monosomministrazione giornaliera ha procurato miglioramenti significativi di dolore, infiammazione e mobilità. Questi effetti positivi sono stati mantenuti per l'intero corso dei periodi di trattamento di 12 settimane.

In pazienti con attacchi di artrite gottosa acuta, etoricoxib 120 mg in monosomministrazione giornaliera per un periodo di trattamento di otto giorni, ha procurato un sollievo dal dolore e dall'infiammazione articolare da moderato a considerevole rispetto ad indometacina 50mg tre volte al giorno. Il sollievo dal dolore è stato osservato già quattro ore dopo l'inizio del trattamento.

In studi disegnati specificamente per misurare l'inizio dell'effetto di etoricoxib, tale inizio si è verificato già dopo 24 minuti dopo la somministrazione.

In due studi di endoscopia in doppio cieco di 12 settimane, l'incidenza cumulativa delle ulcere gastrointestinali è stata significativamente minore in pazienti trattati con etoricoxib 120 mg in monosomministrazione giornaliera rispetto a pazienti trattati con naproxene 500 mg due volte al giorno o ibuprofene 800 mg tre volte al giorno. Etoricoxib ha avuto una incidenza di ulcere gastrointestinali superiore al placebo.

Una analisi combinata, predefinita, di otto studi clinici comprendente circa 4.000 pazienti con OA, AR o lombalgia cronica, ha valutato il tasso di incidenza per i seguenti endpoint: 1) interruzione per sintomi a carico del tratto gastrointestinale superiore; 2) interruzione per qualsiasi reazione avversa a carico del tratto gastrointestinale; 3) nuovo utilizzo di farmaci gastroprotettivi; e 4) nuovo utilizzo di qualsiasi farmaco gastrointestinale. C'è stata una riduzione del rischio per questi endpoint di circa il 50% in pazienti trattati con etoricoxib (60, 90 o 120 mg al giorno) rispetto a pazienti trattati con naproxene 500 mg due volte al giorno o diclofenac 50 mg tre volte al giorno. Non ci sono state differenze statisticamente significative fra etoricoxib e placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'etoricoxib somministrato per via orale viene ben assorbito. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è di circa il 100%. Con la monosomministrazione giornaliera di 120 mg, la concentrazione plasmatica di picco (media geometrica della C_{max} = 3,6 µg/ml) allo stato stazionario è stata osservata a circa 1 ora (T_{max}) dalla somministrazione in adulti a digiuno. La media geometrica dell'area sotto la curva (AUC_{0-24h}) è stata di 37,8 µg•h/ml. La farmacocinetica di etoricoxib è lineare per tutto lo spettro di dosaggio clinico.

L'assunzione di alimenti (un pasto ad alto contenuto di grassi) non ha avuto effetti clinicamente significativi sull'entità dell'assorbimento di una dose di etoricoxib di 120 mg. Il tasso di assorbimento è risultato alterato, con una diminuzione del 36% della C_{max} ed un aumento del T_{max} di due ore. Questi dati non vengono considerati clinicamente significativi. Negli studi clinici etoricoxib è stato somministrato indipendentemente dall'assunzione di alimenti.

Distribuzione

L'etoricoxib è legato per circa il 92% alle proteine plasmatiche umane a concentrazioni comprese tra 0,05 e 5 µg/ml. Nell'uomo, il volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{dss}) è risultato di circa 120 l.

L'etoricoxib attraversa la placenta nel ratto e nel coniglio, e la barriera ematoencefalica nel ratto.

Metabolismo

L'etoricoxib è ampiamente metabolizzato con <1% di una dose rinvenuta nelle urine come farmaco originario. La via metabolica principale per la formazione del 6-idrossimetil derivato è catalizzata dagli enzimi del CYP. CYP3A4 sembra contribuire al metabolismo dell'etoricoxib *in vivo*. Studi *in vitro* indicano che anche CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 and CYP2C19 possono catalizzare la via metabolica principale, ma il loro ruolo da un punto di vista quantitativo non è stato studiato *in vivo*.

Nell'uomo sono stati identificati 5 metaboliti. Il metabolita principale è il derivato acido 6'-carbossilico dell'etoricoxib formato dall'ulteriore ossidazione del derivato 6'-idrossimetilico. Questi principali metaboliti o non hanno mostrato attività misurabile o hanno mostrato solo debole attività come inibitori della COX-2. Nessuno di questi metaboliti inibisce la COX-1.

Eliminazione

Dopo la somministrazione a soggetti sani di una dose endovenosa singola di 25 mg di etoricoxib radiomarcato, il 70% della radioattività è stato rilevato nelle urine ed il 20% nelle feci, per la maggior parte sotto forma di metaboliti. Meno del 2% è stato rinvenuto come farmaco immodificato.

L'eliminazione dell'etoricoxib si verifica quasi esclusivamente attraverso il metabolismo seguito da escrezione per via renale. Le concentrazioni di etoricoxib allo stato stazionario vengono raggiunte entro sette giorni con la monosomministrazione giornaliera di 120 mg, con un tasso di accumulo di circa 2, corrispondente ad una emivita di accumulo di circa 22 ore. Si stima che la clearance plasmatica sia approssimativamente 50 ml/min dopo una dose endovenosa di 25 mg.

Caratteristiche dei pazienti

Anziani: nell'anziano (65 anni di età ed oltre) la farmacocinetica è simile a quella del giovane.

Sesso: la farmacocinetica dell'etoricoxib è simile negli uomini e nelle donne.

Insufficienza epatica: nei pazienti con lieve disfunzione epatica (punteggio di Child-Pugh 5-6) la monosomministrazione giornaliera di etoricoxib da 60 mg ha determinato una AUC media maggiore di circa il 16% rispetto a quella dei soggetti sani a cui è stato somministrato lo stesso dosaggio. Nei pazienti con disfunzione epatica moderata (punteggio di Child-Pugh 7-9) ai quali è stato somministrato etoricoxib da 60 mg **a giorni alterni**, l'AUC media è stata simile a quella di soggetti sani a cui è stato somministrato etoricoxib 60 mg in monosomministrazione giornaliera. Non ci sono dati clinici o farmacocinetici nei pazienti con grave isfunzione epatica (punteggio di Child-Pugh ≥ 10). (vedere 4.2 e 4.3).

Insufficienza renale: la farmacocinetica di una singola dose da 120 mg di etoricoxib nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave ed in pazienti in emodialisi con nefropatia allo stadio terminale non è stata significativamente diversa da quella dei soggetti sani. L'emodialisi ha contribuito in maniera trascurabile all'eliminazione (clearance dialitica circa 50 ml/min). (vedere 4.3 e 4.4).

Pazienti pediatrici: la farmacocinetica dell'etoricoxib nei pazienti pediatrici (<12 anni) non è stata studiata.

In uno studio di farmacocinetica (n=16) condotto in adolescenti (età 12 – 17), la farmacocinetica in adolescenti di peso fra i 40 ed i 60 kg trattati con etoricoxib 60 mg in monosomministrazione giornaliera ed adolescenti >60 kg trattati con etoricoxib 90 mg in monosomministrazione giornaliera, è risultata simile a quella di adulti trattati con etoricoxib 90 mg in monosomministrazione giornaliera. Sicurezza ed efficacia di etoricoxib in pazienti pediatrici non sono state accertate. (vedere 4.2 ' *Uso pediatrico* '.)

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici, è stato dimostrato che l' etoricoxib non è genotossico. Etoricoxib non è risultato cancerogeno nei topi. I ratti trattati quotidianamente per circa due anni a dosaggi >2 volte il dosaggio giornaliero nell'uomo [90 mg] sulla base dell'esposizione sistemica hanno sviluppato adenomi epatocellulari ed adenomi follicolari della tiroide. Questi tipi di tumori osservati nei ratti sono una conseguenza specie-specifica dell'induzione degli enzimi del CYP epatico nel ratto. L'etoricoxib non ha mostrato di provocare l'induzione degli enzimi del CYP3A epatico nell'uomo.

Nel ratto, la tossicità gastrointestinale di etoricoxib è aumentata con la dose ed il tempo di esposizione. In uno studio di tossicità nel ratto della durata di 14 settimane, l'etoricoxib ha provocato ulcere gastrointestinali a dosaggi superiori al dosaggio terapeutico per l'uomo. Anche nello studio di tossicità a 53 e 106 settimane sono state osservate ulcere gastrointestinali ad esposizioni paragonabili a quelle osservate nell'uomo a dosi terapeutiche. Ad esposizioni elevate, sono state osservate alterazioni renali e gastrointestinali nel cane.

Etoricoxib non è risultato teratogeno in studi sulla riproduzione condotti in ratti a 15 mg/kg/die (esposizione di circa 1,5 volte la dose giornaliera per l'uomo [90 mg] sulla base dell'esposizione sistemica). Nei conigli, non sono state osservate malformazioni fetali esterne o scheletriche dovute al trattamento. Nei conigli trattati con etoricoxib, è stata osservata una bassa incidenza di malformazioni

cardiovascolari non correlate alla dose. La relazione di questo fenomeno con il trattamento non è stata accertata. In ratti e conigli, non sono stati osservati effetti embrio-fetali ad esposizioni sistemiche pari a o inferiori a quelle del dosaggio giornaliero per l'uomo [90 mg]. Vi è stata tuttavia una diminuzione nella sopravvivenza embrio-fetale ad esposizioni maggiori o uguali a 1,5 volte l'esposizione umana. (vedere 4.3 e 4.6 .)

L'etoricoxib è escreto nel latte dei ratti durante l'allattamento a concentrazioni di circa due volte superiori a quelle del plasma. Vi è stato un calo ponderale nella prole esposta a latte di animali trattati con etoricoxib durante l'allattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Interno delle compresse: Calcio fosfato dibasico anidro, croscarmellosa sodica, magnesio stearato, cellulosa microcristallina.

Rivestimento delle compresse: cera carnauba, lattosio monoidrato, ipromellosa, titanio diossido (E-171), glicerolo triacetato. Le compresse da 60 e 120 mg contengono anche indigotina lacca (E132) e ferro ossido giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Flaconi: tenere il contenitore ermeticamente chiuso

Blister: conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/alluminio in confezioni da 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 e 100 compresse.

Blister in alluminio/alluminio (monodose) in confezioni da 50 e 100 compresse.

Flaconi in HDPE bianchi, rotondi, con chiusura bianca in polipropilene da 30 e 90 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO