

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

etoricoxib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 60, 90 o 120 mg di etoricoxib.
Per gli eccipienti, vedere paragrafo 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'artrosi (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 4.3, 4.4)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Artrosi

La dose raccomandata è di 60 mg in monosomministrazione giornaliera.

Artrite reumatoide

La dose raccomandata è di 90 mg in monosomministrazione giornaliera.

Artrite gottosa acuta

La dose raccomandata è di 120 mg in monosomministrazione giornaliera.

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

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

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

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

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

Poichè i rischi cardiovascolari dell'etoricoxib possono aumentare con il dosaggio e con la durata dell'esposizione, la durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve essere utilizzato il dosaggio giornaliero minimo efficace. La necessità di trattamento e la risposta alla terapia devono essere rivalutati periodicamente, specialmente nei pazienti con osteoartrosi (vedere 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 4.3, 4.4 e 5.2).

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

Uso pediatrico: Etoricoxib è controindicato nei bambini 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 6.1).

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

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

Gravidanza e allattamento (vedere 4.6 e 5.3).

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

Clearance stimata della creatinina renale < 30 ml/min.

Bambini ed adolescenti al di sotto dei 16 anni.

Infiammazione cronica dell'intestino.

Insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II-IV).

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

Cardiopatia ischemica 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.

Vi è un ulteriore aumento del rischio di effetti avversi gastrointestinali (ulcera gastrointestinale o altre complicanze gastrointestinali) quando etoricoxib viene assunto in concomitanza con acido acetilsalicilico (anche a basso dosaggio).

Negli studi clinici a lungo termine non è stata dimostrata una differenza significativa nella sicurezza gastrointestinale fra inibitori selettivi della COX-2 + acido acetilsalicilico rispetto a FANS + acido acetilsalicilico (vedere 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 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 e 5.1).

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

Gli inibitori selettivi della COX-2 non sostituiscono l'acido acetilsalicilico nella profilassi delle patologie cardiovascolari tromboemboliche poichè non hanno effetto antiplastrinico. I trattamenti antiplastrinici non devono pertanto essere interrotti. (vedere 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 con 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 SGPT [ALT] e/o SGOT [AST] (circa 3 o più volte il limite superiore della norma).

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

Precauzioni in generale

Se nel corso del trattamento i pazienti vanno incontro ad un deterioramento delle funzioni di uno qualsiasi dei sistemi d'organo descritti sopra, devono essere prese 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.

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

Etoricoxib può mascherare la febbre ed altri segni di infiammazione.

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

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

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

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

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

Interazioni farmacocinetiche

L'effetto di etoricoxib sulla farmacocinetica di altri farmaci

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

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

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

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

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

Effetti di etoricoxib sui farmaci metabolizzati da 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 4.2).

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

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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

Non vi sono dati clinici sull'esposizione ad etoricoxib in donne in gravidanza. Studi in animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere 5.3). Il rischio potenziale nella donna in gravidanza è sconosciuto. Etoricoxib, come altri medicinali che inibiscono la sintesi delle prostaglandine, può causare inerzia uterina e chiusura prematura del dotto arterioso nel corso dell'ultimo trimestre. Etoricoxib è controindicato in gravidanza (vedere 4.3). In caso di inizio di gravidanza nel corso del trattamento, la terapia con etoricoxib deve essere interrotta.

Allattamento

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

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

[Molto comuni (>1/10) Comuni ($\geq 1/100$, <1/10) Non comuni ($\geq 1/1.000$, < 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.

Sistema immunitario:

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

Metabolismo e 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.

Sistema nervoso:

Comuni: capogiro, cefalea.

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

Disturbi oculari:

Non comuni: visione offuscata.

Apparato uditivo e vestibolare:

Non comuni: tinnito.

Disturbi cardiaci:

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

Molto rari: infarto del miocardio.

Sistema vascolare:

Comuni: ipertensione.

Non comuni: vampate.

Molto rari: accidente cerebrovascolare.

Disturbi respiratori, del torace e del mediastino:

Non comuni: tosse, dispnea, epistassi.

Apparato gastrointestinale:

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

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

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

Cute e annessi:

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

Molto rari: orticaria.

Apparato muscoloscheletrico, tessuto connettivo e tessuto osseo:

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

Sistema urinario:

Non comuni: proteinuria.

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

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione:

Comuni: astenia/faticabilità, sindrome simil-influenzale.

Non comuni: dolore toracico.

Ricerche:

Comuni: aumento di ALT ed AST.

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

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Codice ATC: 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, ETORICOXIB 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.

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

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

In pazienti con attacchi di artrite gottosa acuta, etoricoxib 120 mg in monosomministrazione giornaliera per un periodo di trattamento di otto giorni, ha procurato un sollievo dal dolore e dall'infiammazione articolare da moderato a considerevole rispetto ad indometacina 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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

Distribuzione

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

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

Metabolismo

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

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

Eliminazione

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

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

Caratteristiche dei pazienti

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

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

Insufficienza epatica: nei pazienti con lieve disfunzione epatica (punteggio di Child-Pugh 5-6) la monosomministrazione giornaliera di etoricoxib da 60 mg ha determinato una AUC media maggiore di

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

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Etoricoxib non è risultato teratogeno in studi sulla riproduzione condotti in ratti a 15 mg/kg/die (esposizione di circa 1,5 volte la dose giornaliera per l'uomo [90 mg] sulla base dell'esposizione sistemica). Nei conigli, non sono state osservate malformazioni fetali esterne o scheletriche dovute al trattamento. Nei conigli trattati con etoricoxib, è stata osservata una bassa incidenza di malformazioni cardiovascolari non correlate alla dose. La relazione di questo fenomeno con il trattamento non è stata accertata. In ratti e conigli, non sono stati osservati effetti embrio-fetali ad esposizioni sistemiche pari a o inferiori a quelle del dosaggio giornaliero per l'uomo [90 mg]. Vi è stata tuttavia una diminuzione nella sopravvivenza embrio-fetale ad esposizioni maggiori o uguali a 1,5 volte l'esposizione umana (vedere 4.3 e 4.6).

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