RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Etoricoxib Sandoz 30 mg compresse rivestite con film
Etoricoxib Sandoz 60 mg compresse rivestite con film
Etoricoxib Sandoz 90 mg compresse rivestite con film
Etoricoxib Sandoz 120 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di etoricoxib.
Ogni compressa rivestita con film contiene 60 mg di etoricoxib.
Ogni compressa rivestita con film contiene 90 mg di etoricoxib.
Ogni compressa rivestita con film contiene 120 mg di etoricoxib.

Eccipiente con effetti noti:
30 mg: 0,53 mg di lattosio (come lattosio monoidrato)
60 mg: 1,06 mg di lattosio (come lattosio monoidrato)
90 mg: 1,60 mg di lattosio (come lattosio monoidrato)
120 mg: 2,13 mg di lattosio (come lattosio monoidrato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse da 30 mg
Colore blu-verde, rotonde, biconvesse e rivestite con film, con un diametro di 5.0 mm.
Compresse da 60 mg
Colore verde scuro, rotonde, biconvesse e rivestite con film con un diametro di 6.5 mm.
Compresse da 90 mg
Colore bianco, rotonde, biconvesse e rivestite con film con un diametro di 7.5 mm.
Compresse da 120 mg
Colore verde chiaro, rotonde, biconvesse e rivestite con film con un diametro di 8.5 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Etoricoxib Sandoz è indicato in adulti e adolescenti di età uguale o superiore a 16 anni per il trattamento sintomatico dell'osteoartrosi (OA), dell'artrite reumatoide (AR), della spondilite anchilosante e del dolore e dei segni di infiammazione associati all'artrite gottosa acuta.

Etoricoxib Sandoz è indicato in adulti e adolescenti di età uguale o superiore a 16 anni per il trattamento a breve termine del dolore moderato associato alla chirurgia dentale.

La decisione di prescrivere un inibitore selettivo della COX-2 deve essere basata su una valutazione dei rischi globali del singolo paziente (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Poiché i rischi cardiovascolari dell'etoricoxib possono aumentare con la dose e con la durata dell'esposizione, la durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve essere utilizzata la dose giornaliera minima efficace. La necessità di trattamento per il sollievo sintomatico e la risposta alla terapia devono essere rivalutati periodicamente, specialmente nei pazienti con osteoartrosi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.8 e 5.1).

Osteoartrosi
La dose raccomandata è di 30 mg in monosomministrazione giornaliera. In alcuni pazienti con insufficiente sollievo dai sintomi, un aumento della dose a 60 mg in monosomministrazione giornaliera può aumentare l'efficacia. In assenza di un aumento del beneficio terapeutico, devono essere prese in considerazione altre alternative terapeutiche.

Artrite reumatoide
La dose raccomandata è di 60 mg in monosomministrazione giornaliera. In alcuni pazienti con insufficiente sollievo dai sintomi, un aumento della dose a 90 mg in monosomministrazione giornaliera può aumentare l'efficacia. Una volta che il paziente è clinicamente stabilizzato, può essere appropriata una riduzione della dose a 60 mg in monosomministrazione giornaliera. In assenza di un aumento del beneficio terapeutico, devono essere prese in considerazione altre alternative terapeutiche.

Spondilite anchilosante
La dose raccomandata è di 60 mg in monosomministrazione giornaliera. In alcuni pazienti con insufficiente sollievo dai sintomi, un aumento della dose a 90 mg in monosomministrazione giornaliera può aumentare l'efficacia. Una volta che il paziente è clinicamente stabilizzato, può essere appropriata una riduzione della dose a 60 mg in monosomministrazione giornaliera. In assenza di un aumento del beneficio terapeutico, devono essere prese in considerazione altre alternative terapeutiche.

Condizioni di dolore acuto
Per le condizioni di dolore acuto, etoricoxib deve essere usato solo durante la fase acuta della sintomatologia.

Artrite gottosa acuta
La dose raccomandata è di 120 mg in mono somministrazione giornaliera. Negli studi clinici sull'artrite gottosa acuta, etoricoxib è stato somministrato per 8 giorni.

Dolore postoperatorio da chirurgia dentale
La dose raccomandata è di 90 mg in monosomministrazione giornaliera, limitata ad un massimo di 3 giorni. Alcuni pazienti possono avere bisogno di un'altra analgesia postoperatoria in aggiunta ad Etoricoxib Sandoz durante i tre giorni del periodo di trattamento.

Dosi superiori a quelle raccomandate per ciascuna indicazione non hanno dimostrato maggiore efficacia o non sono state studiate. Di conseguenza:

La dose per OA non deve superare i 60 mg/die.
La dose per AR e spondilite anchilosante non deve superare i 90 mg/die.
La dose per l'artrite gottosa acuta non deve superare i 120 mg/die, limitati ad un massimo di 8 giorni di trattamento.
La dose per il dolore acuto postoperatorio da chirurgia dentale non deve superare i 90 mg/die, limitati ad un massimo di 3 giorni.

<u>Popolazioni speciali</u>

Anziani
Negli anziani non sono necessari aggiustamenti della dose. Come con altri farmaci, si deve agire con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza epatica

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Indipendentemente dalla indicazione, nei pazienti con disfunzione epatica lieve (punteggio di Child-Pugh 5-6) non si deve superare la dose di 60 mg in monosomministrazione giornaliera. Nei pazienti con disfunzione epatica moderata (punteggio di Child-Pugh 7-9), indipendentemente dalla indicazione, non si deve superare la dose di 30 mg in monosomministrazione giornaliera.

L'esperienza clinica è limitata in particolare nei pazienti con disfunzione epatica moderata e si deve agire con cautela. Non vi è esperienza clinica in pazienti con disfunzione epatica grave (punteggio di Child-Pugh ≥10); l'uso del farmaco è pertanto controindicato in questi pazienti (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Pazienti con insufficienza renale
Non è necessario aggiustare la dose per i pazienti con clearance della creatinina ≥30 ml/min (vedere paragrafo 5.2). L'uso di etoricoxib in pazienti con clearance della creatinina <30 ml/min è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica
Etoricoxib è controindicato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 16 anni (vedere paragrafo 4.3).

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

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

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

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

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

Clearance stimata della creatinina renale <30 ml/min.

Bambini ed adolescenti al di sotto dei 16 anni.

Infiammazione cronica dell'intestino.

Insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II-IV).

Pazienti ipertesi in cui la pressione arteriosa è persistentemente al di sopra di 140/90 mmHg e non è controllata adeguatamente.

Cardiopatia ischemica, arteropatia periferica e/o vasculopatia cerebrale accertate.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Effetti gastrointestinali
In pazienti trattati con etoricoxib si sono verificate complicazioni a carico del tratto gastrointestinale superiore (perforazioni, ulcere o sanguinamenti [SUP]), alcune delle quali ad esito infausto.

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Si consiglia di agire con cautela nel trattare i pazienti più a rischio di sviluppare complicazioni gastrointestinali con i FANS: anziani, pazienti in terapia con qualsiasi altro FANS o acido acetilsalicilico in concomitanza, o pazienti con una storia di patologie gastrointestinali, quali ulcere e sanguinamenti del tratto gastrointestinale.

Quando etoricoxib viene assunto insieme all'acido acetilsalicilico (anche a bassa dose), si osserva un ulteriore aumento del rischio di reazioni avverse gastrointestinali (ulcera gastrointestinale o altre complicazioni gastrointestinali). Negli studi clinici a lungo termine non è stata dimostrata una differenza significativa nella sicurezza gastrointestinale tra inibitori selettivi della COX-2 + acido acetilsalicilico e FANS + acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 5.1).

Effetti cardiovascolari
Studi clinici suggeriscono che la classe dei farmaci inibitori selettivi della COX-2 può essere associata a un rischio di eventi trombotici (specialmente infarto del miocardio IM e ictus), rispetto al placebo e ad alcuni FANS. Poiché i rischi cardiovascolari di etoricoxib possono aumentare con la dose e con la durata dell'esposizione, la durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve essere utilizzata la dose giornaliera minima efficace. La necessità di trattamento per il sollievo sintomatico e la risposta alla terapia devono essere rivalutati periodicamente, specialmente nei pazienti con osteoartrosi (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.8 e 5.1).

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

Gli inibitori selettivi della COX-2 non sostituiscono l'acido acetilsalicilico nella profilassi delle patologie cardiovascolari tromboemboliche poiché non hanno effetto antipiastrinico. Pertanto la terapia antipiastrinica non deve essere interrotta (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Effetti renali
Le prostaglandine renali possono svolgere un ruolo compensatorio nel mantenimento della perfusione renale. Di conseguenza, in condizioni di perfusione renale compromessa, la somministrazione dell'etoricoxib può provocare una riduzione della produzione di prostaglandine e, secondariamente, del flusso ematico renale e dunque compromettere la funzione renale. I pazienti che presentano il rischio più elevato per questo effetto sono quelli con preesistente significativa compromissione della funzione renale, insufficienza cardiaca scompensata o cirrosi. In tali pazienti deve essere considerato un monitoraggio della funzione renale.

Ritenzione di liquidi, edema ed ipertensione
Come nel caso di altri medicinali noti per inibire la sintesi delle prostaglandine, in pazienti che assumono etoricoxib sono stati osservati ritenzione idrica, edema e ipertensione. Tutti i Farmaci Antiinfiammatori Non Steroidei (FANS), incluso l'etoricoxib, possono essere associati a una nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia o a una sua recidiva. Per informazioni relative alla risposta terapeutica correlata alla dose di etoricoxib vedere il paragrafo 5.1. Prestare attenzione nei pazienti con anamnesi positiva per insufficienza cardiaca, disfunzione ventricolare sinistra o ipertensione e nei pazienti che presentano un edema preesistente per qualsiasi altra ragione. In caso di evidenza clinica di deterioramento delle condizioni di questi pazienti, si devono prendere misure adeguate, inclusa l'interruzione della terapia con etoricoxib.

Etoricoxib può essere associato con una ipertensione più grave e più frequente rispetto ad altri FANS ed inibitori selettivi delle COX-2, particolarmente ad alte dosi. Pertanto, l'ipertensione deve essere sotto controllo prima del trattamento con etoricoxib (vedere paragrafo 4.3) e durante il trattamento con etoricoxib deve essere prestata speciale attenzione al monitoraggio della pressione arteriosa. La pressione sanguigna deve essere monitorata entro 2 settimane dall'inizio del trattamento e quindi periodicamente. Se la pressione arteriosa sale in misura significativa, deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo.

Effetti epatici

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Negli studi clinici, in circa l'1% dei pazienti trattati fino a un anno con 30, 60 e 90 mg al giorno di etoricoxib, sono stati riportati aumenti dei valori di alanina aminotransferasi (ALT) e/o aspartato aminotransferasi (AST) (circa 3 o più volte il limite superiore della norma).

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

Precauzioni in generale
Se nel corso del trattamento i pazienti vanno incontro a un deterioramento delle funzioni di uno qualsiasi dei sistemi d'organo descritti sopra, devono essere adottate misure appropriate e deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con etoricoxib. I pazienti anziani e quelli con disfunzione renale, epatica o cardiaca, trattati con etoricoxib, devono essere tenuti sotto adeguata osservazione medica.

Usare cautela quando si inizia un trattamento con etoricoxib in pazienti disidratati. E' consigliabile reidratare i pazienti prima di iniziare la terapia con etoricoxib.

Nel corso dell'esperienza post-marketing sono state segnalate molto raramente reazioni cutanee serie, alcune delle quali fatali, che includono la dermatite esfoliativa, la sindrome di Stevens-Johnson, e la necrolisi epidermica tossica, in associazione all'uso dei FANS e di alcuni inibitori selettivi della COX-2 (vedere paragrafo 4.8). Sembra che i pazienti siano a rischio più elevato per tali reazioni durante la fase precoce della terapia, con l'insorgenza dei sintomi nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. In pazienti trattati con etoricoxib sono state segnalate reazioni serie di ipersensibilità (quali anafilassi e angioedema) (vedere paragrafo 4.8). Alcuni inibitori selettivi della COX-2 sono stati associati ad un incremento del rischio di reazioni cutanee in pazienti con anamnesi positiva per allergia ai farmaci. Il trattamento con etoricoxib deve essere interrotto alla comparsa dei primi segni di rash cutaneo, lesioni a carico delle mucose o di qualsiasi altro segno di ipersensibilità. Etoricoxib può mascherare la febbre ed altri segni di infiammazione.

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

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

Etoricoxib Sandoz contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

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

Diuretici, ACE-inibitori ed Angiotensina II-Antagonisti (AII-A): i FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (ad esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la somministrazione concomitante di un ACE-inibitore o di un antagonista del recettore dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono la cicloossigenasi può determinare un ulteriore deterioramento della funzione renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere tenute in

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

considerazione nei pazienti che assumono l'etoricoxib in concomitanza con gli ACE-inibitori o con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. L'associazione deve pertanto essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere idratati adeguatamente, e occorre fare attenzione al monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante e periodicamente nel periodo successivo.

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

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

Interazioni farmacocinetiche

L'effetto di etoricoxib sulla farmacocinetica di altri farmaci

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

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

Contraccettivi orali: etoricoxib 60 mg in somministrazione concomitante con un contraccettivo orale contenente 35 microgrammi di etinilestradiolo (EE) e 0,5 - 1 mg di noretindrone per 21 giorni ha aumentato la AUC_{0-24h} allo stato stazionario di EE del 37%. Etoricoxib 120 mg in somministrazione concomitante con lo stesso contraccettivo orale o in somministrazioni separate da 12 ore una dall'altra, ha aumentato la AUC_{0-24h} di EE allo stato stazionario dal 50 al 60%. Questo aumento delle concentrazioni di EE deve essere preso in considerazione nella scelta di un contraccettivo orale da usare con etoricoxib. Un aumento di esposizione ad EE può aumentare l'incidenza di eventi avversi associati con i contraccettivi orali (per es. eventi tromboembolici venosi in donne a rischio).

Terapia ormonale sostitutiva (TOS): la somministrazione di etoricoxib 120 mg con terapia ormonale sostitutiva a base di estrogeni coniugati (0,625 mg di estrogeni coniugati) per 28 giorni ha aumentato la AUC_{0-24h} media allo stato stazionario di estrone non coniugato (41%), equilin (76%), e 17-β-estradiolo (22%). L'effetto delle dosi croniche raccomandate di etoricoxib (30, 60, e 90 mg) non è stato studiato. Gli effetti di etoricoxib 120 mg sull'esposizione (AUC_{0-24h}) ai suddetti componenti estrogenici di estrogeni coniugati sono stati inferiori alla metà degli effetti osservati con la somministrazione di estrogeni coniugati da solo e la dose è stata aumentata da 0,625 a 1,25 mg. Non è noto il significato clinico di questi aumenti, e dosi maggiori di estrogeni coniugati non sono stati studiati in combinazione con etoricoxib. Tali aumenti nella concentrazione estrogenica devono essere presi in considerazione quando si seleziona la terapia

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ormonale sostitutiva postmenopausa da utilizzare con etoricoxib poiché l'aumento dell'esposizione agli estrogeni può aumentare il rischio di eventi avversi associati con la terapia ormonale sostitutiva.

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

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

Effetti di etoricoxib sui farmaci metabolizzati da sulfotransferasi

L'etoricoxib è un inibitore dell'attività della sulfotransferasi umana, in particolare della SULT1E1, ed ha dimostrato la capacità di aumentare le concentrazioni sieriche di etinilestradiolo. Anche se le conoscenze sugli effetti di diverse sulfotransferasi sono attualmente limitate e le conseguenze cliniche per molti farmaci sono ancora in corso di esame, può essere prudente prestare attenzione nel caso di somministrazione concomitante di etoricoxib con altri principi attivi metabolizzati principalmente da sulfotransferasi umane (per es. salbutamolo e minoxidil per via orale).

Effetti di etoricoxib sui farmaci metabolizzati da isoenzimi del sistema CYP

Sulla base di studi *in vitro*, non si prevede che etoricoxib inibisca i citocromi P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. In uno studio in soggetti sani, la somministrazione giornaliera di etoricoxib 120 mg non ha alterato l'attività epatica del CYP3A4 misurata tramite il breath test con eritromicina.

Effetto di altri farmaci sulla farmacocinetica di etoricoxib
La via metabolica principale di etoricoxib dipende da enzimi del CYP. Il CYP3A4 sembra contribuire al metabolismo di etoricoxib *in vivo*. Studi *in vitro* indicano che anche CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 e CYP2C19 possono catalizzare la via metabolica principale, ma i loro ruoli dal punto di vista quantitativo non sono ancora stati studiati *in vivo*.

Ketoconazolo: il ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, in monosommistrazione giornaliera di 400 mg per 11 giorni in volontari sani, non ha avuto effetti clinici rilevanti sulla farmacocinetica di una dose singola di etoricoxib da 60 mg (aumento dell'AUC del 43%).

Voriconazolo e Miconazolo: la somministrazione concomitante di voriconazolo per via orale o miconazolo gel orale per uso topico, forti inibitori del CYP3A4, con etoricoxib ha causato un lieve aumento dell'esposizione ad etoricoxib, ma non è considerato essere clinicamente significativo in base ai dati pubblicati.

Rifampicina: la somministrazione concomitante di etoricoxib con rifampicina, un potente induttore degli enzimi del CYP, ha dato luogo ad una diminuzione del 65% delle concentrazioni plasmatiche di etoricoxib. Questa interazione può dare luogo ad una ricaduta dei sintomi in caso di somministrazione concomitante di etoricoxib con rifampicina. Anche se ciò può suggerire un aumento della dose, dosi di etoricoxib superiori a quelle previste per ciascuna indicazione non sono state studiate in associazione con rifampicina e non sono pertanto raccomandate (vedere paragrafo 4.2).

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati clinici sull'esposizione ad etoricoxib in donne in gravidanza. Studi in animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale nella donna in gravidanza è

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

sconosciuto. Etoricoxib, come altri principi attivi che inibiscono la sintesi delle prostaglandine, può causare inerzia uterina e chiusura prematura del dotto arterioso nel corso dell'ultimo trimestre. Etoricoxib è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). In caso di inizio di gravidanza nel corso del trattamento, la terapia con etoricoxib deve essere interrotta.

Allattamento

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

Fertilità

L'uso dell'etoricoxib, come quello di ogni altra sostanza farmacologica nota per inibire la COX-2, non è raccomandato nelle donne che intendono avere una gravidanza.

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

Pazienti che riportano capogiro, vertigini o sonnolenza quando assumono l'etoricoxib devono astenersi dal guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Negli studi clinici, l'etoricoxib è stato oggetto di valutazione riguardo la sicurezza in 9295 individui, compresi 6757 pazienti con OA, AR, lombalgia cronica o spondilite anchilosante (circa 600 pazienti con OA o AR sono stati trattati per un anno o più).

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

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

In un programma di studio della sicurezza cardiovascolare basato sugli esiti, secondo il quale sono stati valutati i dati combinati provenienti da tre studi clinici controllati con farmaco di confronto attivo, 17.412 pazienti con OA o AR sono stati trattati con etoricoxib (60 mg o 90 mg) per una durata media di circa 18 mesi. I dati di sicurezza e i dettagli di questo studio sono presentati nel paragrafo 5.1.

Negli studi clinici sul dolore dentale acuto postoperatorio successivo ad intervento chirurgico che hanno incluso 614 pazienti trattati con etoricoxib (90 mg o 120 mg), il profilo delle esperienze avverse in questi studi è stato generalmente simile a quello riportato negli studi combinati su OA, AR, e lombalgia cronica.

Tabella delle reazioni avverse
I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati negli studi clinici, con un'incidenza maggiore rispetto al placebo nei pazienti con OA, AR, lombalgia cronica o spondilite anchilosante trattati con etoricoxib 30 mg, 60 mg o 90 mg fino alla dose raccomandata per un periodo fino a 12 settimane; negli studi del programma MEDAL fino a 3½ anni, negli studi a breve termine sul dolore acuto fino a 7 giorni; o nell'esperienza post-marketing (vedere tabella 1):

Tabella 1

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza*

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Infezioni ed infestazioni	osteite alveolare	Comune
	gastroenterite, infezione del tratto respiratorio superiore, infezione del tratto urinario	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	anemia (principalmente associata con emorragia gastrointestinale), leucopenia, trombocitopenia	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	ipersensibilità‡ β	Non comune
	angioedema, reazioni anafilattiche/anafilattoidi incluso shock‡	Raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	edema/ritenzione di liquidi	Comune
	aumento o diminuzione dell'appetito, aumento ponderale	Non comune
Disturbi psichiatrici	ansia, depressione, diminuzione dell'acutezza mentale, allucinazioni‡	Non comune
	stato confusionale‡, irrequietezza‡	Raro
Patologie del sistema nervoso	capogiro, cefalea	Comune
	disgeusia, insonnia, parestesia/ipoestesia, sonnolenza	Non comune
Patologie dell'occhio	visione offuscata, congiuntivite	Non comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	tinnito, vertigine	Non comune
Patologie cardiache	palpitazioni, aritmia‡	Comune
	fibrillazione atriale, tachicardia‡, insufficienza cardiaca congestizia, alterazioni aspecifiche dell'ECG, angina pectoris‡, infarto del miocardio§	Non comune
Patologie vascolari	ipertensione	Comune
	vampate, accidente cerebrovascolare §, attacco ischemico transitorio, crisi ipertensive ‡, vasculite‡	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	broncospasmo‡	Comune
	tosse, dispnea, epistassi	Non comune
Patologie gastrointestinali	dolore addominale	Molto comune
	stipsi, flatulenza, gastrite, pirosi gastrica/reflusso acido, diarrea, dispepsia/disturbi epigastrici, nausea, vomito, esofagite, ulcera orale	Comune
	distensione addominale, alterazione dell'alvo, secchezza della bocca, ulcera	Non comune

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

	gastroduodenale, ulcera peptica incluse perforazione e sanguinamento gastrointestinale, sindrome del colon irritabile, pancreatite‡	
Patologie epatobiliari	aumento di ALT, aumento di AST	Comune
	epatite‡	Raro
	insufficienza epatica‡, ittero‡	Raro†
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	ecchimosi	Comune
	edema del volto, prurito, eruzione cutanea, eritema‡, orticaria‡	Non comune
	sindrome di Stevens-Johnson‡, necrolisi epidermica tossica‡, eruzione fissa da farmaco‡	Raro†
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	crampi/spasmi muscolari, dolore/rigidità muscoloscheletrica	Non comune
Patologie renali e urinarie	proteinuria, aumento della creatinina sierica, compromissione renale/insufficienza renale‡ (vedere paragrafo 4.4)	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	astenia/faticabilità, sindrome simil-influenzale	Comune
	dolore toracico	Non comune
Esami diagnostici	aumento dell'azoto ureico, aumento della creatinfosfochinasi, iperpotassiemia, aumento dell'acido urico	Non comune
	diminuzione della natriemia	Raro

*Frequenza: definita per ogni terminologia dell'esperienza avversa in base all'incidenza riportata nella banca dati degli studi clinici: Molto comune (≥1/10), Comune (≥1/100, <1/10), Non comune (≥1/1.000, <1/100), Raro (≥1/10.000, <1/1.000), Molto raro (<1/10.000).

‡ Questa reazione avversa è stata identificata tramite la sorveglianza post-marketing. La sua frequenza riportata è stata stimata in base alla frequenza più alta osservata tra i dati degli studi clinici aggregati per indicazione e dose approvata.

†La categoria di frequenza "Raro" è stata definita in base alla guida del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) (rev. 2, Sett. 2009) sulla base di un limite superiore stimato dell'intervallo di confidenza al 95% per 0 eventi dato il numero di soggetti trattati con etoricoxib nell'analisi dei dati di fase III aggregati per dose e indicazione (n=15.470).

ßIpersensibilità include i termini "allergia", "allergia da farmaco", "ipersensibilità da farmaco", "ipersensibilità", "ipersensibilità NOS", "reazione di ipersensibilità" e "allergia non specifica".

§Sulla base dell'analisi di studi clinici a lungo termine, controllati con placebo e farmaco attivo, gli inibitori selettivi della COX-2 sono stati associati ad un rischio aumentato di eventi arterotrombotici gravi, che includono infarto del miocardio e ictus. Sulla base dei dati esistenti, è improbabile che l'aumento del rischio assoluto per tali eventi superi 1% per anno (non comune).

I seguenti effetti indesiderati seri sono stati segnalati in associazione all'uso dei FANS e non possono essere esclusi con etoricoxib: nefrotossicità incluse nefrite interstiziale e sindrome nefrosica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici, la somministrazione di dosi singole di etoricoxib fino a 500 mg e di dosi multiple sino a 150 mg/die per 21 giorni non ha dato luogo a tossicità significativa. Ci sono state segnalazioni di sovradosaggio acuto con etoricoxib, anche se nella maggior parte dei casi non sono state segnalate esperienze avverse. Le esperienze avverse osservate più di frequente sono risultate in linea con il profilo di sicurezza di etoricoxib (per es.: eventi gastrointestinali, eventi cardiorenali).

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antiinfiammatori ed antireumatici, non-steroidei, coxib
Codice ATC: M01 AH05

Meccanismo d'azione

Etoricoxib è un inibitore selettivo della cicloossigenasi 2 (COX-2) entro il range di dose clinica, per somministrazione orale.

In tutti gli studi di farmacologia clinica, etoricoxib ha dato luogo ad una inibizione della COX-2 dose dipendente senza inibizione della COX-1 a dosi fino a 150 mg/die. Etoricoxib non ha inibito la sintesi delle prostaglandine gastriche e non ha avuto effetto sulla funzione piastrinica.

La cicloossigenasi è responsabile della produzione delle prostaglandine. Sono state identificate due isoforme, la COX-1 e la COX-2. La COX-2 è l'isoforma dell'enzima che ha mostrato di essere indotta da stimoli pro-infiammatori ed è ritenuta responsabile in primo luogo per la sintesi dei mediatori prostanoidi del dolore, dell'infiammazione e della febbre. La COX-2 è coinvolta anche nell'ovulazione, nell'impianto dell'embrione e nella chiusura del dotto arterioso, nella regolazione della funzione renale e nelle funzioni del sistema nervoso centrale (induzione della febbre, percezione del dolore e funzione cognitiva). Può anche svolgere un ruolo nella cicatrizzazione delle ulcere. La COX-2 è stata identificata nei tessuti circostanti le ulcere gastriche nell'uomo ma la sua rilevanza nella cicatrizzazione delle stesse non è stata stabilita.

Efficacia clinica e sicurezza

Efficacia
In pazienti con osteoartrosi (OA) etoricoxib 60 mg in monosomministrazione giornaliera ha procurato miglioramenti significativi del dolore e della valutazione delle condizioni della malattia da parte del paziente. Questi effetti positivi sono stati osservati già a partire dal secondo giorno di terapia e si sono mantenuti fino a 52 settimane. Studi con etoricoxib 30 mg in mono-somministrazione giornaliera hanno dimostrato un'efficacia superiore al placebo nel corso del periodo di trattamento di 12 settimane (usando valutazioni simili a quelle degli studi sopra citati). In uno studio dose-ranging, etoricoxib 60 mg ha dimostrato un miglioramento significativamente superiore rispetto ai 30 mg in tutti i 3 endpoint primari nel corso del periodo di trattamento di 6 settimane. La dose di 30 mg non è stata studiata nell'osteoartrosi delle mani.

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In pazienti con artrite reumatoide (AR), etoricoxib sia da 60 mg che da 90 mg in monosomministrazione giornaliera ha procurato miglioramenti significativi di dolore, infiammazione e mobilità. Negli studi che hanno valutato le dosi da 60 mg e da 90 mg, questi effetti positivi sono stati mantenuti per l'intero periodo di trattamento di 12 settimane. In uno studio di valutazione della dose da 60 mg rispetto alla dose da 90 mg, etoricoxib 60 mg in monosomministrazione giornaliera e etoricoxib 90 mg in monosomministrazione giornaliera sono stati entrambi più efficaci del placebo. La dose da 90 mg è stata superiore alla dose da 60 mg per quanto riguarda la valutazione globale del dolore del paziente (scala analogica visiva 0-100 mm), con un miglioramento medio di -2,71 mm (IC al 95%: -4,98 mm, -0,45 mm).

In pazienti con attacchi di artrite gottosa acuta, etoricoxib 120 mg in monosomministrazione giornaliera per un periodo di trattamento di otto giorni, ha procurato un sollievo dal dolore e dall'infiammazione articolare da moderato a considerevole rispetto ad indometacina 50 mg tre volte al giorno. Il sollievo dal dolore è stato osservato già quattro ore dopo l'inizio del trattamento.

In pazienti con spondilite anchilosante, etoricoxib 90 mg in monosomministrazione giornaliera ha fornito miglioramenti significativi sul dolore a livello della colonna vertebrale, sull'infiammazione, sulla rigidità e sulla funzionalità. Il beneficio clinico della terapia con etoricoxib è stato osservato già al secondo giorno di terapia dopo l'inizio del trattamento ed è stato mantenuto per il periodo di trattamento di 52 settimane. In un secondo studio che ha valutato la dose da 60 mg rispetto alla dose da 90 mg, etoricoxib 60 mg al giorno e etoricoxib 90 mg al giorno hanno dimostrato un'efficacia simile rispetto al naprossene 1.000 mg al giorno. Tra i pazienti che non hanno risposto in modo adeguato a 60 mg al giorno per 6 settimane, un aumento della dose a 90 mg al giorno ha migliorato il punteggio dell'intensità del dolore spinale (scala analogica visiva 0-100 mm) rispetto alla continuazione della terapia con 60 mg al giorno, con un miglioramento medio di -2,70 mm (IC al 95%: -4,88 mm, -0,52 mm).

In uno studio clinico che valutava il dolore dentale postoperatorio, etoricoxib 90 mg è stato somministrato una volta al giorno per un massimo di tre giorni. Nel sottogruppo di pazienti con dolore moderato al basale, etoricoxib 90 mg ha mostrato un effetto analgesico simile a quello dell'ibuprofene 600 mg (16,11 vs. 16,39; P=0,722), e superiore a quello di paracetamolo/codeina 600 mg/60 mg (11,00; P<0,001) e placebo (6,84; P<0,001) misurato in base al sollievo totale dal dolore nelle prime 6 ore (TOPAR6). La proporzione di pazienti che avevano segnalato l'utilizzo di medicinali di salvataggio nelle prime 24 ore successive alla somministrazione della dose è stata di 40,8% per etoricoxib 90 mg, 25,5% per ibuprofene 600 mg ogni 6 ore, e 46,7% per paracetamolo/codeina 600 mg/60 mg ogni 6 ore rispetto al 76,2% per il placebo. In questo studio, il tempo mediano di inizio dell'effetto (sollievo dal dolore percettibile) di 90 mg di etoricoxib è stato di 28 minuti dopo la somministrazione.

Sicurezza

Programma MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term)
Il Programma MEDAL è stato un programma di studi a disegno prospettico sugli outcome di sicurezza cardiovascolare (CV) da dati combinati di tre studi clinici controllati randomizzati, in doppio cieco con farmaco di confronto attivo, gli studi MEDAL, EDGE II, e EDGE.

Lo studio MEDAL è stato uno studio su outcome CV condotto su 17.804 pazienti con OA e 5.700 pazienti con AR trattati con etoricoxib 60 (OA) o 90 mg (OA e AR) o con diclofenac 150 mg/die per un periodo medio di 20,3 mesi (massimo di 42,3 mesi, mediana 21,3 mesi). In questo studio sono stati registrati solo eventi avversi seri e interruzioni dovute a qualsiasi evento avverso.

Gli studi EDGE e EDGE II hanno confrontato la tollerabilità gastrointestinale di etoricoxib vs diclofenac. Lo studio EDGE ha incluso 7.111 pazienti con OA trattati con una dose di etoricoxib di 90 mg/die (1,5 volte la dose raccomandata per OA) o di diclofenac 150 mg/die per un periodo medio di 9,1 mesi (massimo 16,6 mesi, mediana 11,4 mesi). Lo studio EDGE II ha incluso 4.086 pazienti con AR trattati con etoricoxib 90 mg/die o diclofenac 150 mg/die per un periodo medio di 19,2 mesi (massimo 33,1 mesi, mediana 24 mesi).

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Nel programma MEDAL di dati combinati, 34.701 pazienti con OA o AR sono stati trattati per una durata media di 17,9 mesi (massimo 42,3 mesi, mediana 16,3 mesi), con circa 12.800 pazienti che sono stati trattati per più di 24 mesi. I pazienti arruolati nel Programma avevano un ampio range di fattori di rischio cardiovascolare e gastrointestinale al basale. I pazienti con storia recente di infarto del miocardio, bypass coronarico o intervento coronarico percutaneo nei 6 mesi precedenti l'arruolamento sono stati esclusi. Negli studi sono stati permessi l'uso di agenti gastroprotettivi e di acido acetilsalicilico a bassa dose.

Sicurezza globale:
Non vi è stata differenza significativa fra i tassi di eventi trombotici cardiovascolari di etoricoxib e quelli di diclofenac. Gli eventi avversi cardiorenali sono stati osservati più di frequente con etoricoxib che con diclofenac, e questo effetto è risultato dose-dipendente (vedere i risultati specifici sotto). Gli eventi avversi gastrointestinali ed epatici sono stati osservati con frequenza significativamente maggiore con diclofenac rispetto ad etoricoxib. L'incidenza di esperienze avverse in EDGE e EDGE II e di esperienze avverse considerate serie o tali da portare all'interruzione nello studio MEDAL è stata più alta con etoricoxib che con diclofenac.

Risultati di sicurezza cardiovascolare:
L'incidenza di eventi avversi cardiovascolari trombotici gravi confermati (eventi cardiaci, cerebrovascolari e vascolari periferici) è risultato paragonabile fra etoricoxib e diclofenac, e i dati sono riassunti nella tabella di seguito. Non vi sono state differenze statisticamente significative nell'incidenza di eventi trombotici con etoricoxib e con diclofenac in tutti i sottogruppi analizzati incluse tutte le categorie di pazienti con rischio cardiovascolare al basale. I rischi relativi per gli eventi avversi cardiovascolari trombotici gravi confermati considerati separatamente con etoricoxib 60 mg o 90 mg rispetto a diclofenac 150 mg sono risultati simili.

Tabella2: Tassi di eventi trombotici CV confermati (Programma MEDAL, dati combinati)

-	**Etoricoxib (N=16819) 25836 Pazienti-anno**	**Diclofenac (N=16483) 24766 Pazienti-anno**	**Confronto fra trattamenti**
-	**Tasso† (95% CI)**	**Tasso† (95% CI)**	**Rischio relativo (95% CI)**
Eventi avversi cardiovascolari trombotici gravi confermati			
Per-protocollo	1.24 (1.11, 1.38)	1.30 (1.17, 1.45)	0.95 (0.81, 1.11)
Per intenzione di trattamento	1.25 (1.14, 1.36)	1.19 (1.08, 1.30)	1.05 (0.93, 1.19)
Eventi cardiaci confermati			
Per-protocollo	0.71 (0.61, 0.82)	0.78 (0.68, 0.90)	0.90 (0.74, 1.10)
Per intenzione di trattamento	0.69 (0.61, 0.78)	0.70 (0.62, 0.79)	0.99 (0.84, 1.17)
Eventi cerebrovascolari confermati			
Per-protocollo	0.34 (0.28, 0.42)	0.32 (0.25, 0.40)	1.08 (0.80, 1.46)
Per intenzione di trattamento	0.33 (0.28, 0.39)	0.29 (0.24, 0.35)	1.12 (0.87, 1.44)
Eventi vascolari periferici confermati			
Per-protocollo	0.20 (0.15, 0.27)	0.22 (0.17, 0.29)	0.92 (0.63, 1.35)
Per intenzione di trattamento	0.24 (0.20, 0.30)	0.23 (0.18, 0.28)	1.08 (0.81, 1.44)

† Eventi per 100 pazienti-anno; CI=intervallo di confidenza
N = numero totale di pazienti inclusi nella popolazione per-protocollo

Per-protocollo: tutti gli eventi con la terapia in studio o entro 14 giorni dall'interruzione (esclusi: pazienti in terapia con < 75% del farmaco assegnato in studio o in terapia con FANS non in studio > 10% del periodo di osservazione).

Per intenzione di trattamento: tutti gli eventi confermati fino alla fine dello studio (inclusi i pazienti potenzialmente esposti a interventi non previsti dallo studio dopo l'interruzione del farmaco in

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

studio). Numero totale di pazienti randomizzati, n= 17.412 con etoricoxib e 17.289 con diclofenac.

La mortalità CV e la mortalità globale sono risultate simili fra i gruppi di trattamento con etoricoxib e con diclofenac.

Eventi cardiorenali:

Circa il 50% dei pazienti arruolati nello studio MEDAL aveva una storia di ipertensione al basale. Nello studio l'incidenza di interruzioni dovute ad eventi avversi correlati all'ipertensione è stata significativamente maggiore dal punto di vista statistico per etoricoxib rispetto a diclofenac. L'incidenza di eventi avversi per insufficienza cardiaca congestizia (interruzioni ed eventi gravi) si è verificata con tassi simili con etoricoxib 60 mg rispetto a diclofenac 150 mg, ma è stata più alta per etoricoxib 90 mg rispetto a diclofenac 150 mg (statisticamente significativa per etoricoxib 90 mg vs. diclofenac 150 mg nella coorte MEDAL OA). L'incidenza di eventi avversi confermati per insufficienza cardiaca congestizia (eventi gravi che hanno portato all'ospedalizzazione o a una visita in un reparto d'emergenza) è risultata più alta in misura non significativa con etoricoxib rispetto a diclofenac 150 mg, e questo effetto è risultato dose-dipendente. L'incidenza di interruzioni dovute ad eventi avversi correlati ad edema è risultata più alta per etoricoxib rispetto a diclofenac 150 mg, e questo effetto è stato dose-dipendente (statisticamente significativo per etoricoxib 90 mg, ma non per etoricoxib 60 mg).

I risultati cardiorenali per EDGE e EDGE II sono risultati in linea con quelli descritti per lo studio MEDAL.

Negli studi individuali del programma MEDAL, l'incidenza assoluta di interruzioni in tutti i gruppi di trattamento per etoricoxib (60 mg o 90 mg) è stata fino al 2,6% per ipertensione, fino all'1,9% per edema, e fino al 1,1% per insufficienza cardiaca congestizia, con maggiori tassi di interruzione osservati con etoricoxib 90 mg rispetto ad etoricoxib 60 mg.

Risultati di tollerabilità gastrointestinale del programma MEDAL:
All'interno di ciascuno dei tre studi parte del programma MEDAL, è stato osservato un tasso di interruzione significativamente minore per etoricoxib rispetto a diclofenac per tutti gli eventi clinici avversi GI (per es.: dispepsia, dolore addominale, ulcera). I tassi di interruzione dovuti ad eventi clinici avversi GI per 100 pazienti-anno nel corso dell'intero periodo di studio sono risultati come segue: 3,23 per etoricoxib e 4,96 per diclofenac nello studio MEDAL; 9,12 con etoricoxib e 12,28 con diclofenac nello studio EDGE; e 3,71 con etoricoxib e 4,81 con diclofenac nello studio EDGE II.

Risultati di sicurezza gastrointestinale del programma MEDAL:
Gli eventi relativi al tratto GI superiore sono stati definiti come perforazioni, ulcere e sanguinamenti. Il sottogruppo di tutti gli eventi del tratto GI superiore considerati complicati includeva perforazioni, ostruzioni, e sanguinamento complicato; il sottogruppo di eventi del tratto GI superiore considerati non complicati includeva sanguinamenti non complicati e ulcere non complicate. Con etoricoxib è stato osservato un tasso globale di eventi GI significativamente minore rispetto a diclofenac. Non vi è stata differenza significativa fra etoricoxib e diclofenac rispetto al tasso di eventi complicati. Per il sottogruppo di eventi emorragici del tratto GI superiore (dato combinato dei complicati e dei non complicati), non c'è stata differenza significativa fra etoricoxib e diclofenac. Nei pazienti in terapia concomitante con acido acetilsalicilico a bassa dose (circa il 33% dei pazienti) non vi è stato un beneficio statisticamente significativo con etoricoxib rispetto a diclofenac per quanto riguarda il tratto GI superiore.

I tassi per 100 pazienti-anno di eventi confermati complicati e non complicati a carico del tratto GI superiore (perforazioni, ulcere e sanguinamenti (PUB)) sono stati 0,67 (95% IC 0,57, 0,77) con etoricoxib e 0,97 (95% IC 0,85, 1,10) con diclofenac, risultando in un rischio relativo di 0,69 (95% IC 0,57, 0,83).

E' stato valutato il tasso degli eventi confermati a carico del tratto GI superiore nei pazienti anziani e la riduzione più ampia è stata osservata in pazienti di età ≥75 anni, 1,35 [95% IC 0,94, 1,87] vs. 2,78 [95% IC 2,14, 3,56] eventi per 100 pazienti-anno per etoricoxib e diclofenac, rispettivamente.

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I tassi di eventi clinici confermati a carico del tratto GI inferiore (perforazione, ostruzione o emorragia del tenue o del crasso (POB)), non sono stati significativamente diversi fra etoricoxib e diclofenac.

Risultati di sicurezza epatica del programma MEDAL:
Etoricoxib è stato associato con un tasso di interruzioni dovute a esperienze avverse di natura epatica significativamente inferiore rispetto a diclofenac. Nei dati combinati del programma MEDAL, lo 0,3% dei pazienti in terapia con etoricoxib e il 2,7% dei pazienti in terapia con diclofenac hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi di natura epatica. Il tasso per 100 pazienti-anno è stato 0,22 con etoricoxib e 1,84 per diclofenac (il valore di p è stato <0,001 per etoricoxib vs. diclofenac). La maggior parte delle esperienze avverse epatiche nel programma MEDAL sono state tuttavia non serie.

Ulteriori dati di sicurezza relativi ad eventi trombotici cardiovascolari
Negli studi clinici esclusi gli studi del programma MEDAL, circa 3.100 pazienti sono stati trattati con etoricoxib ≥60 mg/die per 12 settimane o più. Non vi sono state differenze apprezzabili nel tasso di eventi trombotici cardiovascolari confermati seri fra i pazienti trattati con etoricoxib ≥60 mg, placebo o FANS escluso il naprossene. L'incidenza di questi eventi è stata tuttavia maggiore in pazienti trattati con etoricoxib rispetto a quelli trattati con naprossene 500 mg due volte al giorno. La differenza nell'attività antipiastrinica fra alcuni FANS inibitori della COX-1 ed inibitori selettivi della COX-2 può rivestire significato clinico in pazienti a rischio per eventi tromboembolici. Gli inibitori della COX-2 riducono la formazione della prostaciclina sistemica (e pertanto possibilmente di quella endoteliale) senza alterare il trombossano piastrinico. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è stata accertata.

Ulteriori dati di sicurezza gastrointestinale
In due studi di endoscopia in doppio cieco di 12 settimane, l'incidenza cumulativa delle ulcere gastrointestinali è stata significativamente minore in pazienti trattati con etoricoxib 120 mg in monosomministrazione giornaliera rispetto a pazienti trattati con naprossene 500 mg due volte al giorno o ibuprofene 800 mg tre volte al giorno. Etoricoxib ha avuto un'incidenza di ulcere gastrointestinali superiore al placebo.

Studio sulla funzione renale negli anziani
Gli effetti di 15 giorni di trattamento con etoricoxib (90 mg), celecoxib (200 mg bid), naprossene (500 mg bid) e placebo su escrezione urinaria di sodio, pressione arteriosa, ed altri parametri di funzionalità renale in soggetti di età compresa tra 60 e 85 anni a regime dietetico di 200 mEq/die di sodio, sono stati valutati in uno studio randomizzato, a doppio cieco, controllato con placebo a gruppi paralleli.
Etoricoxib, celecoxib, e naprossene hanno avuto effetti simili sull'escrezione del sodio urinario nel corso di 2 settimane di trattamento. Tutti i comparatori attivi hanno mostrato un aumento dei valori di pressione arteriosa sistolica rispetto al placebo; etoricoxib è stato tuttavia associato a un aumento statisticamente significativo al giorno 14 rispetto a celecoxib e naprossene (variazione media dal basale per la pressione arteriosa sistolica: etoricoxib 7,7 mmHg, celecoxib 2,4 mmHg, naprossene 3,6 mmHg).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

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

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

Eliminazione
Dopo la somministrazione a soggetti sani di una dose endovenosa singola di 25 mg di etoricoxib radiomarcato, il 70% della radioattività è stato rilevato nelle urine ed il 20% nelle feci, per la maggior parte sotto forma di metaboliti. Meno del 2% è stato rinvenuto come farmaco immodificato.
L'eliminazione dell'etoricoxib si verifica quasi esclusivamente attraverso il metabolismo seguito da escrezione per via renale. Le concentrazioni di etoricoxib allo stato stazionario vengono raggiunte entro sette giorni con la monosomministrazione giornaliera di 120 mg, con un tasso di accumulo di circa 2, corrispondente ad una emivita di accumulo di circa 22 ore. Si stima che la clearance plasmatica sia approssimativamente 50 ml/min dopo una dose endovenosa di 25 mg.

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

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

Insufficienza epatica: nei pazienti con lieve disfunzione epatica (punteggio di Child-Pugh 5-6) la monosomministrazione giornaliera di etoricoxib da 60 mg ha determinato una AUC media maggiore di circa il 16% rispetto a quella dei soggetti sani a cui è stata somministrata la stessa dose. Nei pazienti con disfunzione epatica moderata (punteggio di Child-Pugh 7-9) ai quali è stato somministrato etoricoxib da 60 mg ***a giorni alterni***, l'AUC media è stata simile a quella di soggetti sani a cui è stato somministrato etoricoxib 60 mg in monosomministrazione giornaliera; etoricoxib 30 mg in monosomministrazione giornaliera non è stato studiato in questa popolazione. Non ci sono dati clinici o farmacocinetici nei pazienti con grave disfunzione epatica (punteggio di Child-Pugh ≥10) (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Etoricoxib non è risultato teratogeno in studi di tossicità sulla riproduzione condotti in ratti a 15 mg/kg/die (questa corrisponde a circa 1,5 volte la dose giornaliera per l'uomo [90 mg] sulla base dell'esposizione sistemica). Nei conigli, è stato osservato un aumento di malformazioni cardiovascolari correlato al trattamento a livelli di esposizione inferiori all'esposizione clinica ottenibile nell'uomo alla dose giornaliera (90 mg). Non sono state tuttavia osservate malformazioni esterne o dello scheletro fetale correlate al trattamento. In ratti e conigli, vi è stato un aumento correlato alla dose nelle perdite post-impianto ad esposizioni maggiori o uguali a 1,5 volte l'esposizione nell'uomo (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Calcio idrogeno fosfato anidro
Cellulosa microcristallina
Povidone K29-32
Magnesio Stearato
Croscarmellosa sodica

Rivestimento della compressa:
Ipromellosa
Lattosio monoidrato
Biossido di titanio (E171)
Triacetina

Inoltre per le compresse da 30 mg, 60 mg, 120 mg:
Lacca di alluminio indaco carminio (E132)
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister OPA/Alluminio/PVC/Alluminio
Confezioni: 2, 5, 7, 14, 20, 28, 49, 50, 98, 100 compresse
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A.
L.go U. Boccioni 1
21040 Origgio (VA)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 043004011 - "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004023 - "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 5 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004035 - "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 7 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004047 - "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004050 - "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004062 - "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004074 - "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 49 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004086 - "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004098 - "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004100 - "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004112 - "60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004124 - "60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 5 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004136 - "60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 7 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004148 - "60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004151 - "60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004163 - "60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004175 - "60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 49 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

AIC n. 043004187 - "60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004199 - "60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004201 - "60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004213 - "90 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004225 - "90 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 5 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004237 - "90 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 7 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004249 - "90 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004252 - "90 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004264 - "90 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004276 - "90 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 49 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004288 - "90 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004290 - "90 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004302 - "90 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004314 - "120 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004326 - "120 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 5 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004338 - "120 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 7 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004340 - "120 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004353 - "120 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004365 - "120 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004377 - "120 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 49 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004389 - "120 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004391 - "120 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 043004403 - "120 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25/11/2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).