

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 all'Immissione in Commercio</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	60mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	90mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	120mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Auxib	60mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Auxib	90mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Auxib	120mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Belgio	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgio	Arcoxia	60 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</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 Brussels Belgio	Arcoxia	90 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Belgio	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgio	Arcoxia	120 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Belgio	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgio	Ranaxox	60 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Belgio	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgio	Ranaxox	90 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Belgio	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgio	Ranaxox	120 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Cipro	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Arcoxia	60 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Cipro	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Arcoxia	90 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Cipro	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Arcoxia	120 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Repubblica Ceca	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Arcoxia	60 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Repubblica Ceca	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Arcoxia	90 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Repubblica Ceca	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Arcoxia	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

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Danimarca	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Arcoxia	90 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Arcoxia	120 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Arcoxia	60 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Arcoxia	90 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Arcoxia	120 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Arcoxia	60mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Arcoxia	90mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Arcoxia	120mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Turox	60mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Turox	90mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Turox	120mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Germania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Germania	Etoricoxib MSD	120 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Germania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Germania	Etoricoxib MSD	90 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Germania	Etoricoxib MSD	60 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Germania	Auxib	120 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Germania	Auxib	90 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Germania	Auxib	60 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Germania	Arcoxia	120 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Germania	Arcoxia	90 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Germania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Germania	Arcoxia	60 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Grecia	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Atene-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Atene Grecia	Arcoxia	60mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Grecia	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Atene-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Atene Grecia	Arcoxia	90mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Grecia	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Atene-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Atene Grecia	Arcoxia	120mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Grecia	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Atene-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Atene Grecia	Turox	60mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Grecia	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Atene-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Atene Grecia	Turox	90mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Grecia	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Atene-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Atene Grecia	Turox	120mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Ungheria	MSD Ungheria Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Ungheria	Arcoxia	60 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Ungheria	MSD Ungheria Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Ungheria	Arcoxia	90 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Ungheria	MSD Ungheria Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Ungheria	Arcoxia	120 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Islanda	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Arcoxia	60 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Islanda	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Arcoxia	90 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Islanda	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Arcoxia	120 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito	Arcoxia	60 mg	Tablet	Uso orale
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito	Arcoxia	90 mg	Tablet	Uso orale
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito	Arcoxia	120 mg	Tablet	Uso orale
Italia	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbri, 6 I-00191 Roma Italia	Arcoxia	60mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Italia	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia	Arcoxia	90mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Italia	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia	Arcoxia	120mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Italia	Algix	60mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Italia	Algix	90mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Italia	Algix	120mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia	Recoxib	60mg	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

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia	Recoxib	120mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Italia	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Italia	Tauxib	60mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Italia	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Italia	Tauxib	90mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Italia	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Italia	Tauxib	120mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Latvia	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Latvia	Arcoxia	60 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Latvia	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Latvia	Arcoxia	90 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Latvia	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Latvia	Arcoxia	120mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Lituania	Merck Sharp & Dohme UAB, Lituania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Lituania	Aroxia	60 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Lituania	Merck Sharp & Dohme UAB, Lituania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Lituania	Aroxia	90 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Lituania	Merck Sharp & Dohme UAB, Lituania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Lituania	Aroxia	120 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Lussemburgo	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgio	Aroxia	60 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Lussemburgo	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgio	Aroxia	90 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Lussemburgo	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgio	Aroxia	120 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Lussemburgo	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgio	Ranacox	60 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Lussemburgo	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgio	Ranacox	90 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Lussemburgo	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgio	Ranacox	120mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito	Arcoxia	60mg	Tablet	Uso orale
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito	Arcoxia	90mg	Tablet	Uso orale
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito	Arcoxia	120mg	Tablet	Uso orale
Paesi Bassi	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Arcoxia	60 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Paesi Bassi	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Arcoxia	90 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Paesi Bassi	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Arcoxia	120 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Paesi Bassi	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Auxib	60 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Paesi Bassi	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Auxib	90 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Paesi Bassi	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Auxib	120 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Norvegia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Arcoxia	60 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Norvegia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Arcoxia	90 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Norvegia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Arcoxia	120 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Polonia	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Polonia	Arcoxia	60 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Polonia	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Polonia	Arcoxia	90 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Polonia	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Polonia	Arcoxia	120 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Portogallo	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portogallo	Arcoxia	60 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Portogallo	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos Portogallo	Arcoxia	90 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Portogallo	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos Portogallo	Arcoxia	120 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Portogallo	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portogallo	Exxiv	60 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Portogallo	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portogallo	Exxiv	90 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Portogallo	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portogallo	Exxiv	120 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Portogallo	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos Portogallo	Turox	60 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Portogallo	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos Portogallo	Turox	90 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Portogallo	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos Portogallo	Turox	120 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Slovacchia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Arcoxia	60 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Slovacchia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Arcoxia	90 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Slovacchia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Arcoxia	120 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Slovenia	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovenia	Arcoxia	60 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Slovenia	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovenia	Arcoxia	90 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Slovenia	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovenia	Arcoxia	120 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Spagna	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 SPAGNA	Arcoxia	60mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Spagna	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 SPAGNA	Arcoxia	90mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Spagna	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 SPAGNA	Arcoxia	120mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Spagna	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 SPAGNA	Exxiv	60mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Spagna	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 SPAGNA	Exxiv	90mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Spagna	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 SPAGNA	Exxiv	120mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Svezia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Arcoxia	60 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Svezia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Arcoxia	90 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Svezia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Arcoxia	120 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Svezia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Turox	60 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Svezia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Turox	90 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Svezia	Merck Sharp & Dohme B.V 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	Tablet	Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito	Arcoxia	90 mg	Tablet	Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito	Arcoxia	120 mg	Tablet	Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito	Auxib	60 mg	Tablet	Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito	Auxib	90 mg	Tablet	Uso orale

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito	Auxib	120 mg	Tablet	Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito	Exxiv	60 mg	Tablet	Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito	Exxiv	90 mg	Tablet	Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito	Exxiv	120 mg	Tablet	Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito	Turox	60 mg	Tablet	Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito	Turox	90 mg	Tablet	Uso orale

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito	Turox	120 mg	Tablet	Uso orale

ALLEGATO II

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

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE PER LA MODIFICA DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nel settembre 2004 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di rofecoxib, un inibitore selettivo della Cox-2, ha informato l'EMEA che un recente studio clinico (APPROVe) aveva rivelato un rischio di eventi cardiovascolari trombotici indotti dal rofecoxib. Di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio il 30 settembre 2004 ha ritirato il Vioxx (rofecoxib) dal mercato in tutto il mondo e sono state espresse preoccupazioni circa la sicurezza cardiovascolare degli inibitori della Cox-2.

A seguito di discussioni tenutesi nella riunione plenaria del CHMP dell'ottobre 2004, la Commissione europea ha raccomandato che questo problema di sanità pubblica relativo a tutti gli aspetti della sicurezza cardiovascolare, compresi eventi trombotici ed eventi cardiorenali, fosse sottoposto a deferimenti comunitari ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche in merito ai prodotti contenenti celecoxib, etoricoxib e lumiracoxib autorizzati con procedura decentralizzata e soggetti alla nuova procedura di cui all'articolo 18 del regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio e successive modifiche in merito ai prodotti contenenti celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) e valdecoxib (Bextra/Valdyn) autorizzati con procedura centralizzata, deferimenti che sono stati avviati nel novembre 2004.

Nel corso della riunione del CHMP del febbraio 2005 si è discusso della sicurezza cardiovascolare. Il CHMP ha deciso che era necessario adottare una misura di sicurezza restrittiva urgente (USR) sulla sicurezza cardiovascolare al fine di introdurre nuove controindicazioni e potenziare le avvertenze e le informazioni sugli effetti collaterali nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP). Questa USR è stata avviata il 16 febbraio 2005 e si è conclusa il 17 febbraio 2005.

Il 7 aprile 2005 la FDA (Food and Drug Administration) e l'EMEA hanno invitato la Pfizer a ritirare volontariamente dal mercato Bextra (valdecoxib) e la Pfizer ha accettato di sospendere la vendita e l'immissione in commercio di Bextra in tutto il mondo in attesa di ulteriori discussioni sul rapporto rischi/benefici sfavorevole a causa di dati su gravi reazioni cutanee.

Il 20 aprile 2005 la Pfizer ha presentato dati su reazioni cutanee gravi per Valdecoxib, nel corso di un'audizione.

Su richiesta della Commissione europea è stato ampliato il campo di applicazione della revisione di classe in corso, con l'aggiunta della valutazione delle reazioni cutanee gravi oltre agli aspetti relativi alla sicurezza cardiovascolare.

Tra novembre 2004 e giugno 2005 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito al CHMP spiegazioni orali sulla sicurezza cardiovascolare e cutanea per Etoricoxib il 18 Gennaio ed il 15 Febbraio 2005.

Il 23 giugno 2005 il CHMP ha concluso che:

- previa valutazione dei:
 - nuovi dati forniti su rofecoxib dallo studio clinico APPROVe, che hanno rivelato un rischio di eventi cardiovascolari trombotici,
 - dati su celecoxib presentati nello studio APC, che suggeriscono un aumentato rischio dose correlato di eventi cardiovascolari seri,
 - dati su valdecoxib e parecoxib presentati negli studi CABG (Coronary Artery Bypass Graft) e CABG II, che mostrano un'incidenza più elevata di eventi cardiovascolari tromboembolici gravi nel braccio di trattamento con parecoxib/valdecoxib in confronto al gruppo di pazienti trattati con placebo,
 - dati su etoricoxib nello studio EDGE e in analisi combinate di altri studi clinici, che suggeriscono una corrispondenza con un rischio trombotico più elevato rispetto a naprossene,

- dati su lumiracoxib nello studio TARGET, che suggeriscono un lieve aumento degli eventi trombotici (specialmente infarto miocardico) rispetto al naprossene, tutti i dati a disposizione mostrano un maggiore rischio di reazioni cardiovascolari avverse per la classe di inibitori della COX-2 ed hanno confermato che vi è una corrispondenza tra la durata e la dose di assunzione e la probabilità di insorgenza di una reazione cardiovascolare avversa.

▪ A seguito della valutazione dei dati relativi alle reazioni cutanee gravi etoricoxib è associato con un tasso relativamente limitato di reazioni cutanee serie. Le stime correnti sono tuttavia basate su dati limitati e l'entità delle sotto-notifiche non è quantizzabile.

Il CHMP ha confermato le modifiche delle informazioni sul prodotto già introdotte con una variazione di tipo II adottata nel Maggio 2005 a seguito della USR di febbraio ed ha richiesto ulteriori modifiche.

Le modifiche delle informazioni sul prodotto relative agli eventi cardiovascolari possono essere riassunte come segue:

- aggiunta di una frase che afferma che la decisione di prescrivere un inibitore selettivo della COX-2 deve essere basata su di una valutazione dei rischi globali del singolo paziente.
- Aggiunta di una frase che afferma che i medici prescrittori devono utilizzare il dosaggio minimo efficace, per la più breve durata possibile del trattamento, e che la necessità del sollievo dal dolore deve essere rivalutata frequentemente.
- Aggiunta delle controindicazioni *Cardiopatía ischemica e/o vasculopatía cerebrale accertate e arteropatía periferica*.
- Aggiunta di un'avvertenza sugli studi clinici che suggerisce che gli inibitori selettivi della Cox-2 possono essere associati con un rischio di eventi trombotici (specialmente IM ed ictus), rispetto a placebo e ad alcuni FANS.
- Aggiunta di un'avvertenza per i pazienti che presentano fattori di rischio di cardiopatie, quali ipertensione, iperlipidemia (livelli elevati di colesterolo), diabete e fumo.
- Aggiunta di un'avvertenza per i medici prescrittori di prendere in considerazione l'interruzione della terapia qualora si dovesse verificare nel corso del trattamento del paziente un deterioramento di una qualsiasi delle funzioni di sistema d'organo descritte
- Aggiunta di un'avvertenza per i medici prescrittori relativa all'ipertensione e al monitoraggio della pressione arteriosa durante il trattamento con etoricoxib. Se la pressione arteriosa sale in misura significativa, deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo.
- Aggiunta di un'avvertenza per i medici prescrittori di agire con cautela quando vengono prescritti i FANS in somministrazione concomitante con gli ACE-inibitori o gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Le modifiche delle informazioni sul prodotto relative alle SCAR (gravi reazioni cutanee) possono essere riassunte come segue:

- aggiunta di un'avvertenza per segnalare che l'insorgenza di reazioni cutanee avviene nella maggior parte dei casi nei primi mesi del trattamento.
- Aggiunta di una avvertenza per i pazienti con anamnesi di una qualsiasi allergia ai medicinali;
- rafforzamento di un'avvertenza che sottolinea il fatto che sono state segnalate reazioni cutanee gravi con gli inibitori della Cox-2.
- Aggiunta di una descrizione più dettagliata dei primi segni delle reazioni cutanee che portano all'interruzione del trattamento.

MOTIVI DELLA MODIFICA DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Considerato che il CHMP

- è del parere che il rapporto rischi/benefici dei farmaci contenenti etoricoxib rimane favorevole nelle indicazioni concordate e che le autorizzazioni all'immissione in commercio devono essere mantenute sia pur con le revisioni dei riassunti delle caratteristiche del prodotto (allegati al parere del CHMP come allegato III),
- ha concluso che la sicurezza cardiovascolare e le gravi reazioni cutanee devono essere monitorate e valutate continuamente e accuratamente,
- raccomanda misure di follow-up destinate ad investigare ulteriormente la sicurezza di etoricoxib.

ALLEGATO III

EU RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

NB: Questo SPC è quello precedentemente annesso alla Decisione della Commissione riguardo questo 'Community Referral' (Articolo 31) per prodotti medicinali contenenti etoricoxib. Il testo era quello valido all'epoca.

Una volta ottenuta la Decisione della Commissione, le autorità competenti degli Stati Membri aggiorneranno l'informazione relativa al prodotto come stabilito. Questo SPC potrebbe perciò non rappresentare il testo attuale.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

< NOME DI FANTASIA (vedere Allegato 1)> 60 mg compresse rivestite con film
< NOME DI FANTASIA (vedere Allegato 1)> 90 mg compresse rivestite con film
< NOME DI FANTASIA (vedere Allegato 1)> 120 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film.

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 trattamento sintomatico dell'osteoartrosi (OA), dell'artrite reumatoide (AR) 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

< 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 deve essere tenuto in considerazione in caso sia necessario ottenere un rapido sollievo dai sintomi.

Osteoartrosi

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.

Il dosaggio per OA non deve superare 60mg/die
Il dosaggio per AR non deve superare 90mg/die
Il dosaggio per l'artrite gottosa acuta non deve superare 120mg/die, limitati ad un massimo di 8 giorni di trattamento.

Poichè 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 4.3, 4.4, 4.8 e 5.1).

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 ≥ 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).

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

4.3 Controindicazioni

Storia di 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 ≥ 10).

Clearance stimata della creatinina renale < 30 ml/min.

Bambini ed adolescenti al di sotto dei 16 anni.

Inflammatione cronica dell'intestino.

Insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II-IV).

Pazienti ipertesi in cui la pressione arteriosa non è controllata adeguatamente.

Cardiopatia ischemica, arteriopatia 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 basse dosi) 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 gli 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 ed ictus), rispetto al placebo e ad alcuni FANS.

Poichè 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 di sigaretta) 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 poichè 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 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.

Etoricoxib può essere associato ad una ipertensione più grave e più frequente rispetto ad altri FANS ed inibitori selettivi delle COX-2, particolarmente ad alti dosaggi. Durante il trattamento con etoricoxib

deve essere pertanto prestata speciale attenzione al monitoraggio della pressione arteriosa. 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 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 si verifica un deterioramento delle condizioni cliniche del paziente 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, inclusa 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). I pazienti sembrano essere maggiormente a rischio per queste reazioni avverse nelle fasi iniziali del trattamento: nella maggior parte dei casi l'insorgenza dei sintomi si verifica entro il primo mese di trattamento.

In pazienti trattati con etoricoxib sono state segnalate gravi reazioni di ipersensibilità (come 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 eruzione cutanea, lesioni a livello 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).

< 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 monitorato, particolarmente

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.

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: Etoricoxib 60 mg in somministrazione concomitante con un contraccettivo orale contenente 35mcg 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: 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 (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 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.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati 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 1/1.000, < 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.

Alterazioni del sistema immunitario:

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

Alterazioni 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 rare: confusione, allucinazioni.

Alterazioni del sistema nervoso:

Comuni: capogiro, cefalea.

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

Disturbi oculari:

Non comuni: visione offuscata.

Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare:

Non comuni: tinnito.

Alterazioni cardiache:

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

Alterazioni del sistema vascolare:

Comuni: ipertensione.

Non comuni: vampate, accidente cerebrovascolare*.

Molto rari: crisi ipertensiva.

Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino:

Non comuni: tosse, dispnea, epistassi.

Molto rari: broncospasmo.

Alterazioni dell'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).

Alterazioni epatobiliari:

Molto raramente: epatite

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo:

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

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

Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico, tessuto connettivo e tessuto osseo:

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

Alterazioni renali e delle vie urinarie:

Non comuni: proteinuria.

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

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione:

Gli inibitori selettivi della COX-2 sono stati associati con un aumento del rischio di eventi trombotici gravi a livello arterioso, inclusi infarto del miocardio ed ictus, in base ad analisi di studi clinici a lungo termine con controllo attivo e con placebo. In base ai dati esistenti e' improbabile che l'aumento del rischio assoluto per tali eventi superi l'1% all'anno (categoria di frequenza: *non comuni*).

Comuni: astenia/faticabilità, sindrome simil-influenzale.

Non comuni: dolore toracico.

Indagini diagnostiche:

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, ittero e pancreatite.

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: M01 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 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.

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.

Uno studio su circa 7100 pazienti con osteoartrosi ha confrontato il profilo di tollerabilità gastrointestinale di etoricoxib 90 mg (1,5 volte il dosaggio raccomandato per l'OA) con diclofenac 150 mg. I pazienti sono stati trattati per una durata mediana di 11 mesi. Nello studio erano permessi l'uso di agenti gastroprotettivi e di aspirina a basso dosaggio. I dati sul profilo di sicurezza gastrointestinale e cardiovascolare sono riassunti di seguito.

Risultati di tollerabilità e sicurezza gastrointestinale: etoricoxib è stato associato in misura statisticamente significativa ad una minore incidenza di pazienti ritirati rispetto a diclofenac. I ritiri dei pazienti sono stati dovuti ad un endpoint composito predefinito di eventi avversi clinici gastrointestinali e di eventi avversi di laboratorio correlati a valori elevati dei test di funzionalità epatica. L'incidenza di eventi clinici gastrointestinali che hanno portato al ritiro dei pazienti è risultata minore in misura statisticamente significativa per etoricoxib rispetto a diclofenac (7,1% vs 9,1%, rispettivamente). L'incidenza di perforazioni, ulcerazioni e sanguinamenti confermati del tratto gastrointestinale superiore è stata la stessa per etoricoxib e diclofenac (1,11 eventi per 100 pazienti/anni).

Nello studio sono stati osservati i seguenti ulteriori risultati di sicurezza:

Dati cardiovascolari:

Le incidenze degli eventi trombotici seri sono state: etoricoxib 1,25 eventi per 100 pazienti/anni rispetto a 1,15 eventi per 100 pazienti/anni per diclofenac (rischio relativo 1,07; 95% IC: 0,65%, 1,74%) Le incidenze di infarto del miocardio sono state di 0,68 vs 0,42 eventi per 100 pazienti/anni per etoricoxib e diclofenac, rispettivamente. Le incidenze di ictus ischemico sono state di 0,14 vs 0,23 per 100 pazienti/anni per etoricoxib vs diclofenac, rispettivamente.

Eventi cardiorenali: dal punto di vista statistico è stato significativamente superiore il numero di pazienti trattati con etoricoxib, rispetto ai pazienti trattati con diclofenac, che ha sperimentato eventi avversi associati a ipertensione (11,7% vs 5,9%) ed edema (7,5% vs 5,9%). Dal punto di vista statistico è stata osservata una percentuale significativamente maggiore di interruzioni dovute ad ipertensione (2,3% vs 0,7%). L'incidenza di interruzioni dovute ad edema è stata dello 0,9% per etoricoxib vs 0,7% per diclofenac. L'incidenza di insufficienza cardiaca congestizia è stata dello 0,4% per etoricoxib vs 0,2% per diclofenac.

Eventi avversi a livello epatico: etoricoxib è stato associato ad un tasso di pazienti ritirati significativamente inferiore dal punto di vista statistico rispetto a diclofenac (0,3% vs 5,2%), dovuto principalmente a incrementi dei valori dei test di funzionalità epatica. La maggior parte degli incrementi dei valori dei test di funzionalità epatica con diclofenac che hanno portato ad interruzioni sono stati superiori a 3 volte il limite superiore della norma.

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'inflammation 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 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 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.

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 naprossene 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.

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 200mEq/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 confronti attivi hanno mostrato un aumento dei valori di pressione arteriosa sistolica rispetto a 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 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 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 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 '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 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 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 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 (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

Da implementare localmente

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

Da implementare localmente

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

giorno mese, anno

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

giorno mese, anno

ALLEGATO IV
CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Misure di follow-up da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Su richiesta del CHMP, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha accettato di presentare le seguenti misure di follow-up:

Settore	Descrizione
Clinico 1	Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio s'impegna a informare il CHMP del risultato degli studi MEDAL e EDGE II sulla sicurezza cardiovascolare e gastrointestinale, non appena saranno completati, e a fornire tutti gli aggiornamenti necessari che si rendessero disponibili.
Clinico 2	Continuare a monitorare l'esposizione dei pazienti a etoricoxib nella banca dati GPRD e a valutare il contributo potenziale dello studio (o degli studi) di osservazione. Presentare al CHMP un protocollo descrittivo di studio.
Clinico 3	Le eventuali modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto saranno immediatamente comunicate ai responsabili sanitari e inserite senza indugio nei documenti stampati e nei siti web sul prodotto.
Clinico 4	Realizzare il proprio piano di gestione dei rischi, secondo quanto comunicato al CHMP nel corso della riunione di quest'ultimo del maggio 2005 e indicato nella risposta alla relazione di valutazione in data 10 maggio 2005.