

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kostarox 60 mg comprimate filmate  
Kostarox 90 mg comprimate filmate  
Kostarox 120 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține etoricoxib 60 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 1,06 mg (sub formă de lactoză monohidrat)

Fiecare comprimat filmat conține etoricoxib 90 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 1,60 mg (sub formă de lactoză monohidrat)

Fiecare comprimat filmat conține etoricoxib 120 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 2,13 mg (sub formă de lactoză monohidrat)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Kostarox 60 mg comprimate filmate

Comprimate filmate, biconvexe, rotunde, de culoare verde închis, cu diametru de 6,5 mm.

Kostarox 90 mg comprimate filmate

Comprimate filmate, biconvexe, rotunde, de culoare albă, cu diametru de 7,5 mm.

Kostarox 120 mg comprimate filmate

Comprimate filmate, biconvexe, rotunde, de culoare verde deschis, cu diametru de 8,5 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Kostarox este indicat pentru tratamentul simptomatic al artrozei (A), poliartritei reumatoide (PR), spondilitei anchilozante și al durerii și semnelor de inflamație asociate cu artrita gutoasă acută la adulți și adolescenți cu vârsta de 16 ani și peste.

Kostarox este indicat pentru tratamentul de scurtă durată al durerii de intensitate moderată asociată

intervențiilor chirurgicale dentare la adulți și adolescenți cu vârsta de 16 ani și peste.

Decizia de a prescrie un inhibitor selectiv de COX-2 trebuie să se bazeze pe o evaluare a riscurilor individuale totale, ale pacientului (vezi pct. 4.3 și 4.4).

## **4.2 Doze și mod de administrare**

### Doze

Deoarece riscurile cardiovasculare induse de etoricoxib pot crește cu doza și cu durata expunerii, medicamentul trebuie administrat pentru cea mai scurtă durată posibilă și în cea mai mică doză zilnică eficace. Necesitatea administrării medicamentului pentru ameliorarea simptomelor și răspunsul terapeutic trebuie reevaluate periodic, în special la pacienții cu artroză (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.8 și 5.1).

#### *Artroză*

Doza recomandată este de 30 mg o dată pe zi. La unii pacienți cu o ameliorare insuficientă a simptomelor, creșterea dozei la 60 mg o dată pe zi poate crește eficacitatea medicamentului. În absența unei creșteri a beneficiului terapeutic, trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice.

#### *Poliartrită reumatoidă*

Doza recomandată este de 60 mg o dată pe zi. La unii pacienți cu o ameliorare insuficientă a simptomelor, creșterea dozei la 90 mg o dată pe zi poate crește eficacitatea medicamentului. Odată ce pacientul este stabilizat clinic, poate fi adecvată o scădere treptată a dozei până la 60 mg o dată pe zi. În absența unei creșteri a beneficiului terapeutic, trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice.

#### *Spondilită anchilozantă*

Doza recomandată este de 60 mg o dată pe zi. La unii pacienți cu o ameliorare insuficientă a simptomelor, creșterea dozei la 90 mg o dată pe zi poate crește eficacitatea medicamentului. Odată ce pacientul este stabilizat clinic, poate fi adecvată o scădere treptată a dozei până la 60 mg o dată pe zi. În absența unei creșteri a beneficiului terapeutic, trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice.

#### *Afecțiunile dureroase acute*

În afecțiunile dureroase acute, etoricoxib trebuie utilizat doar pentru perioada simptomatică acută.

#### *Artrită gutoasă acută*

Doza recomandată este de 120 mg o dată pe zi. În studiile clinice privind artrita gutoasă acută, etoricoxib a fost administrat timp de 8 zile.

#### *Dureri după intervenții chirurgicale dentare*

Doza recomandată este de 90 mg o dată pe zi, limitată la o perioadă maximă de 3 zile de tratament. În timpul perioadei de tratament de 3 zile, în plus față de Kostarox, unii pacienți pot necesita alte analgezice post-operatorie suplimentară.

Doze mai mari decât cele recomandate pentru fiecare indicație în parte, fie nu au demonstrat eficacitate suplimentară, fie nu au fost studiate. Ca urmare:

- Doza pentru artroză nu trebuie să depășească 60 mg pe zi.
- Doza pentru artrita reumatoidă și spondilita anchilozantă nu trebuie să depășească 90 mg pe zi.
- Doza pentru artrita gutoasă acută nu trebuie să depășească 120 mg pe zi și durata tratamentului trebuie să fie de maxim 8 zile.
- Doza pentru durerile apărute după intervenții chirurgicale dentare nu trebuie să depășească 90 mg pe zi, limitată la o perioadă maximă de 3 zile de tratament.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

La pacienții vârstnici, nu este necesară ajustarea dozelor. Similar altor medicamente, este necesară

prudență la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4).

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Indiferent de indicație, la pacienții cu disfuncție hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6) nu trebuie administrată o doză mai mare de 60 mg o dată pe zi. La pacienții cu disfuncție hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9), indiferent de indicație, nu trebuie depășită doza de 30 mg o dată pe zi.

Experiența clinică este limitată mai ales la pacienții cu disfuncție hepatică moderată, de aceea se recomandă prudență. Nu există experiență clinică la pacienții cu disfuncție hepatică severă (scor Child-Pugh  $\geq 10$ ); de aceea, este contraindicată administrarea medicamentului la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

La pacienții cu clearance al creatininei  $\geq 30$  ml/min nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2). Administrarea etoricoxibului la pacienții cu clearance al creatininei  $< 30$  ml/min este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### *Copii și adolescenți*

Etoricoxib este contraindicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani (vezi pct. 4.3).

#### Mod de administrare

Kostarox se administrează pe cale orală și poate fi luată cu sau fără alimente. Efectul medicamentului poate avea un debut mai rapid când Kostarox este administrat fără alimente. Aceasta trebuie avută în vedere când este necesară ameliorarea rapidă a simptomelor.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Ulcer gastroduodenal activ sau hemoragie gastro-intestinală (GI) activă.
- Pacienții care, după ce au utilizat acid acetilsalicilic sau AINS incluzând inhibitori COX-2 (ciclooxigenază-2), au prezentat bronhospasm, rinită acută, polipi nazali, angioedem, urticarie sau reacții de tip alergic.
- Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6 și 5.3).
- Disfuncție hepatică severă (albuminemie  $< 25$  g/l sau scor Child-Pugh  $\geq 10$ ).
- Clearance renal al creatininei estimat  $< 30$  ml/min.
- Copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani.
- Boală intestinală inflamatoare.
- Insuficiență cardiacă congestivă (clasa II-IV NYHA).
- Pacienți cu hipertensiune arterială a căror tensiune arterială este persistent crescută peste valoarea de 140/90 mm Hg și nu este controlată adecvat.
- Diagnostic de boală cardiacă ischemică, boală arterială periferică și/sau boală cerebrovasculară.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### *Efecte gastro-intestinale*

La pacienții tratați cu etoricoxib au apărut complicații la nivelul tractului gastro-intestinal superior [perforații, ulcere sau hemoragii (PUH)], unele letale.

Se recomandă prudență în tratamentul pacienților cu risc de a dezvolta complicații gastro-intestinale la AINS; în tratamentul vârstnicilor, al pacienților care utilizează concomitent orice alt AINS sau acid acetilsalicilic sau la pacienții cu antecedente de boală gastro-intestinală, cum sunt ulcerații și hemoragii gastro-intestinale.

Atunci când etoricoxib este administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (chiar și în doze mici), există o creștere suplimentară a riscului de apariție a reacțiilor adverse gastro-intestinale (ulcerații gastro-intestinale sau alte complicații gastro-intestinale). În studii clinice pe termen lung nu s-a

demonstrat o diferență semnificativă în profilul de siguranță la nivel gastro-intestinal la asocierea inhibitorilor selectivi de COX-2 și acid acetilsalicilic, comparativ cu asocierea AINS și acid acetilsalicilic (vezi pct. 5.1).

#### *Efecte cardiovasculare*

Studiile clinice sugerează că, în comparație cu placebo și unele AINS, clasa de medicamente inhibitori selectivi de COX-2 poate fi asociată cu risc de evenimente trombotice (în special infarct miocardic (IM) și accident vascular cerebral). Deoarece riscurile cardiovasculare ale etoricoxibului pot crește cu doza și cu durata expunerii, trebuie utilizate durata cea mai scurtă posibil și cea mai mică doză zilnică eficace. Necesitatea administrării medicamentului pentru ameliorarea simptomelor și răspunsul terapeutic trebuie reevaluate periodic, în special la pacienții cu boală artrozică (vezi pct. 4.2, 4.3, 4.8 și 5.1).

Pacienții cu factori de risc semnificativi pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat) trebuie tratați cu etoricoxib numai după o evaluare atentă (vezi pct. 5.1).

Inhibitorii selectivi de COX-2 nu sunt substituenți ai acidului acetilsalicilic în profilaxia bolilor tromboembolice cardiovasculare, deoarece nu au efect antiagregant plachetar. De aceea, terapia antiagregantă plachetară nu trebuie întreruptă (vezi mai sus pct. 4.5 și 5.1).

#### *Efecte renale*

Prostaglandinele renale pot juca un rol compensator în menținerea perfuziei renale. De aceea, în cazul în care perfuzia renală este disfuncțională, administrarea de etoricoxib poate determina scăderea formării de prostaglandine și, ulterior, reducerea fluxului sanguin renal, astfel putând modifica funcția renală. Riscul cel mai mare pentru un asemenea răspuns clinic îl prezintă pacienții care anterior tratamentului au fost diagnosticați cu insuficiență renală semnificativă, insuficiență cardiacă decompensată sau ciroză hepatică. La acești pacienți trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale.

#### *Retenție de lichide, edeme și hipertensiune arterială*

Similar altor medicamente care inhibă sinteza de prostaglandine, la pacienții tratați cu etoricoxib au fost observate retenție de lichide, edeme și hipertensiune arterială. Toate medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv etoricoxib, se pot asocia cu insuficiență cardiacă congestivă nou apărută sau recurentă. Pentru informații privind răspunsul la etoricoxib în funcție de doză, vezi pct. 5.1. Este necesară precauție la pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă, insuficiență ventriculară stângă sau hipertensiune arterială, precum și la cei care prezentau edeme anterior începerii tratamentului, indiferent de cauza acestora. Dacă la acești pacienți apar semne evidente de deteriorare a stării clinice, trebuie luate în considerare măsuri adecvate, inclusiv întreruperea tratamentului cu etoricoxib.

Administrarea de etoricoxib, în special în doze mari, se poate asocia mai frecvent cu hipertensiune arterială care poate fi severă comparativ cu alte AINS și inhibitori selectivi de COX-2. De aceea, hipertensiunea arterială trebuie controlată înaintea tratamentului cu etoricoxib (vezi pct. 4.3), iar în timpul tratamentului cu etoricoxib trebuie acordată o atenție specială monitorizării tensiunii arteriale. Este necesară monitorizarea tensiunii arteriale pe parcursul a două săptămâni după inițierea tratamentului și în mod periodic după aceea. Dacă tensiunea arterială crește semnificativ, trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

#### *Efecte hepatice*

În studiile clinice, la aproximativ 1% dintre pacienții tratați cu etoricoxib 30 mg, 60 mg și 90 mg zilnic, timp de până la un an, s-au raportat creșteri ale valorilor alaninaminotransferazei (ALAT) și/sau aspartataminotransferazei (ASAT) (de aproximativ trei ori sau mai mult față de limita superioară a valorilor normale).

Se recomandă monitorizarea oricărui pacient care prezintă simptome și/sau semne sugestive de disfuncție hepatică sau valori ale testelor hepatice care indică o disfuncție. Dacă apar semne de

insuficiență hepatică, sau dacă testele funcționale hepatice au valori persistente crescute (de trei ori peste limita superioară a valorilor normale), tratamentul cu etoricoxib trebuie întrerupt.

### *Generale*

Dacă în timpul tratamentului apare o disfuncție a oricărui organ sau aparat descris mai sus, se vor lua măsuri adecvate și se va lua în considerare întreruperea tratamentului cu etoricoxib. Pacienții vârstnici, cei cu tulburări ale funcției renale, hepatice și cardiace trebuie ținuti sub observație medicală în timpul tratamentului cu etoricoxib.

Inițierea tratamentului cu etoricoxib la pacienții cu deshidratare trebuie făcută cu prudență. Se recomandă rehidratarea pacienților înainte de începerea tratamentului cu etoricoxib.

În timpul urmăririi după punerea pe piață au fost raportate foarte rar reacții adverse cutanate grave, unele dintre ele letale, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, induse de utilizarea AINS și a unor inhibitori selectivi COX-2 (vezi pct. 4.8). Se pare că pacienții prezintă cel mai mare risc pentru aceste reacții la începutul perioadei de tratament, în majoritatea cazurilor debutul reacției fiind în cursul primei luni de tratament. La pacienți tratați cu etoricoxib au fost raportate reacții de hipersensibilitate severe (cum sunt anafilaxie și angioedem) (vezi pct. 4.8). La pacienții cu antecedente de alergii medicamentoase de orice tip, unii inhibitori selectivi COX-2 au fost asociați cu un risc crescut de reacții adverse cutanate.

Administrarea de etoricoxib trebuie întreruptă la prima apariție a erupțiilor cutanate tranzitorii, a leziunilor la nivelul mucoaselor sau a oricărui alt semn de hipersensibilitate.

Etoricoxib poate masca febra și alte semne de inflamație.

Se recomandă prudență în administrarea etoricoxibului concomitent cu warfarină sau cu alte anticoagulante orale (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă administrarea de etoricoxib, ca de altfel a oricărui medicament care inhibă ciclooxigenaza/sinteza prostaglandinelor, la femei care încearcă să devină gravide (vezi pct. 4.6, 5.1 și 5.3).

Comprimatele de Kostarox conțin lactoză și sodiu. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per comprimat filmat, adică practic “nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### *Interacțiuni farmacodinamice*

*Anticoagulante orale:* la subiecții cu status clinic stabilizat în cadrul tratamentului cronic cu warfarină, administrarea de etoricoxib 120 mg zilnic a fost asociată cu creșterea cu aproximativ 13% a timpului de protrombină „International Normalised Ratio” (INR). De aceea, la pacienții tratați cu anticoagulante orale trebuie monitorizat cu atenție timpul de protrombină INR, mai ales în primele zile de la începerea tratamentului cu etoricoxib sau atunci când doza de etoricoxib este modificată (vezi pct. 4.4).

*Diuretice, inhibitori ai ECA (enzima de conversie a angiotensinei) și antagonoști ai receptorilor angiotensinei II:* AINS pot reduce efectul diureticelor și al altor medicamente antihipertensive. La unii pacienți care prezintă disfuncție renală (de exemplu, pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu disfuncție renală) administrarea concomitentă a unui inhibitor ECA sau a unui antagonist al receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxigenaza poate duce la deteriorarea suplimentară a funcției renale, inclusiv posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. Aceste interacțiuni trebuie luate în considerare la pacienți tratați cu etoricoxib concomitent cu inhibitori ai ECA sau cu antagonoști ai receptorilor angiotensinei II. Prin urmare, administrarea

concomitentă trebuie efectuată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie acordată o atenție deosebită monitorizării funcției renale după inițierea terapiei concomitente și apoi în mod periodic.

*Acid acetilsalicilic:* într-un studiu efectuat la subiecți sănătoși, după atingerea stării de echilibru, administrarea de etoricoxib 120 mg o dată pe zi, nu a prezentat efect asupra acțiunii antiagregantelor plachetare a acidului acetilsalicilic (81 mg o dată pe zi). Etoricoxib poate fi administrat concomitent cu acid acetilsalicilic în dozele utilizate în profilaxia cardiovasculară (doze mici de acid acetilsalicilic). Totuși, administrarea concomitentă de doze mici de acid acetilsalicilic cu etoricoxib poate duce la creșterea incidenței ulcerărilor gastro-intestinale sau a altor complicații, comparativ cu administrarea de etoricoxib în monoterapie. Nu este recomandată administrarea concomitentă a etoricoxibului cu doze de acid acetilsalicilic mai mari decât cele recomandate în profilaxia cardiovasculară sau cu alte AINS (vezi pct. 5.1 și 4.4).

*Ciclosporină și tacrolimus:* cu toate că această interacțiune nu a fost studiată cu etoricoxib, administrarea concomitentă de ciclosporină sau de tacrolimus cu orice AINS poate amplifica efectul nefrototoxic al ciclosporinei sau tacrolimusului. Funcția renală trebuie monitorizată atunci când etoricoxib se administrează concomitent cu oricare dintre aceste substanțe active.

#### *Interacțiuni farmacocinetice*

##### *Efectul etoricoxibului asupra farmacocineticii altor medicamente*

*Litiu:* AINS reduc excreția renală de litiu, crescând astfel litemia. La nevoie, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei și ajustarea dozei de litiu pe durata tratamentului concomitent și la întreruperea administrării de AINS.

*Metotrexat:* două studii au investigat efectele etoricoxibului administrat în doze de 60 mg, 90 mg sau 120 mg o dată pe zi, timp de șapte zile, la pacienți tratați o dată pe săptămână cu metotrexat în doze de 7,5 mg până la 20 mg pentru poliartrită reumatoidă. Administrarea de etoricoxib în doze de 60 mg și 90 mg nu a avut efect asupra concentrațiilor plasmatice sau clearance-ului renal al metotrexatului. Într-unul dintre studii, doza de etoricoxib 120 mg nu a prezentat efect, dar în celălalt studiu, doza de etoricoxib 120 mg a dus la creșterea concentrațiilor plasmatice ale metotrexatului cu 28% și la reducerea clearance-ului renal al metotrexatului cu 13%. Atunci când etoricoxib se administrează concomitent cu metotrexat se recomandă monitorizarea corespunzătoare a toxicității legate de administrarea metotrexatului.

*Contraceptive orale:* administrarea concomitentă de etoricoxib 60 mg cu un contraceptiv oral care conține 35 micrograme etinilestradiol (EE) și 0,5 până la 1 mg noretindronă timp de 21 zile a dus la creșterea la starea de echilibru a  $ASC_{0-24\text{ore}}$  a EE cu 37%. Doza de etoricoxib 120 mg administrată concomitent cu același contraceptiv oral, fie în același moment, fie la interval de 12 ore unul față de celălalt, a dus la creșterea la starea de echilibru a  $ASC_{0-24\text{ ore}}$  a EE cu 50-60%. Această creștere a concentrațiilor EE trebuie luată în considerare atunci când se alege un contraceptiv oral pentru a fi administrat concomitent cu etoricoxib. O creștere a expunerii la EE poate determina creșterea incidenței reacțiilor adverse asociate cu contraceptive orale (de exemplu, evenimente trombo-embolice venoase la femei cu risc).

*Terapie de substituție hormonală (TSH):* administrarea concomitentă a dozei de etoricoxib 120 mg cu terapia de substituție hormonală care conține estrogeni conjugați (PREMARIN 0,625 mg) timp de 28 zile, a dus la creșterea la starea de echilibru a  $ASC_{0-24\text{ ore}}$  medii ale estronei neconjugate (41%), estrogenilor equini conjugați (76%) și 17- $\beta$ -estradiolului (22%). Nu s-a studiat efectul dozelor de etoricoxib recomandate pentru tratament cronic (30 mg, 60 mg și 90 mg). Efectele etoricoxibului 120 mg asupra expunerii ( $ASC_{0-24\text{ ore}}$ ) la aceste componente estrogenice ale PREMARIN au fost mai mici decât jumătatea celor observate atunci când PREMARIN a fost administrat în monoterapie și doza a fost crescută de la 0,625 la 1,25 mg. Semnificația clinică a acestor creșteri este necunoscută și nu au fost studiate efectele administrării concomitente de etoricoxib cu doze mai mari de PREMARIN. Aceste creșteri ale concentrațiilor estrogenice trebuie luate în considerare atunci când se alege terapia

hormonală în perioada de după menopauză la pacientele tratate cu etoricoxib deoarece creșterea expunerii la estrogen poate determina creșterea riscului reacțiilor adverse asociate cu terapia de substituție hormonală.

*Prednison/prednisolon:* în studii privind interacțiunile medicamentoase, etoricoxib nu a prezentat efecte importante din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii prednisonului/prednisolonului.

*Digoxină:* doza de etoricoxib 120 mg administrată o dată pe zi timp de 10 zile la voluntari sănătoși nu a modificat ASC<sub>0-24</sub> ore plasmatică la starea de echilibru sau eliminarea renală a digoxinei. S-a constatat creșterea C<sub>max</sub> a digoxinei (cu aproximativ 33%). În general, la majoritatea pacienților această creștere nu este importantă. Cu toate acestea, pacienții cu risc crescut de toxicitate digitalică trebuie monitorizați din acest punct de vedere atunci când se administrează concomitent etoricoxib și digoxină.

#### *Efectele etoricoxibului asupra medicamentelor metabolizate de sulfotransferaze*

Etoricoxib este un inhibitor al activității sulfotransferazelor umane, în mod special al SUL1E1 și s-a demonstrat că duce la creșterea concentrațiilor serice ale etinilestradiolului. Deși cunoștințele referitoare la efectele numeroaselor sulfotransferaze sunt în prezent limitate, iar consecințele clinice pentru numeroase medicamente sunt încă în studiu, se recomandă prudență atunci când etoricoxib se administrează concomitent cu alte medicamente metabolizate în principal de sulfotransferaze umane (de exemplu, salbutamol oral și minoxidil).

#### *Efectul etoricoxibului asupra medicamentelor metabolizate de izoenzimele CYP*

Pe baza studiilor *in vitro*, nu este de așteptat ca etoricoxib să inhibe izoenzimele citocromului P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A4. Într-un studiu efectuat la subiecți sănătoși, administrarea zilnică de etoricoxib 120 mg nu a influențat activitatea CYP3A4 la nivel hepatic așa cum a fost confirmat de testul respirator cu eritromicină.

#### *Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii etoricoxibului*

Calea principală de metabolizare a etoricoxibului este dependentă de izoenzimele CYP. CYP3A4 pare să contribuie la metabolizarea etoricoxibului *in vivo*. Studiile *in vitro* au arătat că CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 și CYP2C19 pot, de asemenea, cataliza calea metabolică principală, însă rolul lor cantitativ nu a fost studiat *in vivo*.

*Ketoconazol:* ketoconazolul, un inhibitor puternic al CYP3A4, administrat în doză de 400 mg o dată pe zi timp de 11 zile la voluntari sănătoși nu a prezentat niciun efect clinic important asupra farmacocineticii etoricoxibului administrat în doză unică de 60 mg (creștere cu 43% a ASC).

*Voriconazol și miconazol:* administrarea concomitentă de etoricoxib fie cu voriconazol administrat pe cale orală, fie cu miconazol gel oral administrat local, poate determina o ușoară creștere a expunerii la etoricoxib, dar pe baza datelor publicate aceasta nu este considerată a fi clinic semnificativă.

*Rifampicină:* administrarea concomitentă de etoricoxib cu rifampicină, un inductor puternic al enzimelor CYP, a dus la scăderea cu 65% a concentrațiilor plasmatiche de etoricoxib. Această interacțiune poate duce la recurența simptomelor atunci când etoricoxib se administrează concomitent cu rifampicină. Cu toate că această informație ar putea sugera creșterea dozei, utilizarea unor doze de etoricoxib mai mari decât cele stabilite pentru fiecare dintre indicații nu a fost studiată în cazul asocierii cu rifampicină și, de aceea, nu este recomandată (vezi pct. 4.2).

*Antiacide:* antiacidele nu influențează farmacocinetica etoricoxibului în mod relevant clinic.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la tratamentul cu etoricoxib în timpul sarcinii. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om în ceea ce privește sarcina nu este cunoscut. Etoricoxib, similar altor substanțe active care inhibă sinteza prostaglandinelor, poate determina atonie uterină și închidere prematură a canalului arterial în timpul ultimului trimestru de sarcină. Etoricoxibul este contraindicat pe tot parcursul sarcinii (vezi pct. 4.3). Dacă o femeie rămâne gravidă în timpul tratamentului cu etoricoxib, acesta trebuie întrerupt.

### Alăptarea

La om, nu se cunoaște dacă etoricoxib se excretă în laptele matern. Etoricoxibul este excretat în laptele femelelor de șobolan. Femeile tratate cu etoricoxib nu trebuie să alăpteze (vezi pct. 4.3 și 5.3).

### Fertilitatea

Administrarea etoricoxibului, la fel ca a altor medicamente cunoscute ca inhibitori ai COX-2, nu este recomandată la femeile care încearcă să devină gravide.

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții care prezintă amețeli, vertij sau somnolență în timpul tratamentului cu etoricoxib nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

### *Rezumat al profilului de siguranță*

În studiile clinice, etoricoxib a fost evaluat privind siguranța la 9295 subiecți, incluzând 6757 pacienți cu artroză A, poliartrită reumatoidă PR, dureri lombare cronice sau spondilită anchilozantă (aproximativ 600 pacienți cu A sau PR au fost tratați timp de un an sau mai mult).

În studiile clinice, profilul reacțiilor adverse a fost similar la pacienții cu A sau PR tratați cu Etoricoxib timp de un an sau mai mult.

Într-un studiu clinic pentru artrită gutoasă acută, pacienții au fost tratați cu etoricoxib 120 mg o dată pe zi timp de opt zile. În acest studiu, profilul reacțiilor adverse a fost în general similar celui raportat în studiile asociate pentru A, PR și dureri lombare cronice.

Într-un program de urmărire a profilului de siguranță cardiovasculară, cu date colectate din trei studii clinice controlate cu comparator activ, 17412 pacienți cu A sau PR au fost tratați cu etoricoxib (60 mg sau 90 mg) pe o durată medie de aproximativ 18 luni. Datele privind siguranța și detaliile acestui program sunt prezentate la pct. 5.1.

În studiile clinice efectuate la 614 pacienți tratați cu etoricoxib (90 mg sau 120 mg) pentru durerile acute apărute după intervenții chirurgicale dentare, profilul reacțiilor adverse apărute a fost în general similar celor raportate în studiile clinice combinate efectuate pentru A, PR și durerile lombare cronice.

### *Reacții adverse prezentate sub formă de tabel*

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice cu o incidență mai mare decât la placebo, la pacienți cu A, PR, dureri lombare cronice sau spondilită anchilozantă, tratați cu Etoricoxib în doze de 30 mg, 60 mg sau 90 mg până la doza recomandată timp de până la 12 săptămâni; în studiile Programului MEDAL timp de până la 3½ ani; în studiile clinice de scurtă durată efectuate pentru durerea acută timp de până la 7 zile; sau în experiența de după punerea pe piață (vezi tabelul 1):



**Tabelul 1:**

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacția adversă prezentată</b>	<b>Categoria de frecvență*</b>
<b><i>Infecții și infestări</i></b>	osteită alveolară	Frecvente
	gastroenterită, infecții ale căilor respiratorii superioare, infecții ale tractului urinar	Mai puțin frecvente
<b><i>Tulburări hematologice și limfatice</i></b>	anemie (asociată în primul rând cu sângerare gastro-intestinală), leucopenie, trombocitopenie	Mai puțin frecvente
<b><i>Tulburări ale sistemului imunitar</i></b>	hipersensibilitate <sup>‡</sup> β	Mai puțin frecvente
	angioedem/reacții anafilactice/anafilactoide, inclusiv șoc <sup>‡</sup>	Rare
<b><i>Tulburări metabolice și de nutriție</i></b>	edeme/retenție lichidiană	Frecvente
	creștere sau scădere a apetitului alimentar, creștere în greutate	Mai puțin frecvente
<b><i>Tulburări psihice</i></b>	anxietate, depresie, scădere a performanțelor intelectuale, halucinații <sup>‡</sup>	Mai puțin frecvente
	confuzie <sup>‡</sup> , agitație <sup>‡</sup>	Rare
<b><i>Tulburări ale sistemului nervos</i></b>	amețeli, cefalee	Frecvente
	disgeuzie, insomnie, parestezii/hiperestezie, somnolență	Mai puțin frecvente
<b><i>Tulburări oculare</i></b>	vedere neclară, conjunctivită	Mai puțin frecvente
<b><i>Tulburări acustice și vestibulare</i></b>	tinitus, vertij	Mai puțin frecvente
<b><i>Tulburări cardiace</i></b>	palpitații, aritmii <sup>‡</sup>	Frecvente
	fibrilație atrială, tahicardie <sup>‡</sup> , insuficiență cardiac congestivă, modificări nespecifice ale ECG, angina pectorală <sup>‡</sup> , infarct miocardic <sup>§</sup>	Mai puțin frecvente
<b><i>Tulburări vasculare</i></b>	hipertensiune arterială	Frecvente
	hiperemie cutanată tranzitorie, accident vascular cerebral <sup>§</sup> , accident vascular ischemic tranzitor, pusee hipertensive <sup>‡</sup> , vasculită <sup>‡¶</sup>	Mai puțin frecvente
<b><i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i></b>	bronhospasm <sup>‡</sup>	Frecvente
	tuse, dispnee, epistaxis	Mai puțin frecvente
<b><i>Tulburări gastro-intestinale</i></b>	dureri abdominale	Foarte frecvente
	constipație, flatulență, gastrită, pirozis/reflux acid, diaree, dispepsie/discomfort epigastric, greață, vărsături, esofagită, ulcere bucale	Frecvente

	distensie abdominală, tulburări ale peristaltismului intestinal, xerostomie, ulcer gastroduodenal, ulcere peptice inclusiv perforație și sângerare gastro-intestinală, sindrom de colon iritabil, pancreatită <sup>†</sup>	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	creșteri ale valorilor serice ale ALAT, creșterea le valorilor serice ale ASAT	Frecvente
	hepatită <sup>†</sup>	Rare
	insuficiență hepatică <sup>†</sup> , icter <sup>†</sup>	Rare
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	echimoze	Frecvente
	edem facial, prurit, erupție cutanată tranzitorie, eritem <sup>†</sup> , urticarie <sup>†</sup>	Mai puțin frecvente
	sindrom Stevens-Johnson <sup>†</sup> , necroliză epidermică toxică <sup>†</sup> , erupție cutanată indusă de administrarea medicamentului <sup>†</sup>	Rare <sup>†</sup>
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	crampe/spasme musculare, durere/rigiditate musculo-scheletică	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	proteinurie, creșterea valorilor creatininei serice, disfuncție renală inclusiv insuficiență renală <sup>†P</sup> (vezi punctul 4.4)	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	astenie/fatigabilitate, stare de curbură	Frecvente
	dureri toracice	Mai puțin frecvente
<b>Investigații diagnostice</b>	creșterea uremiei, creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice ale creatinfosfokinazei, hiperkaliemie,	Mai puțin frecvente
	scăderea natremiei	Rare

\* Categoria de frecvență: definită ca orice termen de reacție adversă în funcție de incidența raportată în baza de date de studii clinice: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ).

† Această reacție adversă a fost identificată după punerea pe piață. Frecvența raportată a fost estimată pe baza celei mai mari frecvențe observate în datele extrase din studiile clinice, în funcție de indicația și doza aprobată.

‡ Categoria de frecvență "Rare" a fost definită conform ghidului Rezumatului Caracteristicilor Produsului (RCP) (rev. 2, Sept 2009) pe baza limitei superioare a intervalului de încredere 95% pentru 0 evenimente atribuite numărului de subiecți tratați cu etoricoxib, din analiza datelor extrase din studiul clinic de fază III pentru doză și indicație (n=15470).

§ Hipersensibilitatea include termenii "alergie", "alergie indusă de administrarea medicamentului", "hipersensibilitate la medicament", "hipersensibilitate", "alte tipuri de hipersensibilitate nespecificate anterior", "reacție de hipersensibilitate" și "alergie nespecifică".

§ Pe baza analizelor studiilor clinice de lungă durată, placebo și controlate activ, inhibitorii selectivi de COX-2 au fost asociați cu un risc crescut de evenimente trombotice arteriale grave, inclusiv infarct miocardic și accident vascular cerebral ischemic. Creșterea riscului total pentru astfel de evenimente este puțin probabil să depășească 1% per an (mai puțin frecvente), pe baza datelor existente.

Următoarele reacții adverse grave au fost raportate în legătură cu administrarea de AINS și nu pot fi excluse pentru etoricoxib: nefrotoxicitate inclusiv nefrită interstițială și sindrom nefrotic.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

În studiile clinice, administrarea de doze unice de etoricoxib de până la 500 mg și de doze repetate de până la 150 mg pe zi timp de 21 zile, nu a determinat efecte toxice semnificative. Au fost raportate cazuri de supradozaj acut cu etoricoxib, cu toate că în majoritatea cazurilor nu au fost raportate reacții adverse. Cel mai frecvent observate reacții adverse au fost concordante cu profilul de siguranță pentru etoricoxib (de exemplu, evenimente gastro-intestinale, evenimente cardio-renale).

În caz de supradozaj se vor aplica măsuri obișnuite de susținere, de exemplu, îndepărtarea conținutului neabsorbit din tractul gastro-intestinal, instituirea monitorizării clinice și, dacă este necesar, tratament de susținere a funcțiilor vitale.

Etoricoxib nu se elimină prin hemodializă; nu se cunoaște dacă etoricoxib se elimină prin dializă peritoneală.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene, coxibi, codul ATC: M01AH05

### Mecanism de acțiune

La dozele terapeutice folosite în practica clinică, etoricoxib administrat pe cale orală etoricoxib este un inhibitor selectiv al ciclooxigenazei 2 (COX-2).

Pe parcursul studiilor de farmacologie clinică, etoricoxib administrat la doze de până la 150 mg zilnic, a determinat inhibarea dependentă de doză a COX-2, fără inhibarea COX-1. Etoricoxib nu a inhibat sinteza gastrică a prostaglandinelor și nu a avut efect asupra funcției plachetare.

Ciclooxigenaza este responsabilă de producerea de prostaglandine. Au fost identificate două izoforme, COX-1 și COX-2. COX-2 este izoforma enzimei dovedită a fi indusă de stimuli proinflamatori și este considerată ca fiind, în primul rând, responsabilă de sinteza de mediatori prostanoizi ai durerii, inflamației și febrei. De asemenea, COX-2 este implicată în ovulație, nidare și închiderea canalului arterial, în reglarea funcției renale și a funcțiilor sistemului nervos central (inducția febrei, percepția durerii și funcția cognitivă). De asemenea, aceasta ar putea să joace un rol în vindecarea ulcerului. COX-2 a fost pusă în evidență în țesutul care înconjoară ulcerele gastrice la om, dar nu a fost dovedită relevanța în ceea ce privește vindecarea acestora.

### Siguranță și eficacitate clinică

#### Eficacitate

La pacienții cu artroză, administrarea de etoricoxib 60 mg o dată pe zi a dus la ameliorarea semnificativă a durerii și a aprecierii de către pacient a evoluției bolii. Aceste efecte favorabile au fost observate deja din a doua zi de tratament și s-au menținut o perioadă de până la 52 săptămâni. Studiile efectuate cu etoricoxib 30 mg administrat o dată pe zi au demonstrat eficacitate superioară comparativ cu placebo, pe durata a 12 săptămâni de tratament (utilizând evaluări similare cu cele ale studiilor de mai sus). Într-un studiu cu doze variabile, administrarea dozei de etoricoxib 60 mg, comparativ cu administrarea dozei de etoricoxib 30 mg, a demonstrat o îmbunătățire semnificativ mai mare a tuturor celor 3 criterii de evaluare finale principale, pe durata a 6 săptămâni de tratament. Doza de 30 mg nu a fost studiată în artroza mâinilor.

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, administrarea de etoricoxib 60 mg și 90 mg o dată pe zi a dus la ameliorarea semnificativă a durerii, inflamației și mobilității. În studiile care au evaluat administrarea dozelor de 60 mg și 90 mg, s-au menținut efectele favorabile pe durata de 12 săptămâni de tratament. Într-un studiu de evaluare a dozei de 60 mg, comparativ cu doza de 90 mg, administrarea de etoricoxib 60 mg și 90 mg o dată pe zi a fost mai eficientă decât placebo. Doza de 90 mg a fost mai eficientă decât doza de 60 mg pentru Evaluarea Globală a Durerii (scală analog vizuală 0-100 mm), cu o îmbunătățire medie de -2,71 mm (ÎI 95%: -4,98 mm; -0,45 mm).

La pacienții care prezentau pusee acute de artrită gutoasă, administrarea de etoricoxib 120 mg o dată pe zi pe o perioadă de opt zile, a dus la ameliorarea durerilor articulare cu intensitate moderată până la extremă și a inflamației, comparativ cu administrarea de indometacin 50 mg de trei ori pe zi. Ameliorarea durerii a fost observată la doar patru ore de la inițierea tratamentului.

La pacienți cu spondilită anchilozantă, administrarea de etoricoxib 90 mg o dată pe zi a determinat ameliorări semnificative ale durerii de la nivelul coloanei vertebrale, inflamației, rigidității și funcționalității. Beneficiul clinic al administrării de etoricoxib a fost observat deja din a doua zi de tratament și s-a menținut pe întreaga perioadă de tratament de 52 săptămâni. Într-un al doilea studiu care a evaluat doza de 60 mg, comparativ cu doza de 90 mg, administrarea de etoricoxib 60 mg și 90 mg pe zi a demonstrat eficacitate similară, comparativ cu naproxen 1000 mg pe zi. Printre pacienții care nu au răspuns corespunzător la administrarea dozei zilnice de 60 mg pe o perioadă de 6 săptămâni, creșterea dozei zilnice la 90 mg a îmbunătățit scorul de intensitate a durerii coloanei

vertebrale (scală analog vizuală 0-100 mm), comparativ cu menținerea dozei zilnice de 60 mg, cu o îmbunătățire medie de -2,70 mm (ÎI 95%: -4,88 mm; -0,52 mm).

Într-un studiu clinic care a evaluat durerile dentare apărute după intervenții chirurgicale, etoricoxib 90 mg a fost administrat o dată pe zi timp de până la 3 zile. Într-un subgrup al pacienților cu durere inițială moderată, administrarea dozei de etoricoxib 90 mg a demonstrat un efect analgezic similar cu cel al dozei de ibuprofen 600 mg (16,11 comparativ cu 16,39;  $P=0,722$ ) și mai mare decât cel observat în cazul utilizării combinației paracetamol/codeină 600 mg/60 mg (11,00;  $P<0,001$ ) și placebo (6,84;  $P<0,001$ ); efectul analgezic a fost evaluat ca ameliorarea totală a durerii după primele 6 ore (TOPAR6). Proporția pacienților care au raportat utilizarea medicației de urgență a fost de 40,8% în grupul de tratament cu doza de etoricoxib 90 mg în primele 24 de ore de la administrarea dozei, de 25,5% în grupul de tratament cu doza de ibuprofen 600 mg în primele 6 ore de la administrarea dozei și de 46,7% în grupul de tratament cu combinația paracetamol/codeină 600 mg/60 mg în primele 6 ore de la administrarea dozei, comparativ cu 76,2% în grupul la care s-a administrat placebo. În acest studiu, timpul mediu de debut al acțiunii (perceput ca ameliorarea durerii) pentru etoricoxib 90 mg a fost de 28 minute de la administrarea dozei.

### Siguranță

#### Programul MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term)

Programul MEDAL a fost un program cu protocol prospectiv, de urmărire a profilului de siguranță cardiovasculară (CV), cu date colectate din trei studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate cu comparator activ, studiile clinice MEDAL, EDGE II și EDGE.

Studiul clinic MEDAL a fost un studiu cu criteriul final de evaluare bazat pe evenimentele CV, efectuat la 17804 pacienți cu BA și 5700 pacienți cu PR tratați cu etoricoxib 60 mg (BA) sau 90 mg (BA sau PR) sau cu diclofenac 150 mg zilnic, pe o perioadă medie de 20,3 luni (maximum 42,3 luni, mediana 21,3 luni). În acest studiu clinic au fost înregistrate doar reacțiile adverse grave și întreruperile tratamentului datorate oricărei reacții adverse.

Studiile clinice EDGE și EDGE II au comparat tolerabilitatea gastro-intestinală a etoricoxibului comparativ cu cea a diclofenacului. Studiul clinic EDGE a inclus 7111 pacienți cu A, tratați cu o doză de 90 mg etoricoxib zilnic (de 1,5 ori doza recomandată în A) sau diclofenac 150 mg zilnic pe o perioadă medie de 9,1 luni (maximum 16,6 luni, mediana 11,4 luni). Studiul clinic EDGE II a inclus 4086 pacienți cu PR tratați cu etoricoxib 90 mg zilnic sau diclofenac 150 mg zilnic pe o perioadă medie de 19,2 luni (maximum 33,1 luni, mediana 24 luni).

În Programul MEDAL de colectare a datelor au fost tratați 34701 pacienți cu A sau PR pe o durată medie de 17,9 luni (maximum 42,3 luni, mediana 16,3 luni), aproximativ 12800 pacienți urmând tratament mai mult de 24 luni. Pacienții înrolați în program au avut la momentul includerii o gamă largă de factori de risc cardiovasculari și gastro-intestinali. Au fost excluși pacienții cu un istoric recent de infarct miocardic, grefare bypass de arteră coronariană sau intervenție coronariană percutanată în timpul celor 6 luni precedând înrolarea. În studii a fost permisă utilizarea medicamentelor gastroprotectoare și a dozelor mici de acid acil salicilic.

#### Siguranța generală:

Nu a fost observată nicio diferență semnificativă între etoricoxib și diclofenac în ceea ce privește frecvența evenimentelor cardiovasculare de tip trombotic. Evenimentele adverse cardio-renale au fost observate mai frecvent cu etoricoxib decât cu diclofenac, iar acest efect a fost dependent de doză (vezi mai jos rezultate specifice). Evenimentele adverse gastro-intestinale și hepatice au fost observate semnificativ mai frecvent cu diclofenac decât cu etoricoxib. Incidența reacțiilor adverse în EDGE și EDGE II și a reacțiilor adverse considerate grave sau având ca rezultat întreruperea tratamentului în studiul clinic MEDAL a fost mai mare cu etoricoxib decât cu diclofenac.

#### Rezultate privind siguranța la nivel cardiovascular:

Frecvența evenimentelor adverse cardiovasculare de tip trombotic grave confirmate (constând în evenimente cardiace, cerebrovasculare și vasculare periferice) a fost comparabilă între etoricoxib și

diclofenac, iar datele sunt sumarizate în tabelul de mai jos. În toate subgrupurile analizate, incluzând toate categoriile de pacienți din intervalul de risc cardiovascular inițial, nu a fost observată nicio diferență semnificativă statistic între etoricoxib și diclofenac în ceea ce privește frecvența evenimentelor de tip trombotic. Analizate separat, riscurile relative pentru evenimentele adverse cardiovasculare de tip trombotic grave confirmate au fost similare cu etoricoxib 60 mg sau 90 mg comparativ cu diclofenac 150 mg.

<b>Tabelul 2: Ratele evenimentelor CV de tip trombotic confirmate (Programul MEDAL de colectare a datelor)</b>			
	<b>Etoricoxib (N=16819) 25836 ani-pacient</b>	<b>Diclofenac (N=16483) 24766 ani-pacient</b>	<b>Comparație între tratamente</b>
	<b>Rată<sup>†</sup> (ÎÎ 95%)</b>	<b>Rată<sup>†</sup> (ÎÎ 95%)</b>	<b>Risc relativ (ÎÎ 95%)</b>
<b>Evenimente adverse cardiovasculare de tip trombotic grave confirmate</b>			
Per-protocol	1,24 (1,11, 1,38)	1,30 (1,17, 1,45)	0,95 (0,81, 1,11)
Intenție de tratament	1,25 (1,14, 1,36)	1,19 (1,08, 1,30)	1,05 (0,93, 1,19)
<b>Evenimente cardiace confirmate</b>			
Per-protocol	0,71 (0,61, 0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74, 1,10)
Intenție de tratament	0,69 (0,61, 0,78)	0,70 (0,62, 0,79)	0,99 (0,84, 1,17)
<b>Evenimente cerebrovasculare confirmate</b>			
Per-protocol	0,34 (0,28, 0,42)	0,32 (0,25, 0,40)	1,08 (0,80, 1,46)
Intenție de tratament	0,33 (0,28, 0,39)	0,29 (0,24, 0,35)	1,12 (0,87, 1,44)
<b>Evenimente vasculare periferice confirmate</b>			
Per-protocol	0,20 (0,15, 0,27)	0,22 (0,17, 0,29)	0,92 (0,63, 1,35)
Intenție de tratament	0,24 (0,20, 0,30)	0,23 (0,18, 0,28)	1,08 (0,81, 1,44)
<sup>†</sup> Evenimente la 100 ani-pacient; ÎÎ=interval de încredere N=număr total de pacienți incluși în populația per-protocol  Per-protocol: toate evenimentele apărute la medicația din studiu sau timp de 14 zile de la întreruperea tratamentului (au fost excluși: pacienții care au utilizat <75% din medicația din studiu sau au utilizat AINS din afara studiului >10% din timp)  Intenție de tratament: toate evenimentele confirmate până la terminarea studiului clinic (au fost incluși pacienții potențial expuși la intervenții din afara studiului, după întreruperea medicației din studiu). Numărul total de pacienți randomizați, n=17412 cu etoricoxib și 17289 cu diclofenac			

Mortalitatea CV, ca și mortalitatea generală, a fost similară între grupurile de tratament cu etoricoxib și diclofenac.

Evenimente cardio-renale:

Aproximativ 50% dintre pacienții înrolați în studiul clinic MEDAL au avut un istoric de hipertensiune arterială la includerea în studiu. În studiul clinic, incidența întreruperilor tratamentului ca urmare a reacțiilor adverse legate de hipertensiunea arterială a fost semnificativ statistic mai mare pentru etoricoxib decât pentru diclofenac. Incidența reacțiilor adverse de tip insuficiență cardiacă congestivă (întreruperi ale tratamentului și evenimente grave) a avut rate similare pentru etoricoxib 60 mg comparativ cu diclofenac 150 mg, dar a fost mai mare pentru etoricoxib 90 mg comparativ cu diclofenac 150 mg (semnificativ statistic pentru etoricoxib 90 mg comparativ cu diclofenac 150 mg în grupul BA al studiului clinic MEDAL). Incidența evenimentelor adverse de tip insuficiență cardiacă congestivă confirmată (evenimente care au fost grave și au determinat spitalizare sau o vizită la un departament de urgență) a fost nesemnificativ mai mare cu etoricoxib decât cu diclofenac 150 mg, iar

acest efect a fost dependent de doză. Incidența întreruperilor de tratament datorate evenimentelor adverse legate de apariția edemelor a fost mai mare pentru etoricoxib decât pentru diclofenac 150 mg, iar acest efect a fost dependent de doză (semnificativ statistic pentru etoricoxib 90 mg, dar nu pentru etoricoxib 60 mg).

Rezultatele la nivel cardio-renal pentru EDGE și EDGE II au fost concordante cu cele descrise pentru studiul clinic MEDAL.

În cadrul studiilor clinice individuale ale Programului MEDAL, pentru etoricoxib (60 mg sau 90 mg), incidența absolută a întreruperilor tratamentului în oricare grup de tratament a fost de până la 2,6% pentru hipertensiune arterială, până la 1,9% pentru edeme și până la 1,1% pentru insuficiență cardiacă congestivă, cu rate mai mari ale întreruperilor de tratament observate cu etoricoxib 90 mg decât cu etoricoxib 60 mg.

Rezultatele Programului MEDAL privind tolerabilitatea gastro-intestinală:

O rată semnificativ mai mică a întreruperilor de tratament pentru orice eveniment advers clinic GI (de exemplu dispepsie, durere abdominală, ulcer) a fost observată cu etoricoxib comparativ cu diclofenac în cadrul fiecăruia dintre cele trei studii clinice componente ale Programului MEDAL. Ratele întreruperilor tratamentului datorită evenimentelor adverse clinice GI, la o sută ani-pacient, pe întreaga perioadă a studiului clinic, au fost următoarele: 3,23 pentru etoricoxib și 4,96 pentru diclofenac în studiul clinic MEDAL; 9,12 cu etoricoxib și 12,28 cu diclofenac în studiul clinic EDGE; și 3,71 cu etoricoxib și 4,81 cu diclofenac în studiul clinic EDGE II.

Rezultatele Programului MEDAL privind siguranța gastro-intestinală:

Evenimentele totale la nivelul tractului GI superior au fost definite ca perforații, ulcerații și sângerări. Subgrupul evenimentelor totale la nivelul tractului GI superior considerate complicate a inclus perforații, obstrucții și sângerări complicate; subgrupul evenimentelor la nivelul tractului GI superior considerate necomplicate a inclus sângerări necomplicate și ulcerații necomplicate. O rată semnificativ mai mică a evenimentelor totale la nivelul tractului GI superior a fost observată cu etoricoxib comparativ cu diclofenac. Nu a fost observată nicio diferență semnificativă între etoricoxib și diclofenac în ceea ce privește rata evenimentelor complicate. Nu a fost observată nicio diferență semnificativă între etoricoxib și diclofenac pentru subgrupul evenimentelor hemoragice la nivelul tractului GI superior (combinat, complicate și necomplicate). Beneficiul la nivelul tractului GI superior pentru etoricoxib comparativ cu diclofenac nu a fost semnificativ statistic la pacienții ce utilizau concomitent acid acetilsalicilic în doză mică (aproximativ 33% dintre pacienți).

Ratele la o sută pacienți-an pentru evenimentele clinice la nivelul tractului GI superior confirmate, complicate și necomplicate (perforații, ulcerații și sângerări) au fost de 0,67 (ÎÎ 95% 0,57, 0,77) în cazul administrării de etoricoxib și de 0,97 (ÎÎ 95% 0,85, 1,10) în cazul administrării de diclofenac, cu un risc relativ de 0,69 (ÎÎ 95% 0,57, 0,83).

A fost evaluată rata pentru evenimentele la nivelul tractului GI superior confirmate la pacienți vârstnici, iar cea mai mare reducere a fost observată la pacienții cu vârsta  $\geq 75$  ani (1,35 [ÎÎ 95% 0,94, 1,87] comparativ cu 2,78 [ÎÎ 95% 2,14, 3,56] evenimente la o sută pacienți-an pentru etoricoxib și, respectiv, diclofenac).

Ratele evenimentelor clinice la nivelul tractului GI inferior confirmate (perforație intestinală mică sau mare, obstrucție sau hemoragie) nu au fost semnificativ diferite între etoricoxib și diclofenac.

Rezultate Programului MEDAL privind siguranța la nivel hepatic:

Comparativ cu diclofenacul, etoricoxibul s-a asociat cu o rată semnificativ statistic mai mică a întreruperilor tratamentului datorită reacțiilor adverse la nivel hepatic. În Programul MEDAL de colectare a datelor 0,3% dintre pacienții cu etoricoxib și 2,7 % dintre pacienții cu diclofenac au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse la nivel hepatic. Rata la o sută pacienți-an a fost de 0,22 pentru etoricoxib și de 1,84 pentru diclofenac (valoarea p a fost  $<0,001$  pentru etoricoxib, comparativ cu diclofenac). Cu toate acestea, cele mai multe reacții adverse hepatice din cadrul Programului MEDAL nu au fost grave.

#### Date suplimentare de siguranță privind evenimentele cardiovasculare de tip trombotic:

În studii clinice, excluzând studiile clinice ale Programului MEDAL, aproximativ 3100 pacienți au fost tratați cu etoricoxib  $\geq 60$  mg zilnic timp de 12 săptămâni sau mai mult. Nu s-a observat nicio diferență sesizabilă în ceea ce privește rata evenimentelor grave cardiovasculare de tip trombotic confirmate între pacienții la care s-a administrat etoricoxib  $\geq 60$  mg, placebo, sau AINS, exclusiv naproxen. Cu toate acestea, rata acestor evenimente a fost mai mare la pacienții tratați cu etoricoxib, comparativ cu cei tratați cu naproxen 500 mg de două ori pe zi. Diferența de activitate antiplachetară între unii AINS inhibitori de COX-1 și inhibitorii selectivi de COX-2 poate fi semnificativă clinic la pacienții cu risc de evenimente tromboembolice. Inhibitorii selectivi de COX-2 reduc formarea sistemică de prostaciclina (ca urmare, posibil și cea endotelială), fără afectarea tromboxanului plachetar. Nu a fost stabilită relevanța clinică a acestor observații.

#### Date suplimentare privind siguranța la nivel gastro-intestinal

În două studii de evaluare endoscopică, dublu orb, cu durata de 12 săptămâni, incidența cumulată a ulcerărilor gastro-duodenale a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu etoricoxib 120 mg o dată pe zi decât la pacienții tratați fie cu naproxen 500 mg de două ori pe zi, fie cu ibuprofen 800 mg de trei ori pe zi. În comparație cu placebo, etoricoxib a prezentat o incidență mai mare a ulcerărilor.

#### Studiu clinic cu privire la funcția renală efectuat la vârstnici

Un studiu randomizat, dublu orb, cu control placebo, cu grupuri paralele a urmărit efectele a 15 zile de tratament cu etoricoxib (90 mg), celecoxib (200 mg de două ori pe zi), naproxen (500 mg de două ori pe zi) și administrarea de placebo în ceea ce privește excreția urinară de sodiu, tensiunea arterială și alți parametri ai funcției renale la subiecți cu vârsta cuprinsă între 60 și 85 ani, urmând o dietă cu 200 mEq sodiu pe zi. Etoricoxib, celecoxib și naproxen au avut efecte similare privind excreția urinară de sodiu pe durata celor 2 săptămâni de tratament. Toate substanțele active comparate au arătat o creștere relativă față de placebo în ceea ce privește tensiunea arterială sistolică; cu toate acestea, la compararea cu celecoxib și naproxen, etoricoxib s-a asociat cu o creștere semnificativă statistic a tensiunii arteriale sistolice în ziua a 14-a (modificarea medie față de valorile inițiale ale tensiunii arteriale sistolice: etoricoxib 7,7 mmHg, celecoxib 2,4 mmHg, naproxen 3,6 mmHg).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### *Absorbție*

După administrare orală etoricoxibul este bine absorbit. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 100%. La adulți, după administrarea în condiții de repaus alimentar a unei doze de 120 mg o dată pe zi, la starea de echilibru, concentrația plasmatică maximă (media geometrică a  $C_{max}=3,6$   $\mu\text{g/ml}$ ) a fost realizată după aproximativ 1 oră ( $T_{max}$ ). Media geometrică a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ( $ASC_{0-24\text{ore}}$ ) a fost de 37,8  $\mu\text{g}\cdot\text{ore/ml}$ . Farmacocinetica etoricoxibului este liniară pentru tot intervalul dozelor clinice.

Administrarea împreună cu alimente (un prânz bogat în lipide) a unei doze de 120 mg nu a avut efect asupra proporției absorbției etoricoxibului. Viteza absorbției a fost influențată, ducând la scăderea cu 36% a  $C_{max}$  și la creșterea cu 2 ore a  $T_{max}$ . Aceste date nu sunt considerate semnificative clinic. În studiile clinice, etoricoxibul a fost administrat indiferent de momentul alimentației.

### *Distribuție*

La om, etoricoxib, în concentrații plasmatice de la 0,05 la 5  $\mu\text{g/ml}$ , se leagă în proporție de aproximativ 92% de proteinele plasmatice. La starea de echilibru volumul aparent de distribuție la om ( $V_{dss}$ ) a fost de aproximativ 120 l.

La șobolan și iepure etoricoxibul traversează bariera fetoplacentară, iar la șobolan traversează și bariera hematoencefalică.

### *Metabolizare*

Etoricoxibul se metabolizează în proporție mare, <1% dintr-o doză regăsiu-se în urină sub formă netransformată. Calea metabolică principală pentru formarea 6'-hidroximetil derivatului este catalizată



de enzimele CYP. *In vivo*, la metabolizarea etoricoxibului pare să participe CYP3A4. Studiile *in vitro* demonstrează că CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 și CYP2C19 pot, de asemenea, cataliza calea metabolică principală, dar rolul lor cantitativ nu a fost studiat *in vivo*.

La om au fost identificați cinci metaboliți. Metabolitul principal este acidul 6'-carboxilic derivat al etoricoxibului, format din oxidarea ulterioară a derivatului 6'-hidroximetilic. Acești metaboliți principali fie nu prezintă activitate cuantificabilă, fie sunt inhibitori slabi ai COX-2. Niciunul dintre acești metaboliți nu inhibă COX-1.

#### *Eliminare*

Consecutiv administrării intravenoase la subiecți sănătoși a unei doze unice de etoricoxib de 25 mg marcată radioactiv, 70% din radioactivitate a fost regăsită în urină și 20% în materiile fecale, preponderent sub formă de metaboliți. Mai puțin de 2% a fost regăsită sub formă de medicament nemodificat.

Eliminarea etoricoxibului se face aproape exclusiv prin metabolizare, urmată de excreție renală. Concentrațiile la starea de echilibru ale etoricoxibului sunt atinse în șapte zile de administrare o dată pe zi a 120 mg, cu o rată de acumulare de aproximativ 2, corespunzător unui timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 22 ore. Clearance-ul plasmatic după o doză de 25 mg administrată intravenos este de aproximativ 50 ml/min.

#### *Grupe speciale de pacienți*

*Pacienți vârstnici*: farmacocinetica la vârstnici (65 ani sau peste) este similară celei de la tineri.

*Sex*: farmacocinetica etoricoxibului este similară la femei și bărbați.

*Insuficiență hepatică*: pacienții cu disfuncție hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6) la care s-a administrat etoricoxib 60 mg o dată pe zi au prezentat o ASC medie cu aproximativ 16% mai mare în comparație cu subiecții sănătoși la care s-a administrat același tratament. Pacienții cu disfuncție hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) la care s-a administrat etoricoxib 60 mg **la interval de 2 zile** au prezentat o ASC medie similară cu subiecții sănătoși la care s-a administrat etoricoxib 60 mg o dată pe zi; administrarea etoricoxibului 30 mg o dată pe zi nu a fost studiată la acest grup de pacienți. Nu sunt disponibile date clinice sau farmacocinetice referitoare la pacienți cu disfuncție hepatică severă (scor Child-Pugh  $\geq 10$ ) (vezi pct. 4.2 și 4.3).

*Insuficiență renală*: farmacocinetica unei doze unice de etoricoxib de 120 mg la pacienți cu insuficiență renală medie până la severă și la pacienți cu boală renală terminală hemodializați nu a fost semnificativ diferită față de cea a subiecților sănătoși. Hemodializa are o contribuție neglijabilă la eliminare (clearance-ul în cazul dializei de aproximativ 50 ml/min) (vezi pct. 4.3 și 4.4).

*Copii și adolescenți*: nu a fost studiată farmacocinetica etoricoxibului la copii (< 12 ani).

Într-un studiu de farmacocinetică (n=16) efectuat la adolescenți (cu vârste între 12 și 17 ani) farmacocinetica la cei cu greutate corporală între 40 și 60 kg la care s-a administrat etoricoxib 60 mg o dată pe zi și la cei >60 kg la care s-a administrat etoricoxib 90 mg o dată pe zi a fost similară cu cea de la adulți cărora li s-a administrat etoricoxib 90 mg o dată pe zi. Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării etoricoxibului la copii (vezi pct. 4.2).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile preclinice etoricoxib nu a dovedit potențial genotoxic. La șoarece, etoricoxib nu a fost carcinogen. La șobolan au apărut adenoame foliculare hepatocelulare și tiroidiene la doze de peste 2 ori mai mari decât doza zilnică la om [90 mg], luându-se în calcul expunerea sistemică la doza zilnică timp de aproximativ doi ani. Adenoamele cu celule foliculare hepatocelulare și tiroidiene observate la șobolan sunt considerate a fi consecința unui mecanism specific șobolanului legat de inducția enzimelor hepatice CYP. La om, nu s-a demonstrat că etoricoxib ar duce la inducția enzimei hepatice

CYP3A.

La șobolan, toxicitatea gastro-intestinală a etoricoxibului a crescut cu doza și timpul de expunere. În studiul de toxicitate cu durată de 14 săptămâni, etoricoxib a determinat ulcere gastro-intestinale la expuneri mai mari decât cele observate la om la doze terapeutice. În săptămânile 53 și 106 ale studiului de toxicitate, ulcerele gastro-intestinale au fost, de asemenea, observate la expuneri comparabile cu cele observate la om la doze terapeutice. La câine s-a observat apariția unor modificări renale și gastro-intestinale la expuneri mari.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan la care s-a administrat o doză de 15 mg/kg și zi (aceasta reprezentând aproximativ de 1,5 ori doza zilnică la om [90 mg] pe baza expunerii sistemice) au demonstrat că etoricoxib nu este teratogen. La iepure a fost observată o creștere dependentă de tratament a incidenței malformațiilor cardiovasculare, la niveluri de expunere sub cele atinse în clinică la doza zilnică recomandată la om (90 mg). Cu toate acestea, nu a fost observată nicio malformație fetală externă sau a scheletului legată de tratament. La șobolan și iepure s-a observat o creștere dependentă de doză a pierderilor post-nidare la expuneri mai mari sau egale cu 1,5 ori expunerea la om (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Etoricoxibul se excretă în laptele femelelor de șobolan în concentrații de aproximativ două ori mai mari decât cele plasmatic. S-a observat o scădere a greutateii puilor consecutiv expunerii acestora la lapte de la femele la care s-a administrat etoricoxib în timpul alăptării.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu:*

Hidrogenofosfat de calciu anhidru

Celuloză microcristalină

Povidonă K 29-32

Stearat de magneziu

Croscarmeloză sodică

#### *Film:*

Hipromeloză 15 cP

Lactoză monohidrat

Dioxid de titan (E171)

Triacetină

Kostarox 60 mg comprimate filmate și Kostarox 120 mg comprimate filmate conțin și

Lac de aluminiu indigo carmin (E132)

Oxid galben de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajul**

Comprimatele filmate sunt ambalate în cutii cu blistere din OPA-Al-PVC/Al sau cutii cu flacon din PEÎD cu capac PP cu sistem de închidere securizat pentru copii, care conține desicant (silicagel).

Kostarox 60 mg comprimate filmate

Blistere

Mărimi de ambalaj: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimate filmate.

Flacoane

Mărimi de ambalaj: 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimate filmate.

Kostarox 90 mg comprimate filmate

Kostarox 120 mg comprimate filmate

Blistere și flacoane

Mărimi de ambalaj: 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.

Calea Floreasca nr. 169A

Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459

București, România

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13371/2020/02-32

13372/2020/01-32

13373/2020/01-32

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare – Mai 2015

Reînnoirea autorizației – Iulie 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2024