

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI
DOSAGGI, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEI RICHIEDENTI / TITOLARI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

Stato Membro	Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio	Nome di Fantasia	Dosaggio	Forma Farmaceutica	Via di Somministrazione
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau - City - Straße 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	90 mg	compresse rivestite con film	uso orale
Belgio	Merck Sharp and Dohme Chassussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgium	Arcoxia	90 mg	compresse rivestite con film	uso orale
Repubblica Ceca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	compresse rivestite con film	uso orale
Cipro	Merck Sharp & Dohme BV. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	compresse rivestite con film	uso orale
Danimarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 Postbox 581 NL 2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	compresse rivestite con film	uso orale
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Arcoxia	90 mg	compresse rivestite con film	uso orale
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, P.O Box 581 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	compresse rivestite con film	uso orale

Stato Membro	Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio	Nome di Fantasia	Dosaggio	Forma Farmaceutica	Via di Somministrazione
Francia	Merck Sharp Dohme Chibret 3 avenue Hoche 75114 Paris Cedex 8 France	Arcoxia	90 mg	compresse rivestite con film	uso orale
Germania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Germany	Arcoxia	90 mg	compresse rivestite con film	uso orale
Grecia	VIANEX S.A. Tatoiou Street Nea Erythrea 14671 Greece	Arcoxia	90 mg	compresse rivestite con film	uso orale
Ungheria	Merck Sharp & Dohme Magyarország Kft. Alkotás utca 50 1123 Budapest Hungary	Arcoxia	90 mg	compresse rivestite con film	uso orale
Islanda	Merck Sharp & Dohme - Regulatory Affairs Iceland Smedeland 8 DK-2600 Glostrup Danmark	Arcoxia	90 mg	compresse rivestite con film	uso orale
Irlanda	Merck Sharp and Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9B4 England	Arcoxia	90 mg	compresse rivestite con film	uso orale
Italia	Merck Sharp & Dohme S.p.A. Via G. Fabbioni, 6 00191 Roma Italy	Arcoxia	90 mg	compresse rivestite con film	uso orale

Lettonia	SIA Merck Sharp & Dohme Latvija Skanstes 13 Riga, LV-1013 Latvia	Arcoxia	90 mg	compresse rivestite con film	uso orale
Lituania	UAB „Merck Sharp & Dohme“ Lenktoji str. 27/ Kestucio str. 59 LT-08124 Vilnius Lithuania	Arcoxia	90 mg	compresse rivestite con film	uso orale
Lussemburgo	Merck Sharp & Dohme Chaussee de Waterloo 1135 B – 1180 Bruxelles Belgium	Arcoxia	90 mg	compresse rivestite con film	uso orale
Malta	Merck, Sharp & Dohme Ltd. Hertfordshire Road Hoddesdon Hertsfordshire EN11 9BU United Kindgdom	Arcoxia	90 mg	compresse rivestite con film	uso orale
Paesi Bassi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waanderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	compresse rivestite con film	uso orale
Norvegia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	compresse rivestite con film	uso orale
Polonia	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warsaw Poland	Arcoxia	90 mg	compresse rivestite con film	uso orale
Portogallo	Merck Sharp & Dohme, Lda. PRT Quinta da Fonte – Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo Paço d' Arcos	Arcoxia	90 mg	compresse rivestite con film	uso orale

	Portugal				
Slovacchia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O. Box 581 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	compresse rivestite con film	uso orale
Slovenia	Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o. Šmartinska 140 1000 Ljubljana Slovenia	Arcoxia	90 mg	compresse rivestite con film	uso orale
Spagna	Merck Sharp & Dohme de España, S.A. Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid Spain	Arcoxia	90 mg	compresse rivestite con film	uso orale
Svezia	Merck Sharp & Dohme BV PO Box 581 NL-2003 PC Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	compresse rivestite con film	uso orale
Regno Unito	Merck Sharpe & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU United Kingdom	Arcoxia	90 mg	compresse rivestite con film	uso orale

ALLEGATO II

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

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

Introduzione

L'etoricoxib è un inibitore selettivo della COX-2 (ciclo-ossigenasi 2) indicato nell'alleviamento dei sintomi dell'osteoartrite (OA, 30-60 mg una volta al giorno (x 1/die)), dell'artrite reumatoide (RA, 90 mg x 1/die) nonché del dolore e dei sintomi flogistici associati all'artrite gottosa acuta (120 mg x 1/die).

L'etoricoxib rientrava nelle precedenti procedure di deferimento al CHMP sulla sicurezza degli inibitori selettivi della COX-2 che si erano concluse nel 2004 e 2005. Entrambe le procedure riguardavano la sicurezza dei prodotti a base di inibitori della COX-2, tra cui l'etoricoxib, con particolare riferimento alla sicurezza gastrointestinale (GI) e cardiovascolare (CV). Ciò ha portato all'aggiornamento delle informazioni sul prodotto con l'inserimento di avvertenze sul rischio di reazioni trombotiche cardiovascolari, gastrointestinali e cutanee gravi per la classe dei farmaci con inibitori selettivi della COX-2. Oltre alle avvertenze e alle controindicazioni inserite per l'intera classe degli inibitori selettivi della COX-2, è stata inserita una controindicazione per i pazienti con ipertensione non sufficientemente controllata specificamente per l'etoricoxib, poiché risultavano tassi più elevati di eventi cardiorenali rispetto ai prodotti con altri inibitori della COX-2.

Nel marzo 2006 i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) di Arcoxia (etoricoxib) hanno presentato una domanda per estendere l'indicazione approvata al trattamento della spondilite anchilosante (AS) alla dose giornaliera raccomandata di 90 mg. Nel corso della valutazione della procedura, sono stati sollevati dubbi sulla sicurezza nel lungo periodo di etoricoxib 90 mg nei pazienti con AS. A seguito dei dubbi su un possibile aumento del rischio CV collegato alla dose da 90 mg di etoricoxib, la Francia ha ritenuto che occorresse un riesame del rapporto rischi/benefici di Arcoxia. Pertanto la Francia ha inviato una notifica, ricevuta dall'EMA il 19 settembre 2007; il 20 settembre 2007 è stata avviata una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 6 paragrafo 12 del regolamento (CE) n. 1084/2003 della Commissione.

Il CHMP ha esaminato i dati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio relativi a studi clinici, studi sull'impiego del farmaco e segnalazioni spontanee di reazioni avverse. Il CHMP ha valutato i dati sull'efficacia presentati per AS e i dati raccolti sulla sicurezza per AS nonché per la popolazione dei pazienti con artrite reumatoide per cui è approvata la stessa dose di trattamento.

Il 26 giugno 2008 il CHMP ha concluso che i dati confermano il già noto profilo relativamente negativo di sicurezza nefrovascolare dell'etoricoxib (ipertensione, edema e insufficienza cardiaca congestizia), ma con rischio trombotico CV simile a quello del diclofenac e un certo vantaggio in termini di sicurezza per il tratto GI superiore rispetto a naproxen e diclofenac (ma senza un particolare vantaggio per il tratto GI inferiore). Esistono scarsi dati diretti di confronto sulla sicurezza dei singoli NSAID diversi da diclofenac e naproxen e pertanto risulta difficile stabilire i rischi di etoricoxib rispetto a ibuprofene, ketoprofene o altri NSAID meno comuni.

I dati sull'impiego del farmaco indicano che alcuni pazienti ipertesi vengono avviati alla terapia con etoricoxib. Il CHMP raccomanda pertanto di rafforzare la controindicazione per i pazienti ipertesi e richiama l'attenzione dei medici che prescrivono il medicinale sulla necessità di monitorare la pressione del sangue, in particolare entro 2 settimane dall'inizio del trattamento. È stato stabilito di inviare agli operatori sanitari una comunicazione promemoria su tali misure (DHPC).

I dati degli studi clinici hanno mostrato un effetto terapeutico clinicamente significativo di etoricoxib 90 mg x 1/die per l'AS; esistono tuttavia dati che indicano un'efficacia anche a dosi inferiori. Il CHMP raccomanda pertanto la realizzazione di studi per la determinazione della dose onde stabilire se anche un trattamento con 60 mg x 1/die sarebbe sufficiente per determinati pazienti.

In base all'esame dei dati disponibili il CHMP ritiene che i benefici di etoricoxib siano superiori ai rischi nel trattamento della spondilite anchilosante.

MOTIVI DELLA MODIFICA AL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

- Il comitato ha preso in esame il deferimento presentato ai sensi dell'articolo 6 paragrafo 12 del regolamento (CE) n. 1084/2003 della Commissione per Arcoxia e denominazioni associate.

Considerato che:

- in base ai dati disponibili il CHMP ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici di Arcoxia (etoricoxib) 90 mg x 1/die per l'indicazione AS sia positivo, e che tuttavia le sezioni sulle controindicazioni e le avvertenze del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo sono state rivedute in riferimento alla sicurezza cardiorenale,

il CHMP ha raccomandato di concedere la variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio, i cui riassunti delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e i fogli illustrativi sono riportati nell'allegato III e si basano sulle condizioni descritte nell'allegato IV.

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA,
FOGLIO ILLUSTRATIVO**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

< ARCOXIA(vedere Allegato 1)> 30 mg compresse rivestite con film
< ARCOXIA(vedere Allegato 1)> 60 mg compresse rivestite con film
< ARCOXIA(vedere Allegato 1)> 90 mg compresse rivestite con film
< ARCOXIA(vedere Allegato 1)> 120 mg compresse rivestite con film
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 30, 60, 90 o 120 mg di etoricoxib.

Eccipienti:

30 mg: lattosio 1,4 mg

60 mg: lattosio 2,8 mg

90 mg: lattosio 4,2 mg

120 mg: lattosio 5,6 mg

Per la lista completa degli eccipienti, vedere sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film (compresse).

30 mg compresse: compresse biconvesse, a forma di mela, di colore verde blu, <con inciso '101' su un lato e 'ACX 30' sull'altro>.

60 mg compresse: compresse biconvesse, a forma di mela, di colore verde scuro, <con inciso '200' su un lato e 'ARCOXIA 60' sull'altro>.

90 mg compresse: compresse biconvesse, a forma di mela, di colore bianco, <con inciso '202' su un lato e 'ARCOXIA 90' sull'altro>.

120 mg compresse: compresse biconvesse, a forma di mela, di colore verde chiaro, <con inciso '204' su un lato e 'ARCOXIA 120' sull'altro>.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Per il trattamento sintomatico dell'osteoartrosi (OA), dell'artrite reumatoide (AR), della spondilite anchilosante e del dolore e dei segni di infiammazione associati all'artrite gottosa acuta.

La decisione di prescrivere un inibitore selettivo della COX-2 deve essere basata su una valutazione dei rischi globali del singolo paziente (vedere sezioni 4.3, 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

<ARCOXIA> viene somministrato per via orale e può essere assunto con o senza cibo. L'inizio dell'effetto del medicinale può essere anticipato quando <ARCOXIA> viene somministrato lontano

dai pasti. Questo dato deve essere tenuto in considerazione in caso sia necessario ottenere un rapido sollievo dai sintomi.

Poiché i rischi cardiovascolari dell'etoricoxib possono aumentare con il dosaggio e con la durata dell'esposizione, la durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve essere utilizzato il dosaggio giornaliero minimo efficace. La necessità di trattamento per il sollievo sintomatico e la risposta alla terapia devono essere rivalutati periodicamente, specialmente nei pazienti con osteoartrosi (vedere sezioni 4.3, 4.4, 4.8 e 5.1).

Osteoartrosi

La dose raccomandata è di 30 mg in monosomministrazione giornaliera. In alcuni pazienti con insufficiente sollievo dai sintomi, un aumento della dose a 60 mg in monosomministrazione giornaliera può aumentare l'efficacia. In assenza di un aumento del beneficio terapeutico, dovrebbero essere prese in considerazione altre alternative terapeutiche.

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.

Spondilite anchilosante

La dose raccomandata è di 90 mg in monosomministrazione giornaliera.

Dosaggi superiori a quelli raccomandati per ciascuna indicazione non hanno dimostrato maggiore efficacia o non sono stati studiati. Di conseguenza :

Il dosaggio per OA non deve superare i 60 mg/die

Il dosaggio per AR e spondilite anchilosante non deve superare i 90 mg/die

Il dosaggio per l'artrite gottosa acuta non deve superare i 120 mg/die, limitati ad un massimo di 8 giorni di trattamento.

Anziani

Negli anziani non sono necessari aggiustamenti del dosaggio. Come con altri farmaci, si deve agire con cautela nei pazienti anziani (vedere sezione 4.4).

Insufficienza epatica

Indipendentemente dalla indicazione, 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), indipendentemente dalla indicazione, non deve essere superato il dosaggio di 60 mg **a giorni alterni**; può essere inoltre presa in considerazione la somministrazione di 30 mg in monosomministrazione giornaliera.

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 ≥ 10); l'uso del farmaco è pertanto controindicato in questi pazienti (vedere sezioni 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 sezione 5.2). L'uso di etoricoxib in pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min è controindicato (vedere sezioni 4.3 e 4.4).

Pazienti pediatrici

Etoricoxib è controindicato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 16 anni (vedere sezione 4.3).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla sostanza attiva o a qualsiasi eccipiente di questo prodotto (vedere sezione 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 sezioni 4.6 e 5.3).

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

Clearance stimata della creatinina renale <30ml/min.

Bambini ed adolescenti al di sotto dei 16 anni.

Infiammazione cronica dell'intestino.

Insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II-IV).

Pazienti ipertesi in cui la pressione arteriosa è persistentemente al di sopra di 140/90 mmHg e non è controllata adeguatamente.

Cardiopatia ischemica, arteropatia periferica e/o vasculopatia cerebrale accertate.

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.

Quando etoricoxib viene assunto insieme all'acido acetilsalicilico (anche a basso dosaggio), si osserva un ulteriore aumento del rischio di effetti avversi gastrointestinali (ulcera gastrointestinale o altre complicazioni gastrointestinali). Negli studi clinici a lungo termine non è stata dimostrata una differenza significativa nella sicurezza gastrointestinale tra inibitori selettivi della COX-2 + acido acetilsalicilico e FANS + acido acetilsalicilico (vedere sezione 5.1).

Effetti cardiovascolari

Studi clinici suggeriscono che la classe dei farmaci inibitori selettivi della COX-2 può essere associata ad un rischio di eventi trombotici [specialmente infarto del miocardio (IM) ed ictus], rispetto al placebo e ad alcuni FANS. Poiché i rischi cardiovascolari di etoricoxib possono aumentare con il dosaggio e con la durata dell'esposizione, la durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve essere utilizzato il dosaggio giornaliero minimo efficace. La necessità di trattamento e la risposta alla terapia devono essere rivalutati periodicamente, specialmente nei pazienti con osteoartrosi (vedere sezioni 4.2, 4.3, 4.8 e 5.1).

I pazienti con fattori di rischio significativi per eventi cardiovascolari (es.: ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo) devono essere trattati con etoricoxib solo dopo attenta valutazione (vedere sezione 5.1).

Gli inibitori selettivi della COX-2 non sostituiscono l'acido acetilsalicilico nella profilassi delle patologie cardiovascolari tromboemboliche poiché non hanno effetto antiplastrinico. Pertanto la terapia antiplastrinica non deve essere interrotta (vedere sezioni 4.5 e 5.1).

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 medicinali noti per inibire la sintesi delle prostaglandine, in pazienti che assumono etoricoxib sono stati osservati ritenzione idrica, edema e ipertensione. Tutti i Farmaci Antiinfiammatori Non Steroidei (FANS), incluso l'etoricoxib, possono essere associati ad una nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia o ad una sua recidiva. Per informazioni relative alla risposta terapeutica correlata al dosaggio di etoricoxib vedere il paragrafo 5.1.

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.

Etoricoxib può essere associato con una ipertensione più grave e più frequente rispetto ad altri FANS ed inibitori selettivi delle COX-2, particolarmente ad alti dosaggi. Pertanto, l'ipertensione deve essere sotto controllo prima del trattamento con etoricoxib (vedere paragrafo 4.3) e durante il trattamento con etoricoxib deve essere prestata speciale attenzione al monitoraggio della pressione arteriosa. La pressione sanguigna deve essere monitorata entro 2 settimane dall'inizio del trattamento e quindi periodicamente. Se la pressione arteriosa sale in misura significativa, deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo.

Effetti epatici

Negli studi clinici, in circa l'1% dei pazienti trattati fino ad un anno con 30, 60 e 90 mg al giorno di etoricoxib, sono stati riportati aumenti dei valori di Alanina aminotransferasi [ALT] e/o Aspartato aminotransferasi [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

Se nel corso del trattamento i pazienti vanno incontro ad un deterioramento delle funzioni di uno qualsiasi dei sistemi d'organo descritti sopra, devono essere adottate misure appropriate e deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con etoricoxib. 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.

Nel corso dell'esperienza post-marketing sono state segnalate molto raramente reazioni cutanee serie, alcune delle quali fatali, che includono la dermatite esfoliativa, la sindrome di Stevens-Johnson, e la necrolisi epidermica tossica, in associazione all'uso dei FANS e di alcuni inibitori selettivi della COX-2 (vedere sezione 4.8). Sembra che i pazienti siano a rischio più elevato per tali reazioni durante la fase precoce della terapia, con l'insorgenza dei sintomi nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. In pazienti trattati con etoricoxib sono state segnalate reazioni serie di ipersensibilità (quali anafilassi e angioedema) (vedere sezione 4.8). Alcuni inibitori selettivi della COX-2 sono stati associati ad un incremento del rischio di reazioni cutanee in pazienti con anamnesi positiva per allergia ai farmaci. Il trattamento con etoricoxib deve essere interrotto alla comparsa dei primi segni di rash cutaneo, lesioni a carico delle mucose o di qualsiasi altro segno 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 sezione 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 sezioni 4.6 , 5.1 e 5.3).

<ARCOXIA> 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 monitorato, in particolare durante i primissimi giorni, quando si inizia la terapia con etoricoxib o quando si modifica il dosaggio dell'etoricoxib (vedere sezione 4.4).

Diuretici, ACE-inibitori ed Angiotensina II-Antagonisti (AII-A): 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 o di un antagonista del recettore dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono la cicloossigenasi può determinare un ulteriore deterioramento della funzione renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere tenute in considerazione nei pazienti che assumono l'etoricoxib in concomitanza con gli ACE-inibitori o con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. L'associazione deve pertanto essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere idratati adeguatamente, con attenzione al monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante e periodicamente nel periodo successivo.

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 sezioni 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.

Metotrexate: 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 metotrexate 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 metotrexate 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 metotrexate del 28% ed ha ridotto la clearance renale del metotrexate del 13%. Si raccomanda un adeguato monitoraggio per la tossicità da metotrexate in caso di somministrazione concomitante di metotrexate e di etoricoxib.

Contraccettivi orali: etoricoxib 60 mg in somministrazione concomitante con un contraccettivo orale contenente 35 microgrammi di etinilestradiolo (EE) e 0,5 - 1 mg di noretindrone per 21 giorni ha aumentato la AUC_{0-24h} allo stato stazionario di EE del 37%. Etoricoxib 120 mg in somministrazione concomitante con lo stesso contraccettivo orale o in somministrazioni separate da 12 ore una dall'altra, ha aumentato la AUC_{0-24h} di EE allo stato stazionario dal 50 al 60%. 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).

Terapia ormonale sostitutiva (TOS): la somministrazione di etoricoxib 120 mg con terapia ormonale sostitutiva a base di estrogeni coniugati (0,625 mg di PREMARIN™) per 28 giorni ha aumentato la AUC_{0-24h} media allo stato stazionario di estrone non coniugato (41%), equilin (76%), e 17- β -estradiolo (22%). L'effetto dei dosaggi cronici raccomandati di etoricoxib (30, 60, e 90 mg) non è stato studiato. Gli effetti di etoricoxib 120 mg sull'esposizione (AUC_{0-24h}) ai suddetti componenti estrogenici di PREMARIN sono stati inferiori alla metà degli effetti osservati con la somministrazione di PREMARIN da solo ed il dosaggio è stato aumentato da 0,625 a 1,25 mg. Non è noto il significato clinico di questi aumenti, e dosaggi maggiori di PREMARIN non sono stati studiati in combinazione con etoricoxib. Tali aumenti nella concentrazione estrogenica devono essere presi in considerazione quando si seleziona la terapia ormonale sostitutiva post-menopausa da utilizzare con etoricoxib poiché l'aumento dell'esposizione agli estrogeni può aumentare il rischio di eventi avversi associati con la terapia ormonale sostitutiva.

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 sulfotransferasi

L'etoricoxib è un inibitore dell'attività della sulfotransferasi 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 sulfotransferasi 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 sulfotransferasi 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 sezione 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 sezione 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 sezione 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 sezioni 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 utilizzare macchinari. 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 7152 individui, compresi 4614 pazienti con OA, AR, lombalgia cronica o spondilite anchilosante (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.

In un programma di studio della sicurezza cardiovascolare basato sugli esiti, secondo il quale sono stati valutati i dati combinati provenienti da tre studi clinici controllati con farmaco di confronto attivo, 17.412 pazienti con OA o AR sono stati trattati con etoricoxib (60 mg o 90 mg) per una durata media di circa 18 mesi. I dati di sicurezza e i dettagli di questo studio sono presentati in sezione 5.1.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati o negli studi clinici, con un'incidenza maggiore rispetto al placebo nei pazienti con OA, AR, lombalgia cronica o spondilite anchilosante trattati con etoricoxib 30 mg, 60 mg o 90 mg per un periodo sino a 12 settimane, o negli studi del programma MEDAL, o nell'esperienza post-marketing:

[Molto comuni ($\geq 1/10$) Comuni ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) Non comuni ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) Rari ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) Molto rari ($< 1/10.000$), frequenza sconosciuta (non può essere stimata dai dati disponibili)]

Infezioni ed infestazioni:

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

Disturbi del sistema immunitario:

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Comuni: edema/ritenzione di liquidi.

Non comuni: aumento o diminuzione dell'appetito, aumento ponderale.

Disturbi psichiatrici:

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

Molto rari: stato confusionale, allucinazioni.

Patologie del sistema nervoso:

Comuni: capogiro, cefalea.

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

Patologie dell'occhio:

Non comuni: visione offuscata, congiuntivite.

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non comuni: tinnito, vertigine.

Patologie cardiache:

Comuni: palpitazioni

Non comuni: fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca congestizia, alterazioni aspecifiche dell'ECG, infarto del miocardio*.

Patologie vascolari:

Comuni: ipertensione.

Non comuni: vampate, accidente cerebrovascolare*, attacco ischemico transitorio.

Molto rari: crisi ipertensiva.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comuni: tosse, dispnea, epistassi.

Molto rari: broncospasmo.

Patologie gastrointestinali:

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, gastrite.

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

Patologie epatobiliari:

Molto rari: epatite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comuni: ecchimosi.

Non comuni: edema del volto, prurito, rash.

Molto rari: orticaria, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica.

Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e tessuto osseo:

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

Patologie renali e urinarie:

Non comuni: proteinuria.

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comuni: astenia/faticabilità, sindrome simil-influenzale.

Non comuni: dolore toracico.

Esami diagnostici:

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.

Rari: diminuzione della natriemia.

* Sulla base dell'analisi di studi clinici a lungo termine, controllati con placebo e farmaco attivo, gli inibitori selettivi della COX-2 sono stati associati ad un rischio aumentato di eventi arterotrombotici seri, che includono infarto del miocardio e ictus. Sulla base dei dati esistenti, è improbabile che l'aumento del rischio assoluto per tali eventi superi 1% per anno (categoria di frequenza: *non comuni*).

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, ittero e pancreatite.

4.9 Sovradosaggio

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. Ci sono state segnalazioni di sovradosaggio acuto con etoricoxib, anche se nella maggior parte dei casi non sono state segnalate esperienze avverse. Le esperienze avverse osservate più di frequente sono risultate in linea con il profilo di sicurezza di etoricoxib (per es.: eventi gastrointestinali, eventi cardiorenali).

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: M01AH05

Meccanismo d'azione

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, <ARCOXIA> 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. La 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.

Efficacia

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. Studi con etoricoxib 30 mg in monosomministrazione giornaliera hanno dimostrato un'efficacia superiore al placebo nel corso del periodo di trattamento di 12 settimane (usando valutazioni simili a quelle degli studi sopra citati). In uno studio dose-ranging, etoricoxib 60 mg ha dimostrato un miglioramento significativamente superiore rispetto ai 30 mg in

tutti i 3 endpoints primari nel corso del periodo di trattamento di 6 settimane. Il dosaggio di 30 mg non è stato studiato nell'osteoartrosi delle mani.

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 50 mg tre volte al giorno. Il sollievo dal dolore è stato osservato già quattro ore dopo l'inizio del trattamento.

In pazienti con spondilite anchilosante, etoricoxib 90 mg in monosomministrazione giornaliera ha fornito miglioramenti significativi sul dolore a livello della colonna vertebrale, sulla infiammazione, sulla rigidità e sulla funzionalità. Il beneficio clinico della terapia con etoricoxib è stato osservato già al secondo giorno di terapia ed è stato mantenuto per l'intero corso del periodo di trattamento di 52 settimane.

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

Sicurezza

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

Il Programma MEDAL è stato un programma di studi a disegno prospettico sugli *outcome* di sicurezza cardiovascolare (CV) da dati combinati di tre studi clinici controllati randomizzati, in doppio cieco con farmaco di confronto attivo, gli studi MEDAL, EDGE II, e EDGE.

Lo studio MEDAL è stato uno studio su *outcome* CV condotto su 17.804 pazienti con OA e 5.700 pazienti con AR trattati con etoricoxib 60 (OA) o 90 mg (OA e AR) o con diclofenac 150 mg/die per un periodo medio di 20,3 mesi (massimo di 42,3 mesi, mediana 21,3 mesi). In questo studio sono stati registrati solo eventi avversi seri e interruzioni dovute a qualsiasi evento avverso.

Gli studi EDGE e EDGE II hanno confrontato la tollerabilità gastrointestinale di etoricoxib vs diclofenac. Lo studio EDGE ha incluso 7.111 pazienti con OA trattati con una dose di etoricoxib di 90 mg/die (1,5 volte il dosaggio raccomandato per OA) o di diclofenac 150 mg/die per un periodo medio di 9,1 mesi (massimo 16,6 mesi, mediana 11,4 mesi). Lo studio EDGE II ha incluso 4.086 pazienti con AR trattati con etoricoxib 90 mg/die o diclofenac 150 mg/die per un periodo medio di 19,2 mesi (massimo 33,1 mesi, mediana 24 mesi).

Nel programma MEDAL di dati combinati, 34.701 pazienti con OA o AR sono stati trattati per una durata media di 17,9 mesi (massimo 42,3 mesi, mediana 16,3 mesi), con circa 12.800 pazienti che sono stati trattati per più di 24 mesi. I pazienti arruolati nel Programma avevano un ampio *range* di fattori di rischio cardiovascolare e gastrointestinale al basale. I pazienti con storia recente di infarto del miocardio, bypass coronarico o intervento coronarico percutaneo nei 6 mesi precedenti l'arruolamento sono stati esclusi. Negli studi sono stati permessi l'uso di agenti gastroprotettivi e di aspirina a basso dosaggio.

Sicurezza globale:

Non vi è stata differenza significativa fra i tassi di eventi trombotici cardiovascolari di etoricoxib e quelli di diclofenac. Gli eventi avversi cardiorenali sono stati osservati più di frequente con etoricoxib che con diclofenac, e questo effetto è risultato dose-dipendente (vedere i risultati specifici sotto). Gli eventi avversi gastroenterici ed epatici sono stati osservati con frequenza significativamente maggiore con diclofenac rispetto ad etoricoxib. L'incidenza di esperienze avverse in EDGE e EDGE II e di esperienze avverse considerate serie o tali da portare all'interruzione nello studio MEDAL è stata più alta con etoricoxib che con diclofenac.

Risultati di sicurezza cardiovascolare:

L'incidenza di eventi avversi cardiovascolari trombotici seri confermati (eventi cardiaci, cerebrovascolari e vascolari periferici) è risultato paragonabile fra etoricoxib e diclofenac, e i dati sono riassunti nella tabella di seguito. Non vi sono state differenze statisticamente significative nell'incidenza di eventi trombotici con etoricoxib e con diclofenac in tutti i sottogruppi analizzati incluse tutte le categorie di pazienti con rischio cardiovascolare al basale. I rischi relativi per gli eventi avversi cardiovascolari trombotici seri confermati considerati separatamente con etoricoxib 60mg o 90mg rispetto a diclofenac 150mg sono risultati simili. ◀

Tabella 1: Tassi di eventi trombotici CV confermati (Programma MEDAL, dati combinati)			
	Etoricoxib (N=16819) 25836 Pazienti-anno	Diclofenac (N=16483) 24766 Pazienti- anno	Confronto fra trattamenti
	Tasso[†] (95% IC)	Tasso[†] (95% IC)	Rischio relativo (95% IC)
Eventi avversi cardiovascolari trombotici seri confermati			
Per-protocollo	1,24 (1,11, 1,38)	1,30 (1,17, 1,45)	0,95 (0,81, 1,11)
Per intenzione di trattamento	1,25 (1,14, 1,36)	1,19 (1,08, 1,30)	1,05 (0,93, 1,19)
Eventi cardiaci confermati			
Per-protocollo	0,71 (0,61, 0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74, 1,10)
Per intenzione di trattamento	0,69 (0,61, 0,78)	0,70 (0,62, 0,79)	0,99 (0,84, 1,17)
Eventi cerebrovascolari confermati			
Per-protocollo	0,34 (0,28, 0,42)	0,32 (0,25, 0,40)	1,08 (0,80, 1,46)
Per intenzione di trattamento	0,33 (0,28, 0,39)	0,29 (0,24, 0,35)	1,12 (0,87, 1,44)
Eventi vascolari periferici confermati			
Per-protocollo	0,20 (0,15, 0,27)	0,22 (0,17, 0,29)	0,92 (0,63, 1,35)
Per intenzione di trattamento	0,24 (0,20, 0,30)	0,23 (0,18, 0,28)	1,08 (0,81, 1,44)
[†] Eventi per 100 pazienti-anno; IC = intervallo di confidenza N = numero totale di pazienti inclusi nella popolazione per-protocollo Per-protocollo: tutti gli eventi con la terapia in studio o entro 14 giorni dall'interruzione (esclusi: pazienti in terapia con < 75% del farmaco assegnato in studio o in terapia con FANS non in studio >10% del periodo di osservazione). Per intenzione di trattamento: tutti gli eventi confermati fino alla fine dello studio (inclusi i pazienti potenzialmente esposti a interventi non previsti dallo studio dopo l'interruzione del farmaco in studio). Numero totale di pazienti randomizzati, n= 17.412 con etoricoxib e 17.289 con diclofenac.			

La mortalità CV e la mortalità globale sono risultate simili fra i gruppi di trattamento con etoricoxib e con diclofenac.

Eventi cardiorenali:

Circa il 50% dei pazienti arruolati nello studio MEDAL aveva una storia di ipertensione al basale. Nello studio l'incidenza di interruzioni dovute ad eventi avversi correlati all'ipertensione è stata significativamente maggiore dal punto di vista statistico per etoricoxib rispetto a diclofenac. L'incidenza di eventi avversi per insufficienza cardiaca congestizia (interruzioni ed eventi seri) si è

verificata con tassi simili con etoricoxib 60 mg rispetto a diclofenac 150 mg, ma è stata più alta per etoricoxib 90 mg rispetto a diclofenac 150 mg (statisticamente significativa per etoricoxib 90 mg vs. diclofenac 150 mg nella coorte MEDAL OA). L'incidenza di eventi avversi confermati per insufficienza cardiaca congestizia (eventi seri che hanno portato all'ospedalizzazione o a una visita in un reparto d'emergenza) è risultata più alta in misura non significativa con etoricoxib rispetto a diclofenac 150 mg, e questo effetto è risultato dose-dipendente. L'incidenza di interruzioni dovute ad eventi avversi correlati ad edema è risultata più alta per etoricoxib rispetto a diclofenac 150 mg, e questo effetto è stato dose-dipendente (statisticamente significativo per etoricoxib 90 mg, ma non per etoricoxib 60 mg).

I risultati cardiorenali per EDGE e EDGE II sono risultati in linea con quelli descritti per lo studio MEDAL.

Negli studi individuali del programma MEDAL, l'incidenza assoluta di interruzioni in tutti i gruppi di trattamento per etoricoxib (60 mg o 90 mg) è stata fino al 2,6% per ipertensione, fino all'1,9% per edema, e fino al 1,1% per insufficienza cardiaca congestizia, con maggiori tassi di interruzione osservati con etoricoxib 90 mg rispetto ad etoricoxib 60 mg.

Risultati di tollerabilità gastrointestinale del programma MEDAL:

All'interno di ciascuno dei tre studi parte del programma MEDAL, è stato osservato un tasso di interruzione significativamente minore per etoricoxib rispetto a diclofenac per tutti gli eventi clinici avversi GI (per es.: dispepsia, dolore addominale, ulcera). I tassi di interruzione dovuti ad eventi clinici avversi GI per 100 pazienti-anno nel corso dell'intero periodo di studio sono risultati come segue: 3,23 per etoricoxib e 4,96 per diclofenac nello studio MEDAL; 9,12 con etoricoxib e 12,28 con diclofenac nello studio EDGE; e 3,71 con etoricoxib e 4,81 con diclofenac nello studio EDGE II.

Risultati di sicurezza gastrointestinale del programma MEDAL:

Gli eventi relativi al tratto GI superiore sono stati definiti come perforazioni, ulcere e sanguinamenti. Il sottogruppo di tutti gli eventi del tratto GI superiore considerati complicati includeva perforazioni, ostruzioni, e sanguinamento complicato; il sottogruppo di eventi del tratto GI superiore considerati non complicati includeva sanguinamenti non complicati e ulcere non complicate. Con etoricoxib è stato osservato un tasso globale di eventi GI significativamente minore rispetto a diclofenac. Non vi è stata differenza significativa fra etoricoxib e diclofenac rispetto al tasso di eventi complicati. Per il sottogruppo di eventi emorragici del tratto GI superiore (dato combinato dei complicati e dei non complicati), non c'è stata differenza significativa fra etoricoxib e diclofenac. Nei pazienti in terapia concomitante con aspirina a basso dosaggio (circa il 33% dei pazienti) non vi è stato un beneficio significativo con etoricoxib rispetto a diclofenac per quanto riguarda il tratto GI superiore.

I tassi per 100 pazienti-anno di eventi confermati complicati e non complicati a carico del tratto GI superiore (perforazioni, ulcere e sanguinamenti (PUB) sono stati 0,67 (95% IC 0,57, 0,77) con etoricoxib e 0,97 (95% IC 0,85, 1,10) con diclofenac, risultando in un rischio relativo di 0,69 (95% IC 0,57, 0,83).

E' stato valutato il tasso degli eventi confermati a carico del tratto GI superiore nei pazienti anziani e la riduzione più ampia è stata osservata in pazienti di età ≥ 75 anni, 1,35 [95% IC 0,94, 1,87] vs. 2,78 [95% IC 2,14, 3,56] eventi per 100 pazienti-anno per etoricoxib e diclofenac, rispettivamente.

I tassi di eventi clinici confermati a carico del tratto GI inferiore (perforazione, ostruzione o emorragia del tenue o del crasso (POB)), non sono stati significativamente diversi fra etoricoxib e diclofenac.

Risultati di sicurezza epatica del programma MEDAL:

Etoricoxib è stato associato con un tasso di interruzioni dovute ad esperienze avverse di natura epatica significativamente inferiore rispetto a diclofenac. Nei dati combinati del programma MEDAL, lo 0,3% dei pazienti in terapia con etoricoxib e il 2,7% dei pazienti in terapia con diclofenac hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi di natura epatica.

Il tasso per 100 pazienti-anno è stato 0,22 con etoricoxib e 1,84 per diclofenac (il valore di p è stato <0,001 per etoricoxib vs. diclofenac). La maggior parte delle esperienze avverse epatiche nel programma MEDAL sono state tuttavia non serie.

Ulteriori dati di sicurezza relativi ad eventi trombotici cardiovascolari

Negli studi clinici esclusi gli studi del programma MEDAL, 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 confermati 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.

Ulteriori dati di sicurezza gastrointestinale

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 naprossene 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.

Studio sulla funzione renale negli anziani

Gli effetti di 15 giorni di trattamento con etoricoxib (90 mg), celecoxib (200 mg bid), naprossene (500 mg bid) e placebo su escrezione urinaria di sodio, pressione arteriosa, ed altri parametri di funzionalità renale in soggetti di età compresa tra 60 e 85 anni a regime dietetico di 200 mEq/die di sodio, sono stati valutati in uno studio randomizzato, a doppio cieco, controllato con placebo a gruppi paralleli. Etoricoxib, celecoxib, e naprossene hanno avuto effetti simili sull'escrezione del sodio urinario nel corso di 2 settimane di trattamento. Tutti i comparatori attivi hanno mostrato un aumento dei valori di pressione arteriosa sistolica rispetto al placebo; etoricoxib è stato tuttavia associato ad un aumento statisticamente significativo al giorno 14 rispetto a celecoxib e naprossene (variazione media dal basale per la pressione arteriosa sistolica: etoricoxib 7,7 mmHg, celecoxib 2,4 mmHg, naprossene 3,6 mmHg).

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 $C_{max} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) 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 $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. 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 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 $\mu\text{g/ml}$. 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; etoricoxib 30 mg in monosomministrazione giornaliera non è stato studiato in questa popolazione. Non ci sono dati clinici o farmacocinetici nei pazienti con grave disfunzione epatica (punteggio di Child-Pugh ≥ 10), (vedere sezioni 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 sezioni 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 sezione 4.2).

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 considerati 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 di tossicità 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, è stato osservato un aumento di malformazioni cardiovascolari correlato alla dose a livelli di esposizione inferiori all'esposizione clinica ottenibile nell'uomo al dosaggio giornaliero (90 mg). Non sono state tuttavia osservate malformazioni esterne o dello scheletro fetale correlate al trattamento. In ratti e conigli, vi è stato un aumento correlato alla dose nelle perdite post-impianto ad esposizioni maggiori o uguali a 1,5 volte l'esposizione nell'uomo (vedere sezioni 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 (E171)
Triacetina
Le compresse da 30, 60 e 120 mg contengono anche indigotina lacca (E132) e ferro ossido giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Flaconi: tenere il contenitore ermeticamente chiuso per proteggere dall'umidità.

Blister: conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

30 mg

Blister in alluminio/alluminio in confezioni da 7 e 28 compresse

60, 90 e 120 mg

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 contenenti 30 compresse con due contenitori di essiccante da 1 grammo e 90 compresse con un contenitore di essiccante da 1 grammo.

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

[Vedere Allegato 1- *Completare con i dati nazionali.*]

{Nome e indirizzo}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[*Completare con i dati nazionali.*]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[*Completare con i dati nazionali.*]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[*Completare con i dati nazionali.*]

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

<ARCOXIA(Vedere Allegato I)> 30 mg compresse rivestite con film
< ARCOXIA(Vedere Allegato I)> 60 mg compresse rivestite con film
< ARCOXIA(Vedere Allegato I)> 90 mg compresse rivestite con film
< ARCOXIA(Vedere Allegato I)> 120 mg compresse rivestite con film
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Etoricoxib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 30 mg di etoricoxib.
Ogni compressa contiene 60 mg di etoricoxib.
Ogni compressa contiene 90 mg di etoricoxib.
Ogni compressa contiene 120 mg di etoricoxib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30mg

7 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film

60 mg – 90 mg -120mg

2 compresse rivestite con film
5 compresse rivestite con film
7 compresse rivestite con film
10 compresse rivestite con film
14 compresse rivestite con film
20 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
50 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film
50 compresse rivestite con film (monodose)
100 compresse rivestite con film (monodose)
30 compresse rivestite con film (flaconi in HDPE)
90 compresse rivestite con film (flaconi in HDPE)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Prendere per bocca.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Flaconi

Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Blister

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome e Indirizzo}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

<ARCOXIA(vedere Allegato 1)> 30 mg compresse rivestite con film
< ARCOXIA(vedere Allegato 1)> 60 mg compresse rivestite con film
< ARCOXIA(vedere Allegato 1)> 90 mg compresse rivestite con film
< ARCOXIA(vedere Allegato 1)> 120 mg compresse rivestite con film
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Etoricoxib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

MSD

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONE in HDPE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

<ARCOXIA (vedere Allegato 1)> 60 mg compresse rivestite con film
<ARCOXIA (vedere Allegato 1)> 90 mg compresse rivestite con film
<ARCOXIA (vedere Allegato 1)> 120 mg compresse rivestite con film
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Etoricoxib

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Prendere per bocca.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

30 compresse rivestite con film (flaconi in HDPE)
90 compresse rivestite con film (flaconi in HDPE)

6. ALTRO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

<ARCOXIA(vedere Allegato 1)> 30 mg compresse rivestite con film
< ARCOXIA(vedere Allegato 1)> 60 mg compresse rivestite con film
< ARCOXIA(vedere Allegato 1)> 90 mg compresse rivestite con film
< ARCOXIA(vedere Allegato 1)> 120 mg compresse rivestite con film

[Vedere Allegato I –Completare con i dati nazionali]

Etoricoxib

Legga attentamente tutto il foglio prima di iniziare a prendere il medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia ad altri; per altri individui questo medicinale può essere nocivo, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è <ARCOXIA> e a che cosa serve
2. Prima di prendere <ARCOXIA>
3. Come prendere <ARCOXIA>
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare <ARCOXIA>
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È <ARCOXIA> E A CHE COSA SERVE

- <ARCOXIA> fa parte di un gruppo di medicinali chiamati inibitori selettivi della COX-2. Questi appartengono ad una famiglia di medicinali noti come farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).
- <ARCOXIA> aiuta a ridurre il dolore ed il gonfiore (infiammazione) a livello delle articolazioni e dei muscoli di persone con osteoartrosi, artrite reumatoide, spondilite anchilosante e gotta.

Cos'è l'artrosi (OA)?

L'artrosi è una malattia delle articolazioni. Essa è causata dal progressivo deterioramento delle cartilagini che ricoprono le estremità delle ossa. Questo fatto comporta gonfiore (infiammazione), dolore, dolorabilità, rigidità e disabilità.

Cos'è l'artrite reumatoide?

L'artrite reumatoide è una malattia infiammatoria a lungo termine delle articolazioni. Essa causa dolore, rigidità, gonfiore e perdita progressiva dei movimenti nelle articolazioni colpite. Essa può inoltre causare infiammazione in altre parti del corpo.

Cos'è la gotta?

La gotta è una malattia con improvvisi e ricorrenti attacchi di infiammazione molto dolorosa e arrossamento della articolazioni. È causata dal deposito di cristalli minerali nelle articolazioni.

Cos'è la spondilite anchilosante?

La spondilite anchilosante è una malattia infiammatoria della colonna vertebrale e delle grandi articolazioni.

2. PRIMA DI PRENDERE <ARCOXIA>

Non prenda <ARCOXIA>:

- se è allergico (ipersensibile) all'etoricoxib o ad uno qualsiasi degli eccipienti <ARCOXIA> (vedere Altre informazioni, paragrafo 6)
- se è allergico ai farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), compresa l'aspirina e gli inibitori della COX-2 (vedere Possibili effetti indesiderati, paragrafo 4)
- se ha un'ulcera dello stomaco in fase attiva o un sanguinamento dello stomaco o dell'intestino in fase attiva
- se ha una grave malattia al fegato
- se ha una grave malattia al rene
- se è incinta o c'è la possibilità che sia incinta, o se allatta (vedere 'Gravidanza e allattamento')
- se ha un'età inferiore ai 16 anni
- se ha una malattia infiammatoria dell'intestino, come malattia di Crohn, Colite ulcerosa, o Colite
- se il medico le ha diagnosticato problemi cardiaci come insufficienza cardiaca (di grado moderato o grave), angina (dolore toracico); o se ha avuto un attacco cardiaco; o se è stato sottoposto ad intervento di bypass coronarico; se ha avuto un'arteropatia periferica (ridotta circolazione a gambe e piedi a causa di vasi sanguigni ristretti o occlusi) o se ha avuto qualsiasi tipo di ictus (incluso mini-ictus, attacco ischemico transitorio o TIA). L'etoricoxib può aumentare lievemente il rischio di attacco cardiaco e di ictus; per questo motivo non deve essere usato in persone che hanno già avuto problemi di cuore o ictus
- se ha la pressione sanguigna elevata che non viene controllata dal trattamento (si rivolga al medico o al farmacista se non è sicuro che la pressione sanguigna sia sotto adeguato controllo).

Se pensa che una qualsiasi di queste condizioni La riguarda, non prenda queste compresse prima di aver consultato il medico.

Faccia particolare attenzione con <ARCOXIA>

<ARCOXIA> può non essere adatto a Lei, o Lei può aver bisogno di un controllo periodico durante il trattamento se :

- Ha una storia di sanguinamenti o di ulcere dello stomaco.
- E' disidratato, per esempio a causa di un episodio prolungato di vomito o diarrea.
- Ha un gonfiore dovuto a ritenzione di liquidi.
- Ha una storia di insufficienza cardiaca, attacco cardiaco o qualsiasi altra forma di malattia del cuore.
- Ha una storia di ictus o mini-ictus.
- Ha una storia di alta pressione sanguigna. In alcune persone <ARCOXIA>, specialmente ad alti dosaggi, può aumentare la pressione sanguigna, e il medico periodicamente controllerà la sua pressione sanguigna.
- Ha una storia di malattie del fegato o del rene.
- E' in terapia per un'infezione. <ARCOXIA> può mascherare o nascondere una febbre, che è un segno di infezione.
- E' una donna che sta tentando di rimanere incinta.
- È un anziano (età superiore ai 65 anni).
- Ha diabete, colesterolo alto o abitudine al fumo. Queste sono condizioni che possono aumentare il Suo rischio di malattia cardiaca.

Se ha dei dubbi su qualsiasi delle condizioni appena menzionate, **ne parli con il medico prima di prendere <ARCOXIA>** per verificare se il medicinale è adatto a Lei.

<ARCOXIA> ha la stessa efficacia sia nel paziente più giovane che in quello più anziano. Se Lei è anziano (età superiore ai 65 anni), il medico la controllerà in modo appropriato. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti anziani.

Assunzione di <ARCOXIA> con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista di tutte le medicine che sta prendendo o ha preso recentemente, incluse quelle acquistabili senza ricetta del medico.

In particolare se lei sta prendendo una qualsiasi delle seguenti medicine, è possibile che il medico richieda dei controlli per vedere se queste medicine funzionano bene una volta che Lei ha iniziato a prendere <ARCOXIA>:

- fluidificanti del sangue (anticoagulanti), come il warfarin
- rifampicina (un antibiotico)
- metotrexato (un farmaco usato per la soppressione del sistema immunitario e spesso utilizzato nel trattamento dell'artrite reumatoide)
- farmaci utilizzati per la pressione sanguigna elevata e l'insufficienza cardiaca chiamati ACE-inibitori e bloccanti dei recettori dell'angiotensina, come ad esempio enalapril e ramipril, e losartan e valsartan
- litio (un farmaco usato per alcuni tipi di depressione)
- diuretici
- ciclosporina o tacrolimus (farmaci usati per la soppressione del sistema immunitario)
- digossina (un farmaco per il trattamento dell'insufficienza cardiaca e del ritmo cardiaco irregolare)
- minoxidil (un farmaco per il trattamento della pressione sanguigna alta)
- salbutamolo compresse o soluzione orale (un farmaco per il trattamento dell'asma)
- contraccettivi orali
- terapia ormonale sostitutiva
- aspirina, il rischio di ulcere allo stomaco è più elevato se prende <ARCOXIA> con aspirina.

<ARCOXIA> può essere assunto con basse dosi di aspirina. Se Lei è in cura con aspirina a basso dosaggio per la prevenzione di attacchi cardiaci o ictus, Lei non deve interrompere il trattamento con aspirina senza consultare il medico

-Lei non deve prendere alti dosaggi di aspirina o medicine antinfiammatorie mentre prende <ARCOXIA>.

Gravidanza e allattamento

<ARCOXIA> compresse non deve essere preso durante la gravidanza. In caso di gravidanza o di sospetta gravidanza, o se Lei pensa di poter rimanere incinta, non prenda le compresse. Se resta incinta, smetta di prendere le compresse e consulti il medico. Se non è sicura o se ha bisogno di più informazioni a riguardo, consulti il medico.

Non è noto se <ARCOXIA> venga escreto nel latte umano. Se Lei sta allattando, o pensa che allatterà, contatti il medico prima di prendere <ARCOXIA>. Se Lei sta usando <ARCOXIA> non deve allattare.

Guida di veicoli o utilizzo di macchinari

Alcuni pazienti che prendevano <ARCOXIA> hanno riferito capogiro e sonnolenza.

Non guidi se avverte capogiro o sonnolenza.

Non utilizzi attrezzi o macchinari se avverte capogiro o sonnolenza.

Importanti informazioni su alcuni componenti di <ARCOXIA>

<ARCOXIA> contiene lattosio. Se il medico Le ha detto che lei è incapace di tollerare alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo farmaco.

3. COME PRENDERE <ARCOXIA>

Assumere sempre <ARCOXIA>esattamente come ha prescritto il medico. In caso di dubbi, consulti il medico o il farmacista.

<ARCOXIA>compresse non deve essere preso da bambini o adolescenti al di sotto dei 16 anni di età.

Prendere <ARCOXIA>compresse una volta al giorno per bocca. <ARCOXIA>può essere preso con o senza cibo.

Non prendere più del dosaggio raccomandato per il trattamento della Sua malattia. Il medico valuterà periodicamente il trattamento. È importante che Lei usi il dosaggio più basso in grado di controllare il dolore e che non prenda <ARCOXIA> più a lungo del necessario. Questo perché il rischio di attacchi cardiaci e ictus può aumentare dopo un trattamento prolungato, specialmente con alti dosaggi.

Artrosi

Il dosaggio raccomandato è di 30 mg una volta al giorno, aumentabile, se necessario, fino ad un dosaggio massimo di 60 mg una volta al giorno.

Artrite reumatoide

Il dosaggio raccomandato è di 90 mg una volta al giorno.

Gotta

Il dosaggio raccomandato è di 120 mg una volta al giorno, che deve essere utilizzato solo per il periodo del dolore acuto, limitatamente ad un massimo di 8 giorni di trattamento.

Spondilite anchilosante

Il dosaggio raccomandato è di 90 mg una volta al giorno.

Persone con problemi di fegato

- Se Lei ha una leggera malattia del fegato non deve prendere più di 60 mg al giorno.
- Se ha una malattia **moderata** del fegato non deve prendere più di 60 mg **un giorno sì e un giorno no**, o 30 mg al giorno.

Se prende più <ARCOXIA> di quanto dovrebbe

Non deve mai prendere più compresse di quelle raccomandate dal medico. Se prende troppe compresse di <ARCOXIA> deve contattare immediatamente un medico.

Se dimentica di prendere <ARCOXIA>

E' importante attenersi al dosaggio di <ARCOXIA> indicato dal medico. Se dovesse dimenticare una dose, il giorno seguente si limiti a riprendere il Suo schema di dosaggio abituale. Non prenda una dose doppia per compensare la compressa che ha dimenticato.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI

Come tutti i medicinali <ARCOXIA> può causare effetti collaterali, che tuttavia non si verificano in tutti i pazienti.

Se si manifesta uno dei seguenti sintomi deve interrompere la terapia con ARCOXIA e deve immediatamente contattare il medico:

- respiro affannoso, dolori toracici, o gonfiore delle caviglie che insorgono o iniziano a peggiorare
- colorazione gialla della cute e degli occhi (ittero)-questi sono sintomi di problemi di fegato
- dolore di stomaco grave o continuo o feci che diventano nere
- una reazione allergica che può comprendere problemi cutanei come ulcere o formazione di vescicole, o gonfiore di faccia, labbra, lingua, o gola che può rendere difficoltosa la respirazione.

Nel corso del trattamento con <ARCOXIA> possono manifestarsi i seguenti effetti collaterali:

Comuni (si verificano in più di una persona su 100 e in meno di 1 su 10)

Debolezza e affaticamento, capogiro, mal di testa, malattia simil-influenzale, diarrea, flatulenza, nausea, problemi di digestione (dispepsia), disturbi gastrointestinali come dolore o fastidio allo stomaco, bruciore alla bocca dello stomaco, alterazioni di alcuni esami del sangue legati alla funzione del fegato, gonfiore delle gambe e/o dei piedi dovuto a ritenzione di liquidi (edema), aumento della pressione sanguigna, palpitazioni, comparsa di lividi.

Non comuni (si verificano in più di una persona su 1.000 e in meno di 1 su 100)

Gonfiore di stomaco o d'intestino, dolore toracico, insufficienza cardiaca, attacco di cuore, ictus, mini-ictus (attacco ischemico transitorio), anormalità del battito cardiaco (fibrillazione atriale), infezione della parte alta dell'apparato respiratorio, livelli elevati di potassio nel sangue, alterazione di alcuni esami del sangue e delle urine legati alla funzionalità del rene, cambiamenti delle abitudini intestinali inclusa la stitichezza, bocca secca, ulcere della bocca, alterazione del gusto, gastroenterite, gastrite, ulcera dello stomaco, conati di vomito (vomito), sindrome del colon irritabile, infiammazione dell'esofago, visione offuscata, irritazione e arrossamento degli occhi, sangue dal naso, ronzio alle orecchie, vertigine, aumenti o diminuzioni dell'appetito, aumento di peso, crampi/spasmi muscolari, dolore/rigidità muscolare, difficoltà a dormire, sonnolenza, formicolio o intorpidimento, ansia, depressione, diminuzione dell'acutezza mentale, difficoltà a respirare, tosse, gonfiore della faccia, vampate, eruzione della pelle o prurito della pelle, infezione del tratto urinario.

Rari (si verificano in più di una persona su 10.000 e in meno di 1 su 1.000)

Bassi livelli di sodio nel sangue.

Molto rari (si verificano in meno di 1 persona su 10.000)

Reazioni allergiche (che possono essere abbastanza serie da richiedere l'intervento immediato del medico) inclusa orticaria, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua e/o della gola che può causare difficoltà a respirare e ad inghiottire, broncospasmo (respiro sibilante o respiro corto), reazioni cutanee gravi, infiammazione della superficie interna dello stomaco o ulcere dello stomaco, che possono diventare serie e possono sanguinare, problemi epatici, seri problemi renali, grave aumento della pressione sanguigna, confusione mentale, percezioni visive, sensitive o uditive non provocate da stimoli reali (allucinazioni).

Se uno qualsiasi degli effetti collaterali peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE <ARCOXIA>

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non prendere <ARCOXIA> dopo la data di scadenza indicata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.

Flacone: tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Blister: conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene <ARCOXIA>

- La sostanza attiva è l'etoricoxib. Ciascuna compressa rivestita con film contiene 30, 60, 90 o 120 mg di etoricoxib.
- Gli altri componenti sono:
Interno delle compresse: calcio fosfato dibasico anidro, croscarmellosa sodica, magnesio stearato, cellulosa microcristallina.
Rivestimento delle compresse: cera carnauba, lattosio monoidrato, ipromellosa, titanio diossido (E171), triacetina. Le compresse da 30, 60 e 120 mg contengono anche ferro ossido giallo (colorante E172) e indigotina lacca (colorante E132).

Come si presenta <ARCOXIA> e cosa contiene la confezione

Le compresse di <ARCOXIA> sono disponibili in quattro formulazioni:

compresse da 30 mg biconvesse, a forma di mela, di colore verde blu, con inciso 'ACX 30' su un lato e '101' sull'altro.

compresse da 60 mg, biconvesse, a forma di mela, di colore verde scuro, con inciso 'ARCOXIA 60' su un lato e '200' sull'altro;

compresse da 90 mg, biconvesse, a forma di mela, di colore bianco, con inciso 'ARCOXIA 90' su un lato e '202' sull'altro;

compresse da 120 mg, biconvesse, a forma di mela, di colore verde chiaro, con inciso 'ARCOXIA 120' su un lato e '204' sull'altro.

Confezioni:

30 mg:

Confezioni da 7 e 28 compresse in blister.

60 , 90 e 120 mg:

Confezioni da 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 or 100 compresse in blister; o 30 e 90 compresse in flaconi.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione alla immissione in commercio e produttore

[Vedere Allegato 1 - Completare con i dati nazionali]

{Nome e indirizzo}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Questo prodotto medicinale è autorizzato in altri paesi membri dell'EEA con i seguenti nomi:

Austria	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg-Filmtabletten
Belgio	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Bulgaria	ARCOXIA
Rep.Ceca	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Cipro	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg
Danimarca	Arcoxia
Estonia	Arcoxia
Finlandia	Arcoxia 30, 60, 90 ja 120 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Francia	Arcoxia 30 mg, comprimé pelliculé
Germania	ARCOXIA 30/60/90/120 mg Filmtabletten
Grecia	ARCOXIA 30mg, 60mg, 90mg, 120mg compresse rivestite con film
Hungheria	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg filmtabletta
Islanda	Arcoxia
Irlanda	Arcoxia 30, 60, 90 or 120 mg compresse rivestite con film
Italia	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg compresse rivestite con film
Lettonia	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg un 120 mg apvalkotās tableti
Lituania	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg plėvele dengtos tabletės
Lussemburgo	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Malta	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg compresse rivestite con film
Paesi Bassi	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Norvegia	Arcoxia
Polonia	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg tabletki powlekane
Portogallo	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg comprimidos revestidos por película
Romania	ARCOXIA 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimate filmate
Slovacchia	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Slovenia	Arcoxia 30/60/90/120 mg filmsko obložene tablete
Spagna	Arcoxia 30, 60, 90 y 120 mg comprimidos recubiertos con película
Svezia	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg och 120 mg filmdragerade tabletter
Regno Unito	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg compresse rivestite con film

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il (MM/AAAA).

ALLEGATO IV

CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Le autorità nazionali competenti (NCA) dovranno garantire il soddisfacimento delle seguenti condizioni da parte dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio:

- Una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC) dovrà essere trasmessa a tutti gli operatori sanitari che prescrivono etoricoxib in conformità con la prassi nazionale. Questa comunicazione dovrà informare gli operatori sanitari dei rischi cardiorenali associati ad Arcoxia e dovrà essere conforme alla DHPC approvata dal CHMP.