

ANEXO I

**LISTA DOS NOMES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S) DE
ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S), DO(S) TITULAR(ES) DA(S)
AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

Estado Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau - City - Straße 6 A-1220 Wien Áustria	ARCOXIA	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	Merck Sharp and Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgium	ARCOXIA	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
República Checa	Merck Sharp & Dohme B.V. Waanderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	ARCOXIA	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Chipre	Merck Sharp & Dohme BV. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	ARCOXIA	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 Postbox 581 NL 2031 BN Haarlem The Netherlands	ARCOXIA	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Estónia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	ARCOXIA	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, P.O Box 581 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	ARCOXIA	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Estado Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
França	Merck Sharp Dohme Chibret 3 avenue Hoche 75114 Paris Cedex 8 France	ARCOXIA	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Germany	ARCOXIA	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	VIANEX S.A. Tatoiou Street Nea Erythrea 14671 Greece	ARCOXIA	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Hungria	Merck Sharp & Dohme Magyarország Kft. Alkotás utca 50 1123 Budapest Hungary	ARCOXIA	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Islândia	Merck Sharp & Dohme - Regulatory Affairs Iceland Smedeland 8 DK-2600 Glostrup Danmark	ARCOXIA	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Irlanda	Merck Sharp and Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9B4 England	ARCOXIA	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Merck Sharp & Dohme S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Italy	ARCOXIA	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Estado Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Letónia	SIA Merck Sharp & Dohme Latvija Skanstes 13 Riga, LV-1013 Latvia	ARCOXIA	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Lituânia	UAB „Merck Sharp & Dohme“ Lenkoji str. 27/ Kestucio str. 59 LT-08124 Vilnius Lithuania	ARCOXIA	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme Chaussee de Waterloo 1135 B – 1180 Bruxelles Belgium	ARCOXIA	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Malta	Merck, Sharp & Dohme Ltd Hertfordshire Road Hoddesdon Hertsfordshire EN11 9BU United Kindgdom	ARCOXIA	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Holanda	Merck Sharp & Dohme B.V. Waanderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	ARCOXIA	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	ARCOXIA	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Polónia	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warsaw Poland	ARCOXIA	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Estado Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. PRT Quinta da Fonte – Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo Paço d' Arcos Portugal	ARCOXIA	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
República Eslovaca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O. Box 581 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	ARCOXIA	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Eslovénia	Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o. Šmartinska 140 1000 Ljubljana Slovenia	ARCOXIA	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Merck Sharp & Dohme de España, S.A. Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid Spain	ARCOXIA	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Suécia	Merck Sharp & Dohme BV PO Box 581 NL-2003 PC Haarlem The Netherlands	ARCOXIA	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Reino Unido	Merck Sharpe & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU United Kingdom	ARCOXIA	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

Introdução

O etoricoxib é um inibidor selectivo da COX-2 (cicloxygenase-2) indicado para o alívio sintomático da osteoartrite (OA, 30-60 mg uma vez por dia), da artrite reumatóide (AR, 90 mg uma vez por dia) e da dor e sinais de inflamação associados à artrite gotosa aguda (120 mg uma vez por dia).

O etoricoxib foi incluído em procedimentos de consulta anteriores do CHMP relativamente à segurança dos inibidores selectivos da COX-2, concluídos em 2004 e 2005. Ambos os procedimentos de consulta estavam relacionados com a segurança de medicamentos inibidores da COX-2, incluindo o etoricoxib, tendo sido dada especial atenção à segurança gastrointestinal (GI) e cardiovascular (CV). Estes deram origem a actualizações da informação sobre o medicamento, de modo a incluir advertências de classe acerca dos riscos de reacções CV trombóticas, GI e cutâneas graves aos inibidores selectivos da COX-2. Além das advertências de classe e das contra-indicações, introduzidas para todos os inibidores selectivos da COX-2, no caso específico do etoricoxib foi introduzida uma contra-indicação para doentes com hipertensão cuja pressão arterial não esteja devidamente controlada, devido à evidência de taxas mais elevadas de eventos cardiorrenais do que com outros medicamentos inibidores da COX-2.

Em Março de 2006, os titulares da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) para o Arcoxia (etoricoxib) apresentaram um pedido de extensão das indicações licenciadas de modo a incluir o tratamento da espondilite anquilosante (EA), com uma dose diária recomendada de 90 mg. Durante a avaliação do procedimento, foram levantadas preocupações relativamente à segurança a longo prazo do etoricoxib 90 mg em doentes com EA. No seguimento das preocupações relativas a um possível risco acrescido ao nível cardiovascular (CV) relacionado com a utilização da dose de 90 mg do etoricoxib, a França considerou necessária uma revisão do perfil de benefício/risco do Arcoxia. Deste modo, a França enviou uma notificação recebida pela EMEA em 19 de Setembro de 2007, e em 20 de Setembro de 2007 foi iniciado o procedimento de consulta previsto no n.º 12 do artigo 6.º do Regulamento (CE) n.º 1084/2003 da Comissão.

O CHMP reviu os dados submetidos pelos titulares da AIM com base em ensaios clínicos, estudos de utilização do medicamento e comunicações espontâneas de reacções adversas ao medicamento. O CHMP avaliou os dados de eficácia submetidos para a EA e os dados de segurança recolhidos relativamente à EA, bem como no caso da população com artrite reumatóide, para a qual foi aprovada a mesma dose terapêutica.

Em 26 de Junho de 2008, o CHMP concluiu que os dados confirmam o perfil de segurança renovascular conhecido relativamente adverso do etoricoxib (hipertensão, edema e insuficiência cardíaca congestiva), mas um risco tromboembólico ao nível CV semelhante ao do diclofenac e alguma vantagem em termos de segurança do tracto GI superior relativamente ao naproxeno e ao diclofenac (apesar de não apresentar nenhuma vantagem particular na segurança do tracto GI inferior). Existem poucos dados de segurança comparativos directos relativamente a AINE individuais para além do diclofenac e do naproxeno, pelo que se torna difícil determinar os riscos do etoricoxib em comparação com o ibuprofeno, cetoprofeno ou outros AINE utilizados com menos frequência. Os dados de utilização do medicamento mostraram que alguns doentes com pressão arterial elevada estão a iniciar o tratamento com etoricoxib. O CHMP recomenda, por isso, o reforço das contra-indicações para doentes hipertensos e o alerta dos prescritores para o facto de que a pressão arterial tem de ser monitorizada, especialmente no período de 2 semanas a partir do início do tratamento. Os profissionais de saúde devem ser lembrados destas medidas através de um comunicado por escrito (DHCP).

Os dados dos ensaios clínicos demonstraram um efeito terapêutico clinicamente significativo para a dose de 90 mg de etoricoxib uma vez por dia para a indicação de EA; contudo, existem alguns dados que indicam que doses mais baixas também poderão ser eficazes. Assim, o CHMP recomenda que

sejam realizados estudos de determinação de doses, a fim de concluir se o tratamento com 60 mg uma vez por dia também seria adequado em alguns doentes.

Com base na revisão dos dados disponíveis, o CHMP considera que os benefícios do etoricoxib são superiores aos seus riscos no tratamento da espondilite anquilosante.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DO FOLHETO INFORMATIVO

- O Comité considerou o procedimento de consulta previsto no n.º 12 do artigo 6.º do Regulamento (CE) n.º 1084/2003 da Comissão para o Arcoxia e denominações associadas.

Considerando que:

- com base nos dados disponíveis, o CHMP considerou que a relação benefício/risco para o Arcoxia (etoricoxib) na dose de 90 mg na indicação para EA é positiva; contudo, foram aditadas revisões das secções de contra-indicações e advertências ao resumo das características do medicamento e ao folheto informativo relativas à segurança cardiorenal.

O CHMP recomendou a concessão da alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais os resumos das características do medicamento, a rotulagem e os folhetos informativos se encontram estabelecidos no Anexo III e em conformidade com as condições apresentadas no Anexo IV.

ANEXO III

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO,
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

<ARCOXIA> (ver Anexo I)>30 mg comprimidos revestidos por película
<ARCOXIA> (ver Anexo I)>60 mg comprimidos revestidos por película
<ARCOXIA> (ver Anexo I)>90 mg comprimidos revestidos por película
<ARCOXIA> (ver Anexo I)>120 mg comprimidos revestidos por película
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 30 mg, 60 mg, 90 mg ou 120 mg de etoricoxib.

Excipiente:

30 mg: 1,4 mg de lactose

60 mg: 2,8 mg de lactose

90 mg: 4,2 mg de lactose

120 mg: 5,6 mg de lactose

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos 30 mg – Comprimidos revestidos por película azuis esverdeados, em forma de maçã, biconvexos, com a gravação ‘ACX 30’ numa face e ‘101’ na outra.

Comprimidos 60 mg – Comprimidos revestidos por película verdes escuros, em forma de maçã, biconvexos, <com a gravação ‘ARCOXIA 60’ numa face e ‘200’ na outra>.

Comprimidos 90 mg – Comprimidos revestidos por película brancos, em forma de maçã, biconvexos, <com a gravação ‘ARCOXIA 90’ numa face e ‘202’ na outra>.

Comprimidos 120 mg – Comprimidos revestidos por película verde pálidos, em forma de maçã, biconvexos, <com a gravação ‘ARCOXIA 120’ numa face e ‘204’ na outra>.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Alívio sintomático da osteoartrose (OA), artrite reumatóide (AR), espondilite anquilosante e da dor e sinais de inflamação associados a artrite gotosa aguda.

A decisão de prescrever um inibidor selectivo da COX-2 deve basear-se na avaliação global dos riscos individuais do doente (ver secções 4.3, 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

<ARCOXIA> é administrado por via oral e pode ser tomado com ou sem alimentos. O início do efeito do medicamento pode ser mais rápido quando <ARCOXIA> é administrado sem alimentos. Este facto deve ser considerado quando for necessário um alívio sintomático rápido.

Uma vez que o risco cardiovascular relacionado com a utilização de etoricoxib pode aumentar com a dose e a duração da exposição, deverá usar-se a menor dose diária eficaz, na menor duração possível. Devem ser reavaliadas periodicamente a necessidade de alívio sintomático e a resposta do doente à terapêutica, especialmente em doentes com osteoartrose (ver secções 4.3, 4.4, 4.8 e 5.1).

Osteoartrose

A dose recomendada é de 30 mg uma vez por dia. Em alguns doentes com alívio sintomático insuficiente, um aumento da dose para 60 mg, uma vez por dia, pode aumentar a eficácia. Na ausência de um aumento no benefício terapêutico devem ser consideradas outras opções terapêuticas.

Artrite reumatóide

A dose recomendada é de 90 mg uma vez por dia.

Artrite gotosa aguda

A dose recomendada é de 120 mg uma vez por dia. A dose de 120 mg de etoricoxib só deverá ser usada no período sintomático agudo. Em estudos clínicos para a artrite gotosa aguda, o etoricoxib foi administrado durante 8 dias.

Espondilite anquilosante

A dose recomendada é de 90 mg uma vez por dia.

Doses superiores às doses recomendadas para cada indicação não demonstraram eficácia adicional ou não foram estudadas. Assim:

A dose para a osteoartrose não deve exceder 60 mg por dia.

A dose para a artrite reumatóide e espondilite anquilosante não deve exceder 90 mg por dia.

A dose para a artrite gotosa aguda não deve exceder 120 mg por dia, limitada a um máximo de 8 dias de tratamento.

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes idosos. Como com outros medicamentos, deve usar-se de precaução em doentes idosos (ver secção 4.4).

Insuficiência hepática

Independentemente da indicação, em doentes com disfunção hepática ligeira (pontuação 5-6 na escala de Child Pugh) não deve ser excedida uma dose de 60 mg uma vez por dia. Em doentes com disfunção hepática moderada (pontuação 7-9 na escala de Child Pugh), independentemente da indicação, não deve ser excedida a dose de 60 mg *em dias alternados*; pode também ser considerada a administração de 30 mg uma vez por dia.

É recomendada precaução, particularmente em doentes com disfunção hepática moderada, pois a experiência clínica é limitada. Não há experiência clínica em doentes com disfunção hepática grave (pontuação ≥ 10 na escala de Child Pugh), pelo que o seu uso está contra-indicado nestes doentes (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Insuficiência renal

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com depuração da creatinina ≥ 30 ml/min (ver secção 5.2). Está contra-indicada a utilização de etoricoxib em doentes com depuração da creatinina < 30 ml/min (ver secções 4.3 e 4.4).

Doentes pediátricos

O etoricoxib é contra-indicado em crianças e adolescentes com menos de 16 anos de idade (ver secção 4.3).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1).

Úlcera péptica activa ou hemorragia gastrointestinal (GI) activa.

Doentes com antecedentes de broncospasma, rinite aguda, pólipos nasais, edema angioneurótico, urticária ou reacções do tipo alérgico após a administração de ácido acetilsalicílico ou anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) incluindo os inibidores da COX-2 (ciclo-oxigenase-2).

Gravidez e aleitamento (ver secções 4.6 e 5.3).

Disfunção hepática grave (albumina sérica <25 g/l ou pontuação ≥10 na escala de Child-Pugh).

Depuração da creatinina estimada em <30 ml/min.

Crianças e adolescentes com menos de 16 anos de idade.

Doença intestinal inflamatória.

Insuficiência cardíaca congestiva (NYHA II-IV).

Doentes com hipertensão cuja pressão arterial esteja persistentemente acima de 140/90 mmHg e não tenha sido controlada de forma adequada.

Doença isquémica cardíaca, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular estabelecidas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeitos gastrointestinais

Em doentes tratados com etoricoxib ocorreram complicações gastrointestinais do tracto superior [perfurações, úlceras ou hemorragias (PUHs)], algumas delas com resultados fatais.

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes com maior risco de desenvolverem uma complicação gastrointestinal com os AINE: os idosos, doentes a utilizarem concomitantemente qualquer outro AINE ou ácido acetilsalicílico, ou doentes com história prévia de doença gastrointestinal, tal como ulceração e hemorragia GI.

Existe um aumento adicional do risco de efeitos adversos gastrointestinais (ulceração gastrointestinal ou outras complicações gastrointestinais) quando o etoricoxib é tomado concomitantemente com o ácido acetilsalicílico (mesmo em baixas doses). Em ensaios clínicos de longa duração não foi demonstrada uma diferença significativa na segurança GI entre os inibidores selectivos da COX-2 + ácido acetilsalicílico vs. AINEs + ácido acetilsalicílico (ver secção 5.1).

Efeitos cardiovasculares

Os ensaios clínicos sugerem que os fármacos da classe dos inibidores selectivos da COX-2 podem estar associados a um risco de acontecimentos trombóticos (especialmente enfarte do miocárdio (EM) e acidente vascular cerebral (AVC)), comparativamente com o placebo e alguns AINEs. Uma vez que o risco cardiovascular relacionado com a utilização de etoricoxib pode aumentar com a dose e a duração da exposição, deverá usar-se a menor dose diária eficaz, na menor duração possível. Devem ser reavaliadas periodicamente a necessidade de alívio sintomático e a resposta do doente à terapêutica, especialmente em doentes com osteoartrose (ver secções 4.2, 4.3, 4.8 e 5.1).

Os doentes com factores de risco significativos para a ocorrência de acontecimentos cardiovasculares (por exemplo hipertensão, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, hábitos tabágicos) só devem ser tratados com etoricoxib após uma avaliação cuidadosa (ver secção 5.1).

Os inibidores selectivos da COX-2 não são substitutos do ácido acetilsalicílico na profilaxia das doenças cardiovasculares tromboembólicas, uma vez que não possuem actividade anti-agregante plaquetária. Por isso, as terapêuticas anti-agregantes plaquetárias não devem ser interrompidas (ver secções 4.5 e 5.1).

Efeitos renais

As prostaglandinas renais podem desempenhar uma função compensadora na manutenção da perfusão renal. Por isso, sempre que haja compromisso da perfusão renal, a administração de etoricoxib pode causar uma redução na formação de prostaglandinas e, secundariamente, no fluxo sanguíneo renal, diminuindo assim, a função renal. Os doentes que apresentam maior risco de desencadear esta resposta são os que têm significativa diminuição da função renal pré-existente, insuficiência cardíaca descompensada ou cirrose. Deve considerar-se a monitorização da função renal nestes doentes.

Retenção de líquidos, edema e hipertensão

Tal como acontece com outros medicamentos que inibem a síntese de prostaglandinas, observou-se retenção de líquidos, edema e hipertensão em doentes a tomar etoricoxib. Todos os Anti-inflamatórios Não Esteróides (AINEs), incluindo o etoricoxib, podem ser associados com o início ou a recorrência de insuficiência cardíaca congestiva. Para informação relativa à resposta relacionada com a dose para o etoricoxib, ver secção 5.1. Recomenda-se precaução em doentes com história de insuficiência cardíaca, disfunção ventricular esquerda ou hipertensão, e em doentes com edema pré-existente devido a qualquer outra causa. Se houver evidência clínica de deterioração do estado destes doentes, devem tomar-se medidas adequadas, incluindo a interrupção da terapêutica com etoricoxib.

O etoricoxib, particularmente em doses elevadas, pode estar associado a efeitos mais frequentes e mais graves sobre a hipertensão do que outros AINEs e inibidores selectivos da COX-2. Assim, a hipertensão deve ser controlada antes do tratamento com etoricoxib (ver secção 4.3) e aconselha-se especial precaução na monitorização da pressão arterial durante o tratamento com etoricoxib. A pressão arterial deve ser monitorizada nas duas semanas após o início do tratamento e periodicamente a partir daí. Se a pressão arterial aumentar significativamente, deverá considerar-se tratamento alternativo.

Efeitos hepáticos

Nos estudos clínicos foram relatados aumentos da alanina aminotransferase (ALT) e/ou aspartato aminotransferase (AST) (cerca de três ou mais vezes o limiar superior do normal) em aproximadamente 1% dos doentes tratados por períodos até um ano com 30, 60 e 90 mg de etoricoxib por dia.

Deverão ser monitorizados quaisquer doentes que apresentem sintomas e/ou sinais sugestivos de disfunção hepática, ou que apresentem um resultado anormal num teste da função hepática. A terapêutica com etoricoxib deverá ser interrompida se forem detectados sinais de insuficiência hepática ou resultados anormais persistentes nos testes da função hepática (três vezes o limiar superior do normal).

Gerai

Se, durante o tratamento, se verificar deterioração de qualquer uma das funções dos sistemas orgânicos do doente, acima referidas, devem ser tomadas medidas apropriadas e considerada a interrupção da terapêutica com etoricoxib. Deve manter-se vigilância clínica apropriada nos doentes idosos e nos doentes com disfunção renal, hepática ou cardíaca, que estejam a tomar etoricoxib.

Em doentes com desidratação recomenda-se precaução quando se inicia o tratamento com etoricoxib. Recomenda-se a re-hidratação dos doentes antes de iniciar a terapêutica com etoricoxib.

Durante a vigilância pós-comercialização foram notificadas muito raramente reacções cutâneas graves, algumas das quais fatais, incluindo dermatite exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, associadas à utilização de AINEs e de alguns inibidores selectivos da

COX-2 (ver secção 4.8). O risco de ocorrência destas reacções parece ser superior no início da terapêutica, ocorrendo maioritariamente este tipo de reacções durante o primeiro mês de tratamento. Foram notificadas reacções de hipersensibilidade graves (tais como anafilaxia e angioedema) em doentes em terapêutica com etoricoxib (ver secção 4.8). Alguns inibidores selectivos da COX – 2 foram associados a um aumento do risco de reacções cutâneas em doentes com antecedentes de alergias medicamentosas. A terapêutica com etoricoxib deverá ser interrompida ao primeiro sinal de erupção cutânea, lesões nas mucosas, ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

O etoricoxib pode mascarar a febre e outros sinais de inflamação.

Recomenda-se precaução na co-administração do etoricoxib com varfarina ou com outros anticoagulantes orais (ver secção 4.5).

A utilização do etoricoxib, tal como de qualquer outro medicamento que iniba a ciclo-oxigenase/síntese das prostaglandinas não é recomendada em mulheres que pretendam engravidar (ver secções 4.6, 5.1 e 5.3).

Os comprimidos de <ARCOXIA> contêm lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência na lactase de Lapp, ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Interações farmacodinâmicas

Anticoagulantes orais: Em indivíduos estabilizados com terapêutica crónica com varfarina, a administração diária de 120 mg de etoricoxib foi associada a um aumento de aproximadamente 13% do tempo de protrombina *International Normalised Ratio* (INR). Assim, os doentes a tomar anticoagulantes orais devem ser cuidadosamente monitorizados em relação ao INR do tempo de protrombina, particularmente nos primeiros dias após o início da terapêutica com etoricoxib ou quando a dose de etoricoxib for alterada (ver secção 4.4).

Diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e antagonistas dos receptores da Angiotensina II (AAII): Os AINEs podem reduzir o efeito dos diuréticos e de outros fármacos anti-hipertensores. Em alguns doentes com a função renal comprometida (ex. doentes desidratados ou doentes idosos com a função renal comprometida), a administração concomitante de um inibidor da ECA ou de um antagonista da Angiotensina II e de fármacos inibidores da ciclo-oxigenase, poderá provocar uma deterioração adicional da função renal, incluindo uma possível insuficiência renal aguda, que é normalmente reversível. Devem considerar-se estas interacções em doentes a tomar etoricoxib concomitantemente com inibidores da ECA ou AAII. Consequentemente, a co-administração destes medicamentos deve ser feita com precaução, especialmente em idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados, e deverá considerar-se a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante, e posteriormente a intervalos regulares.

Ácido acetilsalicílico: Num estudo efectuado com indivíduos saudáveis, em estado estacionário, a administração de 120 mg de etoricoxib uma vez por dia, não interferiu na actividade anti-agregante plaquetária do ácido acetilsalicílico (81 mg uma vez por dia). O etoricoxib pode ser usado concomitantemente com ácido acetilsalicílico nas doses usadas para profilaxia cardiovascular (ácido acetilsalicílico em baixa dosagem). Contudo, a administração concomitante de doses baixas de ácido acetilsalicílico com etoricoxib pode resultar num aumento da percentagem de ulceração ou outras complicações GI, em comparação com o etoricoxib em monoterapia. Não é recomendada a administração concomitante de etoricoxib com doses de ácido acetilsalicílico *acima* das usadas para profilaxia cardiovascular ou com outros AINEs (ver 5.1 e 4.4).

Ciclosporina e tacrolimus: Apesar desta interacção não ter sido estudada com o etoricoxib, a administração concomitante de ciclosporina ou tacrolimus com qualquer AINE pode aumentar o

efeito nefrotóxico da ciclosporina ou do tacrolímus. A função renal deve ser monitorizada sempre que o etoricoxib seja utilizado em associação com qualquer um destes fármacos.

Interações farmacocinéticas

O efeito do etoricoxib na farmacocinética de outros fármacos

Lítio: Os AINE diminuem a excreção renal de lítio, aumentando assim os níveis plasmáticos de lítio. Se necessário, deve monitorizar-se cuidadosamente o lítio no sangue e ajustar-se a posologia do lítio enquanto a associação medicamentosa estiver a ser administrada, e quando a administração do AINE for retirada.

Metotrexato: Em dois estudos investigaram-se os efeitos de uma administração diária única de 60, 90 ou 120 mg de etoricoxib durante sete dias em doentes a receber doses semanais únicas de 7,5 a 20 mg de metotrexato para a artrite reumatóide. A administração de 60 ou 90 mg de etoricoxib não teve qualquer efeito nas concentrações plasmáticas do metotrexato ou na depuração renal. Num dos estudos, a administração de 120 mg de etoricoxib não teve qualquer efeito, mas no outro estudo, a administração de 120 mg de etoricoxib aumentou as concentrações plasmáticas do metotrexato em cerca de 28 % e reduziu a depuração renal do metotrexato em cerca de 13 %. Quando o etoricoxib e metotrexato são administrados concomitantemente, recomenda-se a monitorização adequada da toxicidade relacionada com o metotrexato.

Contraceptivos orais: A administração concomitante de etoricoxib 60 mg e contraceptivos orais contendo 35 microgramas de etinilestradiol (EE) e 0,5 a 1 mg de noretisterona, durante 21 dias, aumenta a AUC_{0-24h} do etinilestradiol, no estado estacionário, em 37%. A administração de etoricoxib 120 mg com o mesmo tipo de contraceptivo oral, concomitantemente ou com um intervalo de 12 horas, aumentou a AUC_{0-24h} do EE no estado estacionário em cerca de 50 a 60 %. Este aumento na concentração do EE deve ser considerado aquando da selecção de um contraceptivo oral para utilização com o etoricoxib. Um aumento da exposição ao EE pode aumentar a incidência de acontecimentos adversos associados aos contraceptivos orais (ex. acontecimentos tromboembólicos venosos em mulheres em risco).

Terapêutica Hormonal de Substituição (THS): A administração de Etoricoxib 120 mg em simultâneo com uma terapêutica hormonal de substituição com estrogénios conjugados (0,625 mg PREMARIN[®]), durante 28 dias, aumenta a média da AUC_{0-24h} no estado estacionário da estrona não conjugada (41%), equilina (76%) e 17- β -estradiol (22%). Os efeitos de etoricoxib na dose crónica recomendada (30, 60 e 90 mg) não foram estudados. Os efeitos (AUC_{0-24h}) do etoricoxib 120 mg na exposição a estes componentes estrogénicos foram menos de metade dos efeitos observados quando PREMARIN[®] foi administrado isoladamente e a dose foi aumentada de 0,625 mg para 1,25 mg. Não se conhece o significado clínico destes aumentos e não foram estudadas as combinações de etoricoxib com doses mais elevadas de PREMARIN[®]. O aumento da concentração de estrogénios deve ser tido em consideração aquando da selecção da terapêutica hormonal pós-menopausa associada à administração de etoricoxib porque o aumento da exposição aos estrogénios pode aumentar o risco de acontecimentos adversos associados à THS.

Prednisona/Prednisolona: Em estudos de interações medicamentosas, o etoricoxib não teve efeitos clinicamente importantes na farmacocinética da prednisona/prednisolona.

Digoxina: A administração de 120 mg de etoricoxib uma vez por dia durante 10 dias a voluntários saudáveis não alterou a AUC_{0-24h} plasmática no estado estacionário ou a eliminação renal da digoxina. Registou-se um aumento na $C_{máx}$ da digoxina (aproximadamente 33 %). Este aumento não é geralmente importante para a maioria dos doentes. Contudo, os doentes com elevado risco de toxicidade pela digoxina, devem ser monitorizados quando o etoricoxib e a digoxina são administrados concomitantemente.

Efeito do etoricoxib nos fármacos metabolizados pelas sulfotransferases

O etoricoxib é um inibidor da actividade da sulfotransferase humana, particularmente da SULT1E1, e mostrou aumentar as concentrações séricas do etinilestradiol. Uma vez que é actualmente limitado o conhecimento sobre os efeitos das várias sulfotransferases e que as consequências clínicas para vários fármacos estão ainda em estudo, será prudente ter-se precaução quando o etoricoxib é administrado concomitantemente com outros fármacos primariamente metabolizados pelas sulfotransferases humanas (ex.: salbutamol e minoxidil por via oral).

Efeito do etoricoxib nos fármacos metabolizados pelas isoenzimas do CYP

Com base em estudos *in vitro*, não se espera que o etoricoxib iniba os citocromos P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4. Num estudo efectuado em indivíduos saudáveis, a administração diária de 120 mg de etoricoxib não alterou a actividade do CYP3A4 hepático, tal como comprovado pelo teste respiratório da eritromicina.

Efeitos de outros fármacos na farmacocinética do etoricoxib

A via metabólica principal do etoricoxib é dependente das enzimas do CYP. O CYP3A4 parece contribuir para o metabolismo do etoricoxib *in vivo*. Os estudos *in vitro* indicam que o CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 e CYP2C19 podem também catalizar a via metabólica principal, mas os seus efeitos quantitativos não foram estudados *in vivo*.

Cetoconazol: O cetoconazol, um inibidor potente do CYP3A4, administrado em doses de 400 mg uma vez por dia durante 11 dias a voluntários saudáveis, não teve qualquer efeito clinicamente importante na farmacocinética de uma dose única de 60 mg de etoricoxib (aumento da AUC de 43 %).

Rifampicina: A administração concomitante de etoricoxib com rifampicina, um potente indutor das enzimas do CYP, provocou uma diminuição de 65 % nas concentrações plasmáticas de etoricoxib. Esta interacção pode resultar na recorrência dos sintomas quando o etoricoxib é administrado concomitantemente com rifampicina. Ainda que esta informação possa sugerir um aumento da dose, não foram estudadas em associação com rifampicina as doses de etoricoxib superiores às recomendadas para cada indicação e não são assim recomendadas (ver secção 4.2).

Antiácidos: Os antiácidos não afectam a farmacocinética do etoricoxib de forma clinicamente relevante.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

O uso do etoricoxib, tal como de qualquer outra substância activa que iniba a COX-2, não é recomendado em mulheres que pretendam engravidar.

Não existem dados clínicos do etoricoxib sobre a exposição na gravidez. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano na gravidez. O etoricoxib, tal como os outros medicamentos que inibem a síntese das prostaglandinas, pode causar inércia uterina e encerramento prematuro do canal arterial durante o último trimestre da gravidez. O etoricoxib está contra-indicado na gravidez (ver secção 4.3). Se uma mulher engravidar durante o tratamento, a administração de etoricoxib deverá ser interrompida.

Aleitamento

Não se sabe se o etoricoxib é excretado no leite humano. O etoricoxib é excretado no leite de ratos fêmea lactantes. As mulheres que tomam etoricoxib não devem amamentar (ver secções 4.3 e 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos do etoricoxib sobre a capacidade para conduzir ou utilizar máquinas. Contudo, doentes a tomar etoricoxib que sintam tonturas, vertigens ou sonolência devem evitar conduzir ou trabalhar com máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em ensaios clínicos, o etoricoxib foi avaliado em relação à segurança em 7.152 indivíduos, incluindo 4.614 doentes com OA, AR, lombalgia crónica ou espondilite anquilosante (aproximadamente 600 doentes com OA ou AR foram tratados durante um período igual ou superior a um ano).

Nos estudos clínicos, o perfil de efeitos indesejáveis foi semelhante em doentes com OA ou AR tratados com etoricoxib durante um período igual ou superior a 1 ano.

Num estudo clínico para a artrite gotosa aguda, os doentes foram tratados com 120 mg de etoricoxib uma vez por dia durante oito dias. O perfil de experiências adversas neste estudo foi geralmente semelhante ao notificado nos estudos combinados de OA, AR e lombalgia crónica.

Num programa clínico para avaliação de resultados de segurança cardiovascular a partir dos dados combinados de três ensaios clínicos controlados com comparador activo, 17.412 doentes com OA ou AR foram tratados com etoricoxib (60 mg ou 90 mg) durante um período médio de aproximadamente 18 meses. Os resultados de segurança e detalhes deste programa clínico são apresentados na secção 5.1.

Foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis, com incidência superior à do placebo, nos ensaios clínicos em doentes com OA, AR, lombalgia crónica ou espondilite anquilosante, tratados com 30 mg, 60 mg ou 90 mg de etoricoxib, num período até 12 semanas, ou nos estudos do Programa MEDAL, ou na experiência pós-comercialização:

[Muito frequentes ($\geq 1/10$) Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) Muito raros ($< 1/10.000$) não conhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis)]

Infecções e infestações:

Pouco frequentes: gastroenterite, infecção das vias aéreas superiores, infecção do tracto urinário.

Doenças do sistema imunitário:

Muito raros: reacções de hipersensibilidade, incluindo angioedema, reacções anafilácticas/anafilactóides, incluindo choque.

Doenças do metabolismo e nutrição:

Frequentes: edema/retenção de líquidos.

Pouco frequentes: aumento ou diminuição do apetite, aumento de peso.

Perturbações do foro psiquiátrico:

Pouco frequentes: ansiedade, depressão, diminuição da acuidade mental.

Muito raros: confusão, alucinações.

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes: tonturas, cefaleias.

Pouco frequentes: disgeusia, insónia, parestesias/hipostesia, sonolência.

Afecções oculares:

Pouco frequentes: visão turva, conjuntivite.

Afecções do ouvido e labirinto:

Pouco frequentes: acufenos, vertigens.

Cardiopatias:

Frequentes: palpitações.

Pouco frequentes: fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca congestiva, alterações inespecíficas do ECG, enfarte do miocárdio*.

Vasculopatias:

Frequentes: hipertensão.

Pouco frequentes: rubor facial, acidente vascular cerebral*, acidente isquémico transitório.

Muito raros: crise hipertensiva.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Pouco frequentes: tosse, dispneia, epistaxe.

Muito raros: broncospasmo.

Doenças gastrointestinais:

Frequentes: perturbações gastrointestinais (ex. dor abdominal, flatulência, azia), diarreia, dispepsia, mal-estar epigástrico, náuseas.

Pouco frequentes: distensão abdominal, refluxo ácido, alteração do peristaltismo intestinal normal, obstipação, xerostomia, úlcera gastroduodenal, síndrome do cólon irritável, esofagite, úlcera oral, vômitos, gastrite.

Muito raras: úlceras pépticas incluindo perfuração gastrointestinal e hemorragias (principalmente em doentes idosos).

Afecções Hepatobiliares:

Muito raros: hepatite.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequentes: equimoses

Pouco frequentes: edema facial, prurido, erupção cutânea.

Muito raros: urticária, Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Afecções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e ósseas:

Pouco frequentes: câibra/espasmo muscular, dor/ rigidez musculoesquelética.

Doenças renais e urinárias:

Pouco frequentes: proteinúria.

Muito raros: insuficiência renal, incluindo falência renal, normalmente reversível após suspensão da terapêutica (ver secção 4.4)

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Frequentes: astenia/fadiga, doença semelhante a gripe.

Pouco frequentes: dor torácica.

Exames complementares de diagnóstico:

Frequentes: aumento da AST, aumento da ALT.

* Com base na análise de ensaios clínicos de longa duração, controlados com placebo ou comparador activo, os inibidores selectivos da COX-2 foram associados a um aumento do risco de acontecimentos trombóticos arteriais graves, incluindo enfarte do miocárdio e AVC. Com base nos dados existentes, é improvável que o aumento do risco absoluto destes acontecimentos exceda 1% por ano (pouco frequente).

Pouco frequentes: azoto ureico (BUN) aumentado, aumento da creatina fosfoquinase, diminuição do hematócrito, diminuição da hemoglobina, hipercaliemia, diminuição dos leucócitos, diminuição das plaquetas, aumento da creatinina sérica, aumento do ácido úrico.

Raros: diminuição de sódio no sangue.

Foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis graves associados à utilização de AINEs, que não podem ser excluídos para o etoricoxib: nefrotoxicidade incluindo nefrite intersticial e síndrome nefrótica; hepatotoxicidade incluindo insuficiência hepática, icterícia e pancreatite.

4.9 Sobredosagem

Em estudos clínicos, a administração de doses únicas de etoricoxib até 500 mg e de doses múltiplas até 150 mg/dia durante 21 dias, não provocou toxicidade significativa. Houve notificações de sobredosagem aguda com etoricoxib, embora não tenham sido notificadas experiências adversas na maioria dos casos. As experiências adversas observadas com maior frequência foram consistentes com o perfil de segurança do etoricoxib (por ex., acontecimentos gastrointestinais, acontecimentos cardio-renais).

Em caso de sobredosagem, recomenda-se o emprego das medidas de suporte usuais, por ex., remover o material não absorvido do tracto GI, proceder a monitorização clínica e, se necessário, instituir medidas terapêuticas de suporte.

O etoricoxib não é dialisável por hemodiálise; não se sabe se o etoricoxib é dialisável por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos anti-inflamatórios e anti-reumáticos, não esteróides, coxibes, Código ATC: MO1 AH05

Mecanismo de Acção

O etoricoxib é um inibidor selectivo da ciclo-oxigenase-2 (COX-2), oral, nas posologias utilizadas na clínica.

Nos vários estudos de farmacologia clínica, <ARCOXIA> produziu uma inibição da COX-2 dependente da dose, sem inibição da COX-1, com doses diárias até 150 mg. O etoricoxib não inibiu a síntese das prostaglandinas gástricas e não afectou a função plaquetária.

A ciclo-oxigenase é responsável pela produção de prostaglandinas. Foram identificadas duas isoformas, a COX-1 e a COX-2. A COX-2 é a isoforma da enzima que demonstrou ser induzida por estímulos pro-inflamatórios, admitindo-se que seja a principal responsável pela síntese de mediadores prostanóides da dor, inflamação e febre. A COX-2 está também envolvida na ovulação, implantação e encerramento do canal arterial, regulação da função renal, e nas funções do sistema nervoso central (indução da febre, percepção da dor e função cognitiva). Pode também ter um papel na cicatrização de úlceras. A COX-2 foi identificada no tecido circundante das úlceras gástricas na espécie humana mas não foi estabelecida a sua relevância na cicatrização de úlceras.

Eficácia

Em doentes com osteoartrose (OA), a administração de 60 mg de etoricoxib uma vez por dia, proporcionou melhorias significativas na dor e nas avaliações do doente relativamente ao estado da doença. Estes efeitos benéficos foram observados logo ao segundo dia de tratamento, e mantiveram-se

até 52 semanas. Os estudos com 30 mg de etoricoxib, uma vez por dia, demonstraram eficácia superior ao placebo ao longo de um período de tratamento de 12 semanas (utilizando avaliações similares aos estudos atrás descritos). Num estudo de avaliação posológica, etoricoxib de 60 mg demonstrou uma melhoria significativamente superior à observada com 30 mg para o total dos 3 parâmetros de avaliação final primários, ao longo de 6 semanas de tratamento. A dose de 30 mg não foi estudada na osteoartrose das mãos.

Em doentes com artrite reumatóide (AR), 90 mg de etoricoxib uma vez por dia, proporcionou melhorias significativas da dor, inflamação e mobilidade. Estes efeitos benéficos mantiveram-se ao longo dos períodos de 12 semanas de tratamento.

Em doentes com crises de artrite gotosa aguda, a administração de 120 mg de etoricoxib uma vez por dia, durante um período de tratamento de oito dias, provocou um alívio da dor e da inflamação moderada a forte das articulações, comparável ao verificado com a administração de 50 mg de indometacina três vezes por dia. O alívio da dor foi observado quatro horas após o início do tratamento.

Nos doentes com espondilite anquilosante, etoricoxib 90 mg, uma vez por dia, proporcionou melhorias significativas da dor, inflamação, rigidez e função da coluna. O benefício clínico do etoricoxib foi observado logo ao segundo dia de terapêutica após o início do tratamento e foi mantido durante as 52 semanas do tratamento.

Em estudos especialmente concebidos para determinar o início de acção do etoricoxib, o início de acção ocorreu logo aos 24 minutos após a administração.

Segurança

Programa clínico Multinacional com Etoricoxib e Diclofenac na Artrite de Longa duração (MEDAL)

O Programa MEDAL foi um programa clínico de desenho prospectivo para avaliação de Resultados de Segurança Cardiovascular (CV) a partir dos dados combinados de três ensaios clínicos com distribuição aleatória, realizados em dupla ocultação, controlados com comparador activo, os estudos MEDAL, EDGE II e EDGE.

O Estudo MEDAL foi um estudo orientado por parâmetros de avaliação finais de Resultados CV em 17.804 doentes com OA e em 5.700 doentes com AR tratados com etoricoxib 60 mg (OA) ou 90 mg (OA e AR) ou diclofenac 150 mg por dia durante um período médio de 20,3 meses (máximo de 42,3 meses, mediana de 21,3 meses). Neste ensaio clínico, foram apenas registados acontecimentos adversos graves e interrupções do tratamento devido a quaisquer acontecimentos adversos.

Os estudos EDGE e EDGE II compararam a tolerabilidade gastrointestinal do etoricoxib versus o diclofenac. O estudo EDGE incluiu 7.111 doentes com OA tratados com uma dose de etoricoxib 90 mg por dia (1,5 vezes a dose recomendada para a OA) ou com diclofenac 150 mg por dia durante um período médio de 9,1 meses (máximo de 16,6 meses, mediana de 11,4 meses). O estudo EDGE II incluiu 4.086 doentes com AR tratados com etoricoxib 90 mg por dia ou com diclofenac 150 mg por dia durante um período médio de 19,2 meses (máximo de 33,1 meses, mediana de 24 meses).

No Programa MEDAL combinado, foram tratados 34.701 doentes com OA ou AR durante um tempo médio de 17,9 meses (máximo de 42,3 meses, mediana de 16,3 meses), tendo, aproximadamente, 12.800 doentes recebido tratamento durante um período superior a 24 meses. Os doentes envolvidos no Programa apresentavam variados factores de risco cardiovasculares e gastrointestinais iniciais. Foram excluídos os doentes com história recente de enfarte do miocárdio, cirurgia de *bypass* coronário ou intervenção coronária percutânea nos 6 meses anteriores ao recrutamento para o estudo. Nos estudos foi permitido o uso de agentes gastroprotectores e de ácido acetilsalicílico de baixa dosagem.

Segurança Global:

Não houve diferença significativa entre o etoricoxib e o diclofenac na percentagem de acontecimentos cardiovasculares trombóticos. Os acontecimentos adversos cardio-renais foram observados mais frequentemente com etoricoxib do que com diclofenac, e este efeito foi dependente da dose (ver resultados específicos a seguir). Foram observados acontecimentos adversos gastrointestinais e hepáticos de modo significativamente mais frequente com diclofenac do que com etoricoxib. A incidência de experiências adversas no EDGE e EDGE II e de experiências adversas consideradas graves, ou que resultaram em interrupção no estudo MEDAL, foi maior com etoricoxib do que com diclofenac.

Resultados de Segurança Cardiovascular:

A percentagem de acontecimentos adversos cardiovasculares trombóticos graves confirmados (que consistem em acontecimentos cardíacos, vasculares cerebrais e vasculares periféricos) foi comparável entre o etoricoxib e o diclofenac, estando os resultados resumidos no quadro seguinte. Não houve diferenças estatisticamente significativas nas taxas de acontecimentos trombóticos entre etoricoxib e diclofenac em todos os subgrupos analisados, incluindo as categorias de doentes que tinham vários factores de risco cardiovascular no início do estudo. Quando considerados separadamente, os riscos relativos para acontecimentos adversos cardiovasculares trombóticos graves confirmados, com etoricoxib 60 mg ou 90 mg, em comparação com diclofenac, foram idênticos.

Quadro 1: Percentagens de Acontecimentos CV Trombóticos Confirmados (Programa MEDAL Combinado)			
	Etoricoxib (N=16.819) 25.836 Doentes- Ano	Diclofenac (N=16.483) 24.766 Doentes- Ano	Comparação Entre os Tratamentos
	Percentagem[†] (IC 95%)	Percentagem[†] (IC 95%)	Risco Relativo (IC 95%)
Acontecimentos Adversos Cardiovasculares Trombóticos Graves Confirmados			
Por protocolo	1,24 (1,11 ; 1,38)	1,30 (1,17 ; 1,45)	0,95 (0,81 ; 1,11)
Intenção-de-tratar	1,25 (1,14 ; 1,36)	1,19 (1,08 ; 1,30)	1,05 (0,93 ; 1,19)
Acontecimentos Cardíacos Confirmados			
Por protocolo	0,71 (0,61 ; 0,82)	0,78 (0,68 ; 0,90)	0,90 (0,74 ; 1,10)
Intenção-de-tratar	0,69 (0,61 ; 0,78)	0,70 (0,62 ; 0,79)	0,99 (0,84 ; 1,17)
Acontecimentos Vasculares Cerebrais Confirmados			
Por protocolo	0,34 (0,28 ; 0,42)	0,32 (0,25 ; 0,40)	1,08 (0,80 ; 1,46)
Intenção-de-tratar	0,33 (0,28 ; 0,39)	0,29 (0,24 ; 0,35)	1,12 (0,87 ; 1,44)
Acontecimentos Vasculares Periféricos Confirmados			
Por protocolo	0,20 (0,15 ; 0,27)	0,22 (0,17 ; 0,29)	0,92 (0,63 ; 1,35)
Intenção-de-tratar	0,24 (0,20 ; 0,30)	0,23 (0,18 ; 0,28)	1,08 (0,81 ; 1,44)

†Acontecimentos por 100 Doentes-Ano; IC=intervalo de confiança
N=número total de doentes incluídos na população "por protocolo"

Por protocolo: todos os acontecimentos ocorridos durante o tratamento com o fármaco em estudo ou no período de 14 dias após a sua interrupção (excluídos: doentes que tomaram < 75 % da medicação do estudo ou que tomaram AINEs não pertencentes ao estudo >10 % do tempo).

Intenção-de-tratar: todos os acontecimentos confirmados ocorridos até ao fim do ensaio (incluídos doentes potencialmente expostos a intervenções terapêuticas não pertencentes ao estudo tomadas após interrupção da medicação em estudo). Inclui o número total de doentes distribuídos aleatoriamente, n=17412 a tomar etoricoxib e 17289 a tomar diclofenac.

A mortalidade CV, bem como a mortalidade global, foi semelhante entre os grupos em tratamento com etoricoxib e diclofenac.

Acontecimentos Cardio-renais:

Aproximadamente 50 % dos doentes envolvidos no estudo MEDAL tinham história de hipertensão no início do estudo. No estudo, a incidência de interrupções do tratamento devido a acontecimentos adversos relacionados com hipertensão, foi de modo estatisticamente significativo superior para o etoricoxib em relação ao diclofenac. A incidência de acontecimentos adversos de insuficiência cardíaca congestiva (interrupção do tratamento e acontecimentos graves) ocorreu em percentagens idênticas para o etoricoxib 60 mg em comparação com o diclofenac 150 mg, mas foi superior para o etoricoxib 90 mg em comparação com o diclofenac 150 mg (estatisticamente significativo para 90 mg de etoricoxib vs. 150 mg de diclofenac na coorte OA do MEDAL). A incidência de acontecimentos adversos de insuficiência cardíaca congestiva confirmados (acontecimentos que foram graves e resultaram em hospitalização ou visita ao serviço de urgência) não foi significativamente maior com etoricoxib do que com diclofenac 150 mg, e este efeito foi dependente da dose. A incidência de interrupções devido a acontecimentos adversos relacionados com edema foi maior para o etoricoxib do que para o diclofenac 150 mg, e este efeito foi dependente da dose (estatisticamente significativo para etoricoxib 90 mg, mas não para etoricoxib 60 mg).

Os resultados cardio-renais do EDGE e EDGE II foram consistentes com os descritos para o Estudo MEDAL.

Nos estudos individuais do Programa MEDAL, para o etoricoxib (60 mg ou 90 mg), a incidência absoluta de interrupções em qualquer dos grupos de tratamento foi de até 2,6 % para hipertensão, até 1,9 % para edema, e até 1,1 % para insuficiência cardíaca congestiva, com percentagens superiores de interrupção observadas com etoricoxib 90 mg do que com etoricoxib 60 mg.

Resultados de Tolerabilidade Gastrointestinal do Programa MEDAL:

Foi observada uma percentagem significativamente inferior de interrupções do tratamento por qualquer acontecimento adverso GI clínico (por ex., dispepsia, dor abdominal, úlcera) com o etoricoxib em comparação com o diclofenac em cada um dos três estudos que compõem o Programa MEDAL. As percentagens de interrupção devido a acontecimentos adversos GI clínicos por cem doentes-ano durante todo o período do estudo foram os seguintes: 3,23 para o etoricoxib e 4,96 para o diclofenac no Estudo MEDAL; 9,12 com etoricoxib e 12,28 com diclofenac no estudo EDGE; e 3,71 com etoricoxib e 4,81 com diclofenac no estudo EDGE II.

Resultados de Segurança Gastrointestinal do Programa MEDAL:

Os acontecimentos GI superiores globais foram definidos como perfurações, úlceras e hemorragias. O subgrupo de acontecimentos GI superiores globais considerados como complicados incluiu perfurações, obstruções e hemorragias complicadas; o subgrupo de acontecimentos GI superiores considerados como não complicados incluiu hemorragias e úlceras não complicadas. Foi observada uma percentagem significativamente mais baixa de acontecimentos GI superiores globais para o

etoricoxib em comparação com o diclofenac. Não houve diferença significativa entre etoricoxib e diclofenac na percentagem de acontecimentos complicados. Para o subgrupo de acontecimentos GI superiores hemorrágicos (complicados e não complicados combinados), não houve diferença significativa entre etoricoxib e diclofenac. O benefício GI superior com etoricoxib em comparação com diclofenac não foi estatisticamente significativo em doentes a tomar concomitantemente ácido acetilsalicílico de baixa dosagem (aproximadamente 33% dos doentes).

As percentagens por cem doentes-ano de acontecimentos clínicos confirmados do tracto GI superior complicados e não complicados [perfurações, úlceras e hemorragias (PUHs)] foram de 0,67 (IC 95% 0,57; 0,77) com etoricoxib e de 0,97 (IC 95% 0,85; 1,10) com diclofenac, originando um risco relativo de 0,69 (IC 95% 0,57; 0,83).

Avaliou-se a percentagem de acontecimentos GI superiores confirmados nos doentes idosos, tendo a maior redução sido observada em doentes ≥ 75 anos de idade (1,35 [IC 95% 0,94; 1,87] vs. 2,78 [IC 95% 2,14; 3,56] acontecimentos por cem doentes-ano, respectivamente, para etoricoxib e diclofenac).

As percentagens de acontecimentos clínicos GI inferiores confirmados [perfuração, obstrução ou hemorragia do intestino delgado ou grosso (POHs)] não foram significativamente diferentes entre etoricoxib e diclofenac.

Resultados de Segurança Hepática do Programa MEDAL:

O etoricoxib foi associado a uma taxa de interrupção inferior de modo estatisticamente significativo, devido a experiências adversas hepáticas, em relação ao diclofenac. No Programa MEDAL combinado, 0,3% dos doentes com etoricoxib e 2,7% dos doentes com diclofenac interromperam o tratamento devido a experiências adversas hepáticas. A percentagem por cem doentes-ano foi de 0,22 para etoricoxib e 1,84 para diclofenac (valor-p foi $< 0,001$ para etoricoxib vs. diclofenac). No entanto, a maioria das experiências adversas hepáticas no Programa MEDAL não foram graves.

Dados Adicionais de Segurança Cardiovascular Trombótica

Em estudos clínicos, excluindo os Estudos do Programa MEDAL, aproximadamente 3100 doentes foram tratados com ≥ 60 mg de etoricoxib por dia, durante um período igual ou superior a 12 semanas. Não houve diferença perceptível na percentagem de acontecimentos cardiovasculares trombóticos graves confirmados entre os doentes a tomar ≥ 60 mg de etoricoxib, placebo ou AINEs que não o naproxeno. Contudo, a percentagem destes acontecimentos foi superior em doentes a tomar etoricoxib, em comparação com os doentes a tomar 500 mg de naproxeno duas vezes por dia. A diferença na actividade anti-agregante plaquetária entre alguns AINEs que inibem a COX-1 e os inibidores selectivos da COX-2 pode ter significância clínica nos doentes com risco de acidentes tromboembólicos. Os inibidores da COX-2 reduzem a formação de prostaciclina sistémica (e logo, possivelmente, da endotelial) sem afectar o tromboxano plaquetário. Não foi estabelecida a relevância clínica destas observações.

Dados Adicionais de Segurança Gastrointestinal

Em dois estudos de endoscopia em dupla ocultação com duração de 12 semanas, a incidência cumulativa de ulceração gastrointestinal foi significativamente inferior nos doentes tratados com 120 mg de etoricoxib uma vez por dia, relativamente aos doentes tratados com 500 mg de naproxeno duas vezes por dia ou com 800 mg de ibuprofeno três vezes por dia. Em comparação com o placebo o etoricoxib apresentou uma incidência superior de ulceração.

Estudo da Função Renal nos Idosos

Num grupo de estudo paralelo, com distribuição aleatória, em dupla ocultação, controlado com placebo, avaliaram-se os efeitos de 15 dias de tratamento com etoricoxib (90 mg), celecoxib (200 mg duas vezes por dia), naproxeno (500 mg duas vezes por dia) e placebo, na excreção urinária de sódio, na pressão arterial, e outros parâmetros da função renal, em indivíduos de 60 a 85 anos, submetidos a dieta com aporte de sódio de 200 meq/dia. O etoricoxib, o celecoxib e o naproxeno tiveram efeitos idênticos na excreção urinária de sódio no período de 2 semanas de tratamento. Todos os comparadores activos demonstraram um aumento da pressão arterial sistólica relativamente ao

placebo; no entanto, o etoricoxib foi associado a um aumento estatisticamente significativo no dia 14 quando comparado ao celecoxib e ao naproxeno (alteração média da pressão arterial sistólica inicial: etoricoxib 7,7 mmHg, celecoxib 2,4 mmHg, naproxeno 3,6 mmHg).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O etoricoxib administrado por via oral é bem absorvido. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 100 %. Após uma administração diária única de 120 mg no estado estacionário, as concentrações plasmáticas máximas (média geométrica da $C_{\text{máx}} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) foi observado aproximadamente dentro de 1 hora ($T_{\text{máx}}$) após administração a adultos em jejum. A área geométrica média sob a curva ($\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$) foi de $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. As farmacocinéticas do etoricoxib são lineares ao longo do intervalo de doses usadas em clínica.

A administração do medicamento com alimentos (refeição de alto teor em gorduras) não teve qualquer efeito na extensão da absorção do etoricoxib após administração de uma dose de 120 mg. A taxa de absorção foi afectada, resultando numa diminuição de 36 % da $C_{\text{máx}}$ e num aumento do $T_{\text{máx}}$ de cerca de 2 horas. Estes dados não são considerados clinicamente significativos. Em ensaios clínicos, o etoricoxib foi administrado independentemente da ingestão de alimentos.

Distribuição

O etoricoxib liga-se aproximadamente em 92 % às proteínas plasmáticas humanas em concentrações entre 0,05 e 5 $\mu\text{g/ml}$. No homem, o volume de distribuição no estado estacionário (V_{dss}) foi de aproximadamente 120 litros.

Nos ratos e nos coelhos, o etoricoxib atravessa a placenta, e nos ratos, a barreira hemato-encefálica.

Metabolismo

O etoricoxib é extensamente metabolizado, recuperando-se < 1 % de uma dose na urina sob a forma de fármaco original. A via metabólica principal que origina o derivado 6'-hidrometilo é catalizada pelas enzimas do CYP. O CYP3A4 parece contribuir para o metabolismo do etoricoxib *in vivo*. Os estudos *in vitro* indicam que o CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 e CYP2C19 podem também catalizar a via metabólica principal, mas os seus efeitos quantitativos *in vivo* não foram estudados.

No ser humano, foram identificados cinco metabolitos. O metabolito principal é o derivado ácido 6'-carboxílico do etoricoxib, que é formado pela oxidação adicional do derivado 6'-hidrometilo. Estes metabolitos principais ou não demonstram actividade mensurável, ou são apenas pouco activos como inibidores da COX-2. Nenhum destes metabolitos inibe a COX-1.

Eliminação

Após a administração a indivíduos saudáveis de uma dose intravenosa única de 25 mg de etoricoxib marcada radioactivamente, 70 % da radioactividade foi recuperada na urina e 20 % nas fezes, na sua maioria como metabolitos. Menos de 2 % foi recuperado como fármaco inalterado.

A eliminação do etoricoxib ocorre quase exclusivamente através de metabolização, seguida de excreção renal. As concentrações do etoricoxib no estado estacionário são atingidas ao fim de sete dias de administração diária única de 120 mg, com uma relação de acumulação de aproximadamente 2, correspondendo a uma semi-vida de aproximadamente 22 horas. Estimou-se que a depuração plasmática é aproximadamente de 50 ml/min após a administração intravenosa de uma dose de 25 mg.

Características dos doentes

Idosos: A farmacocinética nos idosos (idade igual ou superior a 65 anos) é semelhante à dos jovens.

Sexo: A farmacocinética do etoricoxib é semelhante em homens e mulheres.

Insuficiência hepática: Os doentes com disfunção hepática ligeira (pontuação 5-6 na escala de Child-Pugh) a quem se administrou 60 mg de etoricoxib uma vez por dia apresentaram uma AUC média aproximadamente 16 % superior à dos indivíduos saudáveis a quem se administrou o mesmo regime posológico. Os doentes com disfunção hepática moderada (pontuação 7-9 na escala de Child-Pugh) a quem se administrou 60 mg de etoricoxib em dias alternados apresentaram uma AUC média semelhante à dos indivíduos saudáveis a quem se administrou uma dose de 60 mg de etoricoxib uma vez por dia; etoricoxib 30 mg uma vez por dia não foi estudado nesta população. Não existem dados clínicos ou farmacocinéticos em doentes com disfunção hepática grave (≥ 10 na escala de Child-Pugh) (Ver secções 4.2 e 4.3).

Insuficiência renal: A farmacocinética de uma dose única de 120 mg de etoricoxib em doentes com insuficiência renal moderada a grave e em doentes com doença renal avançada a fazer hemodiálise não foi significativamente diferente da dos indivíduos saudáveis. A hemodiálise contribuiu de forma insignificante para a eliminação (de puração da creatinina da diálise aproximadamente de 50 ml/min) (Ver secções 4.3 e 4.4).

Doentes pediátricos: Não foi estudada a farmacocinética do etoricoxib em doentes pediátricos (<12 anos de idade).

Num estudo de farmacocinética (n=16) efectuado em adolescentes (com idades entre 12 e 17 anos), a farmacocinética nos adolescentes que pesavam entre 40 e 60 kg a quem se administrou 60 mg de etoricoxib uma vez por dia, e nos adolescentes > 60 kg a quem se administrou 90 mg de etoricoxib uma vez por dia, foi semelhante à farmacocinética nos adultos a quem se administrou 90 mg de etoricoxib uma vez por dia. Não foram estabelecidas a segurança nem a eficácia do etoricoxib em doentes pediátricos (Ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos pré-clínicos, o etoricoxib demonstrou não ser genotóxico. O etoricoxib não foi carcinogénico nos ratinhos. Os ratos desenvolveram adenomas hepatocelulares e das células foliculares da tiróide com doses superiores a 2 vezes a dose diária recomendada no ser humano [90 mg], com base na exposição sistémica decorrente da administração diária durante aproximadamente dois anos. Os adenomas hepatocelulares e das células foliculares da tiróide observados em ratos são considerados como uma consequência do mecanismo específico do rato relacionado com a indução enzimática do CYP hepático. O etoricoxib não demonstrou causar indução enzimática do CYP3A no homem.

No rato, verificou-se aumento da toxicidade gastrointestinal do etoricoxib com o aumento da dose e com o tempo de exposição. No estudo de toxicidade de 14 semanas, o etoricoxib causou úlceras gastrointestinais em exposições superiores às observadas no ser humano com a dose terapêutica. No estudo de toxicidade de 53 e 106 semanas, foram também observadas úlceras gastrointestinais em exposições comparáveis às observadas no ser humano com a dose terapêutica. Nos cães, as anomalias renais e gastrointestinais foram observadas com exposições elevadas.

O etoricoxib não foi teratogénico nos estudos de toxicidade na reprodução em ratos com doses de 15 mg/kg/dia (isto representa aproximadamente 1,5 vezes a dose diária recomendada no ser humano [90 mg] com base na exposição sistémica). Nos coelhos, observou-se um aumento relacionado com o tratamento nas malformações cardiovasculares com valores de exposição inferiores à exposição clínica com a dose diária recomendada no ser humano (90 mg). No entanto, não se observaram malformações fetais externas ou esqueléticas relacionadas com o tratamento. Nos ratos e nos coelhos houve um aumento dependente da dose na perda pós-implantação com exposições iguais ou superiores a 1,5 vezes a exposição humana (ver secções 4.3 e 4.6).

O etoricoxib é excretado no leite de ratos lactantes em concentrações aproximadamente duas vezes superiores às plasmáticas. Houve uma diminuição no peso corporal das crias após a exposição das crias ao leite de progenitoras às quais se administrou etoricoxib durante o aleitamento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo:

Hidrogenofosfato de cálcio (anidro)
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina.

Revestimento do comprimido:

Cera de carnaúba
Lactose mono-hidratada
Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Triacetina
Os comprimidos de 30 mg, 60 mg e 120 mg contêm também laca de índigo carmim (E132) e óxido de ferro amarelo (E172).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Frascos: Manter o recipiente bem fechado para proteger da humidade.

Blisters: Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

30 mg

Blisters de alumínio/alumínio em embalagens contendo 7 e 28 comprimidos.

60, 90 e 120 mg

Blisters de alumínio/alumínio em embalagens contendo 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 ou 100 comprimidos.

Blisters de alumínio/alumínio (doses unitárias) em embalagens de 50 ou 100 comprimidos.

Frascos de polietileno de alta densidade, brancos, redondos, com sistema de fecho de polipropileno, branco, contendo 30 comprimidos e dois recipientes de 1 grama de excicante ou 90 comprimidos e um recipiente de 1 grama de excicante.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - *A ser completado nacionalmente*]

{Nome e endereço}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[*A ser completado nacionalmente*]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[*A ser completado nacionalmente*]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[*A ser completado nacionalmente*]

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

<ARCOXIA (ver Anexo I)>30 mg comprimidos revestidos por película
<ARCOXIA (ver Anexo I)> 60 mg comprimidos revestidos por película
<ARCOXIA (ver Anexo I)> 90 mg comprimidos revestidos por película
<ARCOXIA (ver Anexo I)>120 mg comprimidos revestidos por película
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Etoricoxib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 30 mg de etoricoxib.
Cada comprimido revestido por película contém 60 mg de etoricoxib.
Cada comprimido revestido por película contém 90 mg de etoricoxib.
Cada comprimido revestido por película contém 120 mg de etoricoxib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose (ver folheto informativo para informação adicional).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 mg

7 Comprimidos revestidos por película
28 Comprimidos revestidos por película

60 mg – 90 mg -120 mg

2 Comprimidos revestidos por película
5 Comprimidos revestidos por película
7 Comprimidos revestidos por película
10 Comprimidos revestidos por película
14 Comprimidos revestidos por película
20 Comprimidos revestidos por película
28 Comprimidos revestidos por película
30 Comprimidos revestidos por película
50 Comprimidos revestidos por película
84 Comprimidos revestidos por película
98 Comprimidos revestidos por película
100 Comprimidos revestidos por película
50 Comprimidos revestidos por película (dose unitária)
100 Comprimidos revestidos por película (dose unitária)
30 Comprimidos revestidos por película (frasco de polietileno de alta densidade)
90 Comprimidos revestidos por película (frasco de polietileno de alta densidade)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Frascos

Manter o recipiente bem fechado para proteger da humidade.

Blisters

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

<ARCOXIA (ver Anexo I)>30 mg comprimidos revestidos por película
<ARCOXIA (ver Anexo I)> 60 mg comprimidos revestidos por película
<ARCOXIA (ver Anexo I)> 90 mg comprimidos revestidos por película
<ARCOXIA (ver Anexo I)>120 mg comprimidos revestidos por película
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Etoricoxib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

MSD

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDADE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

<ARCOXIA (ver Anexo I)> 60 mg comprimidos revestidos por película
<ARCOXIA (ver Anexo I)> 90 mg comprimidos revestidos por película
<ARCOXIA (ver Anexo I)> 120 mg comprimidos revestidos por película
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Etoricoxib

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

30 Comprimidos revestidos por película (frascos de polietileno de alta densidade)
90 Comprimidos revestidos por película (frascos de polietileno de alta densidade)

6. OUTRAS

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

<ARCOXIA (ver Anexo I)>30 mg comprimidos revestidos por película
<ARCOXIA (ver Anexo I)>60 mg comprimidos revestidos por película
<ARCOXIA (ver Anexo I)>90 mg comprimidos revestidos por película
<ARCOXIA (ver Anexo I)>120 mg comprimidos revestidos por película

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Etoricoxib

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é <ARCOXIA> e para que é utilizado
2. Antes de tomar <ARCOXIA>
3. Como tomar <ARCOXIA>
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar <ARCOXIA>
6. Outras informações

1. O QUE É <ARCOXIA> E PARA QUE É UTILIZADO

- <ARCOXIA> é um medicamento do grupo de medicamentos chamados inibidores selectivos da COX-2. Estes pertencem a uma família de medicamentos chamados anti-inflamatórios não esteróides (AINEs).
- <ARCOXIA> ajuda a reduzir a dor e inchaço (inflamação) nas articulações e músculos de pessoas com osteoartrose, artrite reumatóide, espondilite anquilosante e gota.

O que é a osteoartrose?

A osteoartrose é uma doença das articulações. Resulta da degradação gradual da cartilagem que reveste as extremidades dos ossos. Provoca inchaço (inflamação), dor, sensibilidade, rigidez e incapacidade.

O que é a artrite reumatóide?

A artrite reumatóide é uma doença inflamatória de longa duração das articulações. Esta doença provoca dor, rigidez, inchaço e aumento da perda de movimento nas articulações afectadas. Também causa inflamação noutras áreas do corpo.

O que é a gota?

A gota é uma doença em que surgem crises súbitas e repetidas muito dolorosas de inflamação e vermelhidão nas articulações. É causada por depósitos de cristais minerais nas articulações.

O que é a espondilite anquilosante?

A espondilite anquilosante é uma doença inflamatória que afecta a coluna e as grandes articulações.

2. ANTES DE TOMAR <ARCOXIA>

Não tome <ARCOXIA> se:

- tem alergia (hipersensibilidade) ao etoricoxib ou a qualquer outro componente de <ARCOXIA> (ver Outras informações, secção 6)
- tem alergia aos medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) incluindo ácido acetilsalicílico e inibidores da COX-2 (ver Efeitos secundários possíveis, secção 4)
- tem actualmente uma úlcera no estômago ou hemorragia no estômago ou nos intestinos
- tem doença grave do fígado
- tem doença grave dos rins
- está grávida, suspeita que está grávida ou está a amamentar (veja “gravidez e aleitamento”)
- tem menos de 16 anos de idade
- tem doença inflamatória do intestino, tal como Doença de Crohn, Colite Ulcerosa ou Colite
- o seu médico lhe diagnosticou problemas cardíacos incluindo insuficiência cardíaca (do tipo moderado ou grave), angina de peito (dor no peito) ou se teve um ataque cardíaco, uma cirurgia de *bypass*, doença arterial periférica (problemas de circulação nas pernas e pés em consequência de ter as artérias estreitas ou bloqueadas), ou qualquer tipo de acidente vascular cerebral - AVC (incluindo AVC transitório, acidente isquémico transitório - AIT). O etoricoxib pode aumentar-lhe ligeiramente o risco de ataque cardíaco ou de AVC e é por isso que não deve ser utilizado por pessoas que já tiveram problemas cardíacos ou AVC.
- tem hipertensão que não está controlada por tratamento (pergunte ao seu médico ou enfermeiro se não tiver a certeza de que a sua pressão arterial está devidamente controlada).

Se pensa que alguma destas situações se aplica a si, não tome os comprimidos até consultar o seu médico.

Tome especial cuidado com <ARCOXIA>

O <ARCOXIA> pode não ser adequado para si ou pode necessitar de vigilância médica enquanto o toma se alguma das seguintes situações se aplicar a si:

- Tem história de úlcera ou hemorragia do estômago.
- Está desidratado em consequência, por exemplo, de vômitos ou diarreia prolongados.
- Tem inchaço devido a retenção de líquidos.
- Tem história de insuficiência cardíaca, ataque cardíaco ou de alguma outra forma de doença cardíaca.
- Tem história de acidente vascular cerebral ou de acidente isquémico transitório.
- Tem história de pressão arterial elevada. Em algumas pessoas o <ARCOXIA>, especialmente em doses elevadas, pode aumentar a pressão arterial por isso o seu médico irá verificar a sua pressão arterial regularmente.
- Tem história de doença do fígado ou dos rins.
- Está a ser tratado para uma infecção. O <ARCOXIA> pode mascarar ou esconder a febre, que é um sinal de infecção.
- É uma mulher a tentar engravidar.
- É idoso (isto é, ter idade superior a 65 anos).
- Tem diabetes, colesterol elevado, ou é fumador. Estas situações podem aumentar o seu risco de doença cardíaca.

Se não tem a certeza se alguma das situações anteriores se aplica a si, **fale com o seu médico antes de tomar <ARCOXIA>** para ver se este medicamento é adequado para si.

O <ARCOXIA> actua bem em doentes adultos jovens e idosos. Se é idoso (isto é, tem idade superior a 65 anos), o seu médico poderá querer vê-lo(a) regularmente. Não é necessário qualquer ajustamento da dose em doentes idosos.

Ao tomar outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente quaisquer outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Ao iniciar o tratamento com <ARCOXIA>, o seu médico pode querer certificar-se de que os medicamentos que já está a tomar continuarão a actuar de forma conveniente, em particular se toma:

- medicamentos que diluem o seu sangue (anticoagulantes), tais como a varfarina
- rifampicina (um antibiótico)
- metotrexato (medicamento usado para a supressão do sistema imunitário e normalmente usado na artrite reumatóide)
- medicamentos usados para ajudar a controlar a pressão arterial elevada e a insuficiência cardíaca, chamados inibidores ECA e bloqueadores dos receptores da angiotensina, exemplos incluem o enalapril e o ramipril, e o losartan e o valsartan
- lítio (um medicamento usado para tratar alguns tipos de depressão)
- diuréticos (medicamentos para urinar)
- ciclosporina ou tacrolímus (medicamentos usados para a supressão do sistema imunitário)
- digoxina (um medicamento para a insuficiência cardíaca e ritmo cardíaco irregular)
- minoxidil (um medicamento usado para tratar a pressão arterial elevada)
- salbutamol em comprimidos ou em solução oral (um medicamento para a asma)
- pílulas anticoncepcionais
- terapêutica hormonal de substituição
- ácido acetilsalicílico, o risco de úlceras do estômago é maior se tomar <ARCOXIA> com ácido acetilsalicílico.
 - <ARCOXIA> pode ser tomado com uma dose baixa de ácido acetilsalicílico. Se está actualmente a tomar uma dose baixa de ácido acetilsalicílico para prevenir ataques cardíacos ou acidente vascular cerebral, não deve parar de tomar ácido acetilsalicílico até falar com o seu médico.
 - não tome doses elevadas de ácido acetilsalicílico ou outros medicamentos anti-inflamatórios enquanto estiver a tomar <ARCOXIA>

Gravidez e aleitamento

Os comprimidos de <ARCOXIA> não podem ser tomados durante a gravidez. Se está ou pensa que está grávida, ou se planeia engravidar, não tome os comprimidos. Se ficar grávida, pare de tomar os comprimidos e consulte o seu médico. Consulte o seu médico se tiver dúvidas ou precisar de mais conselhos.

Não se sabe se <ARCOXIA> passa para o leite materno. Se está a amamentar ou planeia amamentar, consulte o seu médico antes de tomar <ARCOXIA>. Se está a tomar <ARCOXIA>, não pode amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns doentes a tomar <ARCOXIA> sentiram tonturas e sonolência.

Não conduza se sentir tonturas ou sonolência.

Não utilize quaisquer ferramentas ou máquinas se sentir tonturas ou sonolência.

Informações importantes sobre alguns componentes de <ARCOXIA>

ARCOXIA contém lactose. Se o seu médico lhe disse que não consegue tolerar alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. COMO TOMAR <ARCOXIA>

Tome <ARCOXIA> sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Os comprimidos de <ARCOXIA> não devem ser tomados por crianças ou adolescentes com menos de 16 anos de idade.

Tome os comprimidos de <ARCOXIA>, por via oral, uma vez por dia. <ARCOXIA> pode ser tomado com ou sem alimentos.

Não tome mais que a dose recomendada para a sua doença. O seu médico irá avaliar o seu tratamento periodicamente. É importante que utilize a dose mais baixa que controla a sua dor e que não tome <ARCOXIA> durante mais tempo do que o necessário. O risco de ataque cardíaco ou de acidente vascular cerebral pode aumentar após tratamento prolongado, especialmente com doses elevadas.

Osteoartrose

A dose recomendada é de 30 mg uma vez por dia, se necessário pode ser aumentada para um máximo de 60 mg uma vez por dia.

Artrite reumatóide

A dose recomendada é de 90 mg uma vez por dia.

Gota

A dose recomendada é de 120 mg uma vez por dia, que deverá ser usada apenas no período de dor aguda, limitada a um máximo de 8 dias de tratamento.

Espondilite anquilosante

A dose recomendada é de 90 mg uma vez por dia.

Pessoas com problemas de fígado

- Se tem doença ligeira de fígado, não deverá tomar mais de 60 mg por dia.
- Se tem doença **moderada** de fígado, não deverá tomar mais de 60 mg *em dias alternados* ou 30 mg por dia.

Se tomar mais <ARCOXIA> do que deveria

Nunca deve tomar uma dose superior à receitada. Se isso acontecer, contacte imediatamente o seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar <ARCOXIA>

É importante que tome <ARCOXIA> tal como lhe foi receitado. No entanto, se se esquecer de tomar uma dose, retome o horário de toma usual no dia seguinte. Não tome uma dose extra para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Se tem outras dúvidas acerca da utilização deste medicamento, contacte o seu médico ou o seu farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, <ARCOXIA> pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Se desenvolver algum destes sinais deve parar de tomar <ARCOXIA> e falar com o seu médico imediatamente:

- surgir ou piorar falta de ar, dores no peito ou inchaço no tornozelo

- olhos e pele amarelados (icterícia) – que são sinais de problemas no fígado
- dor abdominal forte ou persistente ou se as fezes se tornarem negras
- reacção alérgica – que pode incluir problemas na pele tais como úlceras ou vesículas ou inchaço da face, lábios, língua ou garganta que podem causar dificuldade a respirar

Os seguintes efeitos secundários podem ocorrer durante o tratamento com <ARCOXIA>:

Frequentes (ocorrem em mais do que 1 de cada 100, e em menos de 1 de cada 10 pessoas)
Fraqueza e fadiga, tonturas, dor de cabeça, doença semelhante a gripe, diarreia, gases intestinais, náuseas, má digestão (dispepsia), dor ou mal-estar no estômago, azia, alterações nas análises ao sangue relacionadas com o seu fígado, inchaço das pernas e/ou pés devido a retenção de líquidos (edema) e pressão arterial elevada, palpitações, nódoas negras.

Pouco frequentes (ocorrem em mais do que 1 de cada 1000, e em menos de 1 de cada 100 pessoas)
Inchaço no estômago ou intestino, dor no peito, insuficiência cardíaca, ataque cardíaco, acidente vascular cerebral, AVC transitório (acidente isquémico transitório), ritmo cardíaco anormal (fibrilhação auricular), infecção das vias aéreas superiores, níveis de potássio elevados no sangue, alterações nas análises ao sangue ou à urina relacionadas com os rins, alteração nos seus hábitos intestinais que incluem prisão de ventre, boca seca, úlceras da boca, alteração do paladar, gastroenterite, gastrite, úlceras do estômago, enjoado (vómitos), síndrome do cólon irritável, inflamação do esófago, visão turva, irritação e vermelhidão nos olhos, hemorragia nasal, zumbidos nos ouvidos, vertigens, aumento ou diminuição do apetite, aumento de peso, câibras/espasmos musculares, rigidez/dor muscular, dificuldade em adormecer, sonolência, entorpecimento ou formigueiro, ansiedade, depressão, diminuição da perspicácia mental, dificuldade em respirar, tosse, inchaço da face, afrontamentos, irritação ou comichão na pele, infecção do tracto urinário.

Raros (ocorrem em mais do que 1 de cada 10.000 e em menos de 1 de cada 1000 pessoas)
Valores de baixos de sódio no sangue.

Muito raros (ocorrem em menos do que 1 de cada 10.000 pessoas)
Reacções alérgicas (que podem ser suficientemente graves para exigir atenção médica imediata) incluindo urticária, inchaço da face, lábios, língua e/ou garganta, podendo causar dificuldade em respirar ou engolir, broncospasma (respiração ruidosa ou dificuldade em respirar), reacções graves da pele, inflamação do revestimento do estômago ou úlceras gástricas que se podem tornar graves e causar hemorragia, problemas hepáticos, problemas renais graves, aumento grave da pressão arterial, confusão, ver, sentir ou ouvir coisas que não estão presentes (alucinações).

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR <ARCOXIA>

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilizar <ARCOXIA> após o prazo de validade impresso na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frascos: Manter o recipiente bem fechado para proteger da humidade.

Blisters: Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de <ARCOXIA>

- A substância activa é o etoricoxib. Cada comprimido revestido por película contém 30, 60, 90 ou 120 mg de etoricoxib.
- Os outros componentes são:
Núcleo: hidrogenofosfato de cálcio (anidro), croscarmelose sódica, estearato de magnésio, celulose microcristalina.
Revestimento do comprimido: cera de carnaúba, lactose monohidratada, hipromelose, dióxido de titânio (E171) e tiacetina. Os comprimidos de 30 mg, 60 mg e 120 mg contêm também óxido de ferro amarelo (corante E172) e laca de índigo carmim (corante E132).

Qual o aspecto de <ARCOXIA> e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de <ARCOXIA> estão disponíveis em quatro dosagens:

30 mg - Comprimidos revestidos por película azuis esverdeados, em forma de maçã, biconvexos, com a gravação 'ACX 30' numa face e '101' na outra.

60 mg - Comprimidos revestidos por película verdes escuros, em forma de maçã, biconvexos, <com a gravação 'ARCOXIA 60' numa face e '200' na outra>.

90 mg - Comprimidos revestidos por película brancos, em forma de maçã, biconvexos, <com a gravação 'ARCOXIA 90' numa face e '202' na outra>.

120 mg - Comprimidos revestidos por película verde-pálido, em forma de maçã, biconvexos, <com a gravação 'ARCOXIA 120' numa face e '204' na outra>.

Apresentações:

30 mg:

Embalagens de 7 e 28 comprimidos em blisters.

60 mg, 90 mg, 120 mg:

Embalagens de 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 ou 100 comprimidos, em blisters; ou 30 e 90 comprimidos, em frascos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I - *A ser completado nacionalmente*]

{Nome e endereço}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

Áustria	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg-Filmtabletten
Bélgica	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Bulgária	ARCOXIA
República Checa	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg

Chipre	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg
Dinamarca	Arcoxia
Estónia	Arcoxia
Finlândia	Arcoxia 30, 60, 90 ja 120 mg tabletti, kalvopäällysteinen
França	Arcoxia 30 mg, comprimé pelliculé
Alemanha	ARCOXIA 30/60/90/120 mg Filmtabletten
Grécia	ARCOXIA 30mg, 60mg, 90mg, 120mg film-coated tablets
Hungria	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg filmdo tabletta
Islândia	Arcoxia
Irlanda	Arcoxia 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Itália	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg compresse rivestite con film
Letónia	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg un 120 mg apvalkotās tablets
Lithuania	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg plėvele dengtos tabletės
Luxemburgo	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Malta	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Holanda	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Noruega	Arcoxia
Polónia	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg tabletki powlekane
Portugal	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg comprimidos revestidos por película
Roménia	ARCOXIA 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimate filmate
República Eslovaca	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Eslovénia	Arcoxia 30/60/90/120 mg filmsko obložene tablete
Espanha	Arcoxia 30, 60, 90 y 120 mg comprimidos recubiertos con película
Suécia	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg och 120 mg filmdragerade tabletter
Reino Unido	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}.

ANEXO IV

CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

As Autoridades Nacionais Competentes (ANC) deverão assegurar que as seguintes condições são cumpridas pelos titulares da autorização de introdução no mercado:

- Uma Comunicação Directa aos Médicos e Profissionais de Saúde (DHCP) deve ser enviada a todos os profissionais de saúde que prescrevem etoricoxib de acordo com as práticas nacionais. Esta circular deve informar os profissionais de saúde dos riscos cardiorenais associados ao Arcoxia e deve ser conforme com a DHCP aprovada pelo CHMP.