

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Etoricoxib Farmoz 30 mg comprimidos revestidos por película  
Etoricoxib Farmoz 60 mg comprimidos revestidos por película  
Etoricoxib Farmoz 90 mg comprimidos revestidos por película  
Etoricoxib Farmoz 120 mg comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Excipiente(s) com efeito conhecido:

30 mg: 1,05 mg de lactose (mono-hidratada)

60 mg: 2,10 mg de lactose (mono-hidratada)

90 mg: 3,15 mg de lactose (mono-hidratada)

120 mg: 4,2 mg de lactose (mono-hidratada)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

30 mg: Comprimidos revestidos por película, circulares, de cor verde.

60 mg: Comprimidos revestidos por película, oblongos, de cor verde.

90 mg: Comprimidos revestidos por película, circulares, de cor branca.

120 mg: Comprimidos revestidos por película, circulares, de cor verde.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Etoricoxib Farmoz está indicado em adultos e adolescentes de idade superior a 16 anos no alívio sintomático da osteoartrose (OA), artrite reumatoide (AR), espondilite anquilosante e da dor e sinais de inflamação associados a artrite gotosa aguda.

Etoricoxib Farmoz está indicado em adultos e adolescentes de idade superior a 16 anos no tratamento de curta duração da dor moderada associada à cirurgia dentária.

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

## 4.2 Posologia e modo de administração

### Posologia

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

#### Osteoartrose

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

#### Artrite reumatoide

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

#### Espondilite anquilosante

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

Em situações de dor aguda, o etoricoxib deve ser usado apenas no período sintomático agudo.

#### Artrite gotosa aguda

A dose recomendada é de 120 mg uma vez por dia. Em estudos clínicos para a artrite gotosa aguda, o etoricoxib foi administrado durante 8 dias.

#### Dor pós-operatória na cirurgia dentária

A dose recomendada é de 90 mg uma vez por dia, limitado a um máximo de 3 dias. Alguns doentes podem precisar de analgesia pós-operatória adicional ao Etoricoxib Farmoz durante os 3 dias de tratamento.

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

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

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

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

A dose para a dor aguda pós-operatória na cirurgia dentária não deve exceder 90 mg por dia, limitado a um máximo de 3 dias.

### Populações especiais

#### Doentes idosos

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

#### Doentes com insuficiência hepática

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

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

#### Doentes com insuficiência renal

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

#### População pediátrica

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

### Modo de administração

Etoricoxib Farmoz é administrado por via oral e pode ser tomado com ou sem alimentos. O início do efeito do medicamento pode ser mais rápido quando Etoricoxib Farmoz é administrado sem alimentos.

Este facto deve ser considerado quando for necessário um alívio sintomático rápido.

### 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Úlcera péptica ativa ou hemorragia gastrointestinal (GI) ativa.
- Doentes com antecedentes de broncospasmo, rinite aguda, pólipos nasais, edema angioneurótico, urticária ou reações do tipo alérgico após a administração de ácido acetilsalicílico ou anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) incluindo os inibidores da COX-2 (ciclo-oxigenase-2).
- Gravidez e aleitamento (ver secções 4.6 e 5.3).
- Disfunção hepática grave (albumina sérica  $< 25$  g/l ou pontuação  $\geq 10$  na escala de Child-Pugh).
- Depuração da creatinina estimada em  $< 30$  ml/min.

- Crianças e adolescentes com menos de 16 anos de idade.
- Doença intestinal inflamatória.
- Insuficiência cardíaca congestiva (NYHA II-IV).
  
- Doentes com hipertensão cuja pressão arterial esteja persistentemente acima de 140/90 mmHg e não tenha sido controlada de forma adequada.
- Cardiopatia isquêmica, arteriopatia periférica e/ou doença cerebrovascular estabelecidas.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Efeitos gastrointestinais

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

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

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

##### Efeitos cardiovasculares

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

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

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

#### Efeitos renais

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

#### Retenção de líquidos, edema e hipertensão

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

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

#### Efeitos hepáticos

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

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

#### Gerais

Se, durante o tratamento, se verificar deterioração de qualquer uma das funções dos sistemas orgânicos do doente, acima referidas, devem ser tomadas medidas apropriadas e considerada a interrupção da terapêutica com etoricoxib. Deve manter-se vigilância

clínica apropriada nos doentes idosos e nos doentes com disfunção renal, hepática ou cardíaca, que estejam a tomar etoricoxib.

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

Durante a vigilância pós-comercialização foram notificadas muito raramente reações cutâneas graves, algumas das quais fatais, incluindo dermatite exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, associadas à utilização de AINEs e de alguns inibidores seletivos da COX-2 (ver secção 4.8). O risco de ocorrência destas reações parece ser superior no início da terapêutica, ocorrendo maioritariamente este tipo de reações durante o primeiro mês de tratamento. Foram notificadas reações de hipersensibilidade graves (tais como anafilaxia e angiedema) em doentes em terapêutica com etoricoxib (ver secção 4.8). Alguns inibidores seletivos da COX – 2 foram associados a um aumento do risco de reações cutâneas em doentes com antecedentes de alergias medicamentosas. A terapêutica com etoricoxib deverá ser interrompida ao primeiro sinal de erupção cutânea, lesões nas mucosas, ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

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

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

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

Os comprimidos revestidos por película de Etoricoxib Farmoz contêm lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência na lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

##### Interações farmacodinâmicas

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

Diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e antagonistas dos recetores da Angiotensina II (AAII): Os AINEs podem reduzir o efeito dos diuréticos e de outros fármacos anti-hipertensores. Em alguns doentes com a função renal comprometida (p.e. doentes desidratados ou doentes idosos com a função renal comprometida), a administração concomitante de um inibidor da ECA ou de um antagonista da Angiotensina II e de fármacos inibidores da ciclo-oxigenase, poderá provocar uma deterioração adicional da função renal, incluindo uma possível insuficiência renal aguda, que é normalmente reversível.

Devem considerar-se estas interações em doentes a tomar etoricoxib concomitantemente com inibidores da ECA ou AAII. Consequentemente, a administração concomitante destes medicamentos deve ser feita com precaução, especialmente em idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados, e deverá considerar-se a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante, e posteriormente a intervalos regulares.

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

Ciclosporina e tacrolímus: Apesar desta interação não ter sido estudada com o etoricoxib, a administração concomitante de ciclosporina ou tacrolímus com qualquer AINE pode aumentar o efeito nefrotóxico da ciclosporina ou do tacrolímus. A função renal deve ser monitorizada sempre que o etoricoxib seja utilizado em associação com qualquer um destes fármacos.

#### Interações farmacocinéticas

##### O efeito do etoricoxib na farmacocinética de outros fármacos

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

Metotrexato: Em dois estudos investigaram-se os efeitos de uma administração diária única de 60, 90 ou 120 mg de etoricoxib durante sete dias em doentes a receber doses semanais únicas de 7,5 a 20 mg de metotrexato para a artrite reumatoide. A administração de 60 ou 90 mg de etoricoxib não teve qualquer efeito nas concentrações plasmáticas do metotrexato ou na depuração renal. Num dos estudos, a administração de 120 mg de etoricoxib não teve qualquer efeito, mas no outro estudo, a administração de 120 mg de

etoricoxib aumentou as concentrações plasmáticas do metotrexato em cerca de 28 % e reduziu a depuração renal do metotrexato em cerca de 13 %. Quando o etoricoxib e metotrexato são administrados concomitantemente, recomenda-se a monitorização adequada da toxicidade relacionada com o metotrexato.

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

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

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

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

Efeito do etoricoxib nos fármacos metabolizados pelas sulfotransferases

O etoricoxib é um inibidor da atividade da sulfotransferase humana, particularmente da SULT1E1, e mostrou aumentar as concentrações séricas do etinilestradiol. Uma vez que é atualmente limitado o conhecimento sobre os efeitos das várias sulfotransferases e que as

consequências clínicas para vários fármacos estão ainda em estudo, será prudente ter-se precaução quando o etoricoxib é administrado concomitantemente com outros fármacos primariamente metabolizados pelas sulfotransferases humanas (p.e.: salbutamol e minoxidil por via oral).

#### Efeito do etoricoxib nos fármacos metabolizados pelas isoenzimas do CYP

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

#### Efeitos de outros fármacos na farmacocinética do etoricoxib

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

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

Voriconazol e Miconazol: A administração concomitante de etoricoxib tanto com voriconazol oral como com miconazol gel tópico oral, inibidores potentes do CYP3A4, causou um ligeiro aumento na exposição ao etoricoxib. No entanto, com base nos dados publicados, não é considerado clinicamente relevante.

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

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

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Não existem dados clínicos sobre a exposição ao etoricoxib durante a gravidez. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano na gravidez. O etoricoxib, tal como os outros medicamentos que inibem a síntese das prostaglandinas, pode causar inércia uterina e

encerramento prematuro do canal arterial durante o último trimestre da gravidez. O etoricoxib está contraindicado na gravidez (ver secção 4.3). Se uma mulher engravidar durante o tratamento, a administração de etoricoxib deverá ser interrompida.

#### Amamentação

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

#### Fertilidade

Tal como com qualquer outra substância ativa que iniba a COX-2, a utilização de etoricoxib não é recomendada em mulheres que pretendam engravidar.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Doentes a tomar etoricoxib que sintam tonturas, vertigens ou sonolência devem evitar conduzir ou trabalhar com máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

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

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

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

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

O perfil de reações adversas notificadas nos ensaios clínicos para a dor aguda pós-operatória na cirurgia dentária, que incluiu 614 doentes tratados com etoricoxib (90 mg ou 120 mg), foi semelhante ao reportado nos ensaios clínicos na OA, RA e lombalgia crónica.

### Lista de reações adversas

Foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis, com incidência superior à do placebo, nos ensaios clínicos em doentes com OA, AR, lombalgia crónica ou espondilite anquilosante, tratados com 30 mg, 60 mg ou 90 mg de etoricoxib até à dose recomendada, por um período até 12 semanas; nos estudos do Programa MEDAL até 3½ anos; em estudos de curta duração na dor aguda até 7 dias; ou na experiência pós-comercialização (ver Tabela 1):

Tabela 1:

Classe de Sistema de Órgãos	Reação Adversa	Categoria de frequência*
Infeções e infestações	osteíte alveolar	Frequentes
	gastroenterite, infeções respiratórias superiores, infeção do trato urinário	Pouco frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	anemia (principalmente associada a hemorragia gastrointestinal), leucopenia, trombocitopenia	Pouco frequentes
Doenças do sistema imunitário	hipersensibilidade <sup>† B</sup>	Pouco frequentes
	angiedema/reações anafiláticas / reações anafilactóides incluindo choque <sup>†</sup>	Raros
Doenças do metabolismo e da nutrição	edema/retenção de líquidos	Frequentes
	aumento ou diminuição do apetite, ganho de peso	Pouco frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	ansiedade, depressão, acuidade mental diminuída, alucinações <sup>†</sup>	Pouco frequentes
	confusão <sup>†</sup> , irrequietude <sup>†</sup>	Raros
Doenças do sistema nervoso	tonturas, cefaleia	Frequentes
	disgeusia, insónias, parestesia/hipoestesia, sonolência	Pouco frequentes
Afeções oculares	visão turva, conjuntivite	Pouco frequentes
Afeções do ouvido e do labirinto	acufenos, vertigens	Pouco frequentes
Doenças cardíacas	palpitações, arritmia <sup>†</sup>	Frequentes
	fibrilhação auricular, taquicardia <sup>†</sup> , insuficiência cardíaca congestiva, alterações não-específicas do ECG, angina de peito <sup>†</sup> , enfarte do miocárdio <sup>§</sup>	Pouco frequentes
Vasculopatias	hipertensão	Frequentes
	afrontamento, acidente cerebrovascular <sup>§</sup> , acidente isquémico transitório, crise	Pouco frequentes

	hipertensiva <sup>‡</sup> , vasculite <sup>‡</sup>	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	brôncoespasmo <sup>‡</sup>	Frequentes
	tosse, dispneia, epistaxe	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	dor abdominal	Muito frequentes
	obstipação, flatulência, gastrite, azia/refluxo de ácido, diarreia, dispepsia/mal-estar epigástrico, náuseas, vômitos, esofagite, úlcera da boca	Frequentes
	distensão abdominal, alteração da motilidade intestinal normal, boca seca, úlcera gastroduodenal, úlceras pépticas incluindo perfuração gastrointestinal e hemorragias, síndrome de intestino irritável, pancreatite <sup>‡</sup>	Pouco frequentes
Afeções hepatobiliares	ALT aumentada, AST aumentada	Frequentes
	hepatite <sup>‡</sup>	Raros
	insuficiência hepática <sup>‡</sup> , icterícia <sup>‡</sup>	Raros <sup>‡</sup>
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	equimose	Frequentes
	edema facial, prurido, erupção cutânea, eritema <sup>‡</sup> , urticária <sup>‡</sup>	Pouco frequentes
	síndrome Stevens-Johnson <sup>‡</sup> , necrose epidérmica tóxica <sup>‡</sup> , erupção medicamentosa fixa <sup>‡</sup>	Raros <sup>‡</sup>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	cãibra/espasmo muscular, dor/ rigidez musculoesquelética	Pouco frequentes
Doenças renais e urinárias	proteinúria, creatinina sérica aumentada, falência renal/insuficiência renal <sup>‡</sup> (ver secção 4.4)	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	astenia/fadiga, doença tipo gripal	Frequentes
	dor torácica	Pouco frequentes
Exames completos de diagnóstico	azoto ureico no sangue aumentado, creatinafosfoquinase aumentada, hipercaliemia, ácido úrico aumentado	Pouco frequentes
	natremia diminuída	Raros

\* Categoria de frequência: Definida para cada Reação Adversa pela incidência notificada na base de dados dos ensaios clínicos: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), Frequentes ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), Pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), Muito raros ( $< 1/10.000$ ).

<sup>‡</sup> Esta reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização. A frequência reportada foi estimada tendo em consideração a frequência mais elevada

observada nos dados dos ensaios clínicos agrupados por indicação e por dose aprovada.

<sup>†</sup> A categoria de frequência “Raros” foi definida com base nas linhas orientadoras relativas ao Resumo das Características do Medicamento (RCM) (rev. 2, Set 2009) tendo em consideração um limite superior estimado com um intervalo de confiança de 95% para 0 acontecimentos dado o número de indivíduos tratados com etoricoxib na análise dos dados de Fase III agrupados por dose e indicação (n=15.470).

<sup>B</sup> Hipersensibilidade inclui os termos "alergia", "alergia medicamentosa", "hipersensibilidade a fármacos", "hipersensibilidade", "hipersensibilidade NE", "reação de hipersensibilidade" e "alergia não-específica".

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Em estudos clínicos, a administração de doses únicas de etoricoxib até 500 mg e de doses múltiplas até 150 mg/dia durante 21 dias, não provocou toxicidade significativa. Houve notificações de sobredosagem aguda com etoricoxib, embora não tenham sido notificados acontecimentos adversos na maioria dos casos. Os acontecimentos adversos observados

com maior frequência foram consistentes com o perfil de segurança do etoricoxib (p. e., acontecimentos gastrointestinais, acontecimentos cardiorrenais).

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

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 9.1.9- Aparelho locomotor. Anti-inflamatórios não esteroides. Inibidores seletivos da Cox 2; Código ATC: MO1 AH05

#### Mecanismo de Ação

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

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

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

#### Eficácia clínica e segurança

##### Eficácia

Em doentes com osteoartrose (OA), a administração de 60 mg de etoricoxib uma vez por dia, proporcionou melhorias significativas na dor e nas avaliações do doente relativamente ao estado da doença. Estes efeitos benéficos foram observados logo ao segundo dia de tratamento, e mantiveram-se até 52 semanas. Os estudos com 30 mg de etoricoxib, uma vez por dia, demonstraram eficácia superior ao placebo ao longo de um período de tratamento de 12 semanas (utilizando avaliações similares aos estudos atrás

descritos). Num estudo de avaliação posológica, etoricoxib de 60 mg demonstrou uma melhoria significativamente superior à observada com 30 mg para o total dos 3 parâmetros de avaliação final primários, ao longo de 6 semanas de tratamento. A dose de 30 mg não foi estudada na osteoartrose das mãos.

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

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

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

Num ensaio clínico para avaliar a dor pós-operatória na cirurgia dentária, foi administrado etoricoxib 90 mg uma vez por dia, durante, no máximo, 3 dias. No subgrupo de doentes, com dor moderada de base, etoricoxib 90 mg demonstrou um efeito analgésico semelhante ao ibuprofeno 600 mg (16,11 vs 16,93;  $P=0,722$ ), e superior ao do paracetamol/codeína 600 mg/60 mg (11,00;  $P<0,001$ ) e placebo (6,84;  $P<0,001$ ) medido pelo alívio total da dor durante o período inicial de 6 horas (TOPAR6). A proporção de doentes que notificaram o uso de medicação de alívio nas primeiras 24 horas após a toma foi de 40,8 % para o etoricoxib 90 mg, 25,5 % para o ibuprofeno 600 mg administrado de 6 em 6 horas, e 46,7 % para o paracetamol/codeína 600 mg/60 mg, administrado de 6 em 6 horas em comparação com 76,2 % para o placebo. Neste ensaio, a mediana do início de ação (alívio perceptível da dor) de etoricoxib 90 mg foi de 28 minutos após administração.

## Segurança

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

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

O Estudo MEDAL foi um estudo orientado por parâmetros de avaliação finais de Resultados CV em 17.804 doentes com OA e em 5.700 doentes com AR tratados com etoricoxib 60 mg (OA) ou 90 mg (OA e AR) ou diclofenac 150 mg por dia durante um período médio de 20,3 meses (máximo de 42,3 meses, mediana de 21,3 meses). Neste

ensaio clínico, foram apenas registados acontecimentos adversos graves e interrupções do tratamento devido a quaisquer acontecimentos adversos.

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

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

#### Segurança Global:

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

#### Resultados de Segurança Cardiovascular:

A percentagem de acontecimentos adversos cardiovasculares trombóticos graves confirmados (que consistem em acontecimentos cardíacos, vasculares cerebrais e vasculares periféricos) foi comparável entre o etoricoxib e o diclofenac, estando os resultados resumidos no quadro seguinte. Não houve diferenças estatisticamente significativas nas taxas de acontecimentos trombóticos entre etoricoxib e diclofenac em todos os subgrupos analisados, incluindo as categorias de doentes que tinham vários fatores de risco cardiovascular no início do estudo. Quando considerados separadamente, os riscos relativos para acontecimentos adversos cardiovasculares trombóticos graves confirmados, com etoricoxib 60 mg ou 90 mg, em comparação com diclofenac 150 mg, foram idênticos.

Tabela 2: Percentagens de Acontecimentos CV Trombóticos Confirmados
---

(Programa MEDAL Combinado)			
	Etoricoxib (N=16.819) 25.836 Doentes- Ano	Diclofenac (N=16.483) 24.766 Doentes-Ano	Comparação entre os tratamentos
	Percentagem <sup>†</sup> (IC 95%)	Percentagem <sup>†</sup> (IC 95%)	Risco Relativo (IC 95%)
<b>Acontecimentos Adversos Cardiovasculares Trombóticos Graves Confirmados</b>			
Por protocolo	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)
Intenção-de-tratar	1,25 (1,14; 1,36)	1,19 (1,08; 1,30)	1,05 (0,93; 1,19)
<b>Acontecimentos Cardíacos Confirmados</b>			
Por protocolo	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)
Intenção-de-tratar	0,69 (0,61; 0,78)	0,70 (0,62; 0,79)	0,99 (0,84; 1,17)
<b>Acontecimentos Vasculares Cerebrais Confirmados</b>			
Por protocolo	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
Intenção-de-tratar	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
<b>Acontecimentos Vasculares Periféricos Confirmados</b>			
Por protocolo	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)
Intenção-de-tratar	0,24 (0,20; 0,30)	0,23 (0,18; 0,28)	1,08 (0,81; 1,44)
<sup>†</sup> Acontecimentos por 100 Doentes-Ano; IC=intervalo de confiança N=número total de doentes incluídos na população "por protocolo"			
<p>Por protocolo: todos os acontecimentos ocorridos durante o tratamento com o fármaco em estudo ou no período de 14 dias após a sua interrupção (excluídos: doentes que tomaram &lt;75 % da medicação do estudo ou que tomaram AINEs não pertencentes ao estudo &gt;10 % do tempo).</p> <p>Intenção-de-tratar: todos os acontecimentos confirmados ocorridos até ao fim do ensaio (incluídos doentes potencialmente expostos a intervenções terapêuticas não pertencentes ao estudo tomadas após interrupção da medicação em estudo). Inclui o número total de doentes distribuídos aleatoriamente, n=17412 a tomar etoricoxib e 17289 a tomar diclofenac.</p>			

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

#### Acontecimentos Cardiorrenais:

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

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

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

#### Resultados de Tolerabilidade Gastrointestinal do Programa MEDAL:

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

#### Resultados de Segurança Gastrointestinal do Programa MEDAL:

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

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

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

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

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

#### Resultados de Segurança Hepática do Programa MEDAL:

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

#### Dados Adicionais de Segurança Cardiovascular Trombótica

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

### Dados Adicionais de Segurança Gastrointestinal

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

### Estudo da Função Renal nos Idosos

Num grupo de estudo paralelo, com distribuição aleatória, em dupla ocultação, controlado com placebo, avaliaram-se os efeitos de 15 dias de tratamento com etoricoxib (90 mg), celecoxib (200 mg duas vezes por dia), naproxeno (500 mg duas vezes por dia) e placebo, na excreção urinária de sódio, na pressão arterial, e outros parâmetros da função renal, em indivíduos de 60 a 85 anos, submetidos a dieta com aporte de sódio de 200 mEq/dia. O etoricoxib, o celecoxib e o naproxeno tiveram efeitos idênticos na excreção urinária de sódio no período de 2 semanas de tratamento. Todos os comparadores ativos demonstraram um aumento da pressão arterial sistólica relativamente ao placebo; no entanto, o etoricoxib foi associado a um aumento estatisticamente significativo no dia 14 quando comparado ao celecoxib e ao naproxeno (alteração média da pressão arterial sistólica inicial: etoricoxib 7,7 mmHg, celecoxib 2,4 mmHg, naproxeno 3,6 mmHg).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

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

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

### Distribuição

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

Nos ratos e nos coelhos, o etoricoxib atravessa a placenta, e nos ratos, a barreira hematoencefálica.

#### Biotransformação

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

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

#### Eliminação

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

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

#### Características dos doentes

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

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

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

dados clínicos ou farmacocinéticos em doentes com disfunção hepática grave (pontuação  $\geq 10$  na escala de Child-Pugh) (Ver secções 4.2 e 4.3).

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

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

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

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

O etoricoxib não foi teratogénico nos estudos de toxicidade reprodutiva em ratos com doses de 15 mg/kg/dia (isto representa aproximadamente 1,5 vezes a dose diária recomendada no ser humano [90 mg] com base na exposição sistémica). Nos coelhos, observou-se um aumento nas malformações cardiovasculares relacionadas com o tratamento com valores de exposição inferiores à exposição clínica com a dose diária recomendada no ser humano (90 mg). No entanto, não se observaram malformações

fetais externas ou esqueléticas relacionadas com o tratamento. Nos ratos e nos coelhos houve um aumento dependente da dose na perda pós-implantação com exposições iguais ou superiores a 1,5 vezes a exposição humana (ver secções 4.3 e 4.6).

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

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Núcleo

Hidrogenofosfato de cálcio anidro

Croscarmelose sódica

Estearato de magnésio

Celulose microcristalina

Revestimento do comprimido

Lactose mono-hidratada

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Triacetina

Os comprimidos de 30 mg, 60 mg e 120 mg contêm também laca de alumínio de indigotina (E132) e óxido de ferro amarelo (E172).

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens contendo 7, 20, 28 ou 56 comprimidos revestidos por película acondicionados em blisters de PA/Alumínio/PVC-Alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.  
Rua da Tapada Grande, nº 2, Abrunheira  
2710-089 Sintra  
Portugal

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

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

Data da primeira autorização:

#### 10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO