TEROCOXI®

(etoricoxibe)

Comprimido revestido

60 mg e 90 mg

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TEROCOXI®
etoricoxibe

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de:
60 mg em embalagem com 7 ou 14 comprimidos revestidos.
90 mg em embalagem com 2, 7 ou 14 comprimidos revestidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 60 mg contém:
etoricoxibe.....60 mg
q.s.p.....1 com rev

Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, lactose monoidratada. hipromelose, dióxido de titânio, triacetina, azul de indigotina 132 laca de alumínio, óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido revestido de 90 mg contém:
etoricoxibe.....90 mg
q.s.p.....1 com rev

Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, lactose monoidratada. hipromelose, dióxido de titânio e triacetina

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TEROCOXI® é indicado para:

- tratamento agudo e crônico dos sinais e sintomas da osteoartrite (OA) e da artrite reumatoide (AR);
- tratamento da espondilite anquilosante;
- alívio da dor crônica e aguda;
- tratamento da dor aguda pós-operatória moderada a grave associada à cirurgia odontológica;
- tratamento da dor aguda pós-operatória moderada a grave associada à cirurgia ginecológica abdominal.

A decisão de prescrever um inibidor seletivo da COX-2 deve ser baseada em uma avaliação global dos riscos individuais do paciente (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Artrite Osteoartrite (OA)

Os pacientes com osteoartrite que receberam etoricoxibe apresentaram melhora significativa nas avaliações de dor, inflamação e mobilidade. Foram realizados dois estudos clínicos duplos-cegos, randômicos e com duração de até 52 semanas que envolveram aproximadamente 1.000 pacientes com agudização da OA no joelho ou no quadril; também foi avaliada OA da mão em 21% dos pacientes.[1] Nos dois estudos, a eficácia de etoricoxibe 60 mg uma vez ao dia foi superior à do placebo durante um período de 12 semanas e comparável à do naproxeno 500 mg duas vezes ao dia durante todo o período de tratamento de 52 semanas. Os pacientes apresentaram redução significativa da dor e da rigidez articular, redução da sensibilidade articular causada pela

dor e melhora

significativa da mobilidade. A eficácia clínica foi demonstrada já no segundo dia de tratamento e manteve-se até o final dos estudos. Nos pacientes com OA da mão, a redução da dor e da rigidez e a melhora da função física foram superiores às observadas com o placebo e semelhantes às observadas nos pacientes que receberam naproxeno.

Em um terceiro estudo, que envolveu aproximadamente 600 pacientes, a dose de etoricoxibe 60 mg uma vez ao dia foi superior à do placebo durante um período de tratamento de seis semanas (no qual foram utilizadas avaliações semelhantes às dos dois primeiros estudos) e semelhante à do diclofenaco 50 mg três vezes ao dia na avaliação pelo paciente da resposta ao medicamento em estudo e na avaliação pelo pesquisador do *status* da doença durante um período de tratamento de até 92 semanas.

Artrite reumatoide (AR)

Os pacientes com artrite reumatoide que receberam etoricoxibe apresentaram melhoras significativas nas múltiplas avaliações de dor, inflamação e mobilidade. Aproximadamente 1.700 pacientes com AR foram avaliados em dois estudos clínicos duplos-cegos com 12 semanas de duração.[2-4] A dose de etoricoxibe 90 mg uma vez ao dia demonstrou eficácia superior à do placebo nos dois estudos. Em um estudo, etoricoxibe demonstrou eficácia semelhante à do naproxeno 500 mg duas vezes ao dia e, no outro estudo, eficácia superior à do naproxeno. Nesses dois estudos, os pacientes que receberam etoricoxibe apresentaram reduções clinicamente significativas no número de articulações dolorosas e de articulações edemaciadas, e melhora nas avaliações realizadas sobre a atividade da doença. A melhora com etoricoxibe também foi demonstrada pelo *American College of Rheumatology 20% (ACR20) Responder Index*, um composto de medidas clínicas, laboratoriais e funcionais de AR. Os efeitos benéficos de etoricoxibe foram observados logo após duas semanas (quando foi feita a primeira avaliação) e mantiveram-se até o final dos estudos.

Em um terceiro estudo que envolveu aproximadamente 600 pacientes e no qual foram utilizadas avaliações semelhantes às dos dois primeiros estudos, etoricoxibe 90 mg uma vez ao dia demonstrou eficácia semelhante à do diclofenaco 50 mg três vezes ao dia durante um período de tratamento de 44 semanas.[5]

Em um estudo duplo-cego com duração de 12 semanas que avaliou etoricoxibe na dose de 60 mg em comparação à dose de 90 mg em 1.404 pacientes com AR, tanto a dose de 60 mg quanto a de 90 mg uma vez ao dia demonstraram eficácia superior ao placebo para alteração do escore basal de DAS28-CRP e alteração no escore basal de PGAP em um período de 6 semanas. Etoricoxibe 60 mg e 90 mg uma vez ao dia proporcionou eficácia geral similar na alteração do escore basal de DAS28-CRP. Alguns pacientes, incluindo pacientes com níveis elevados de dor de acordo com a avaliação Escore de Avaliação Global de Dor pelo Paciente (*Patient Global Assessment of Pain* - PGAP), podem obter maior alívio da dor com a dose de 90 mg uma vez ao dia quando comparada à de 60 mg uma vez ao dia.

Espondilite anquilosante

Etoricoxibe demonstrou melhorar de modo significativo a dor, a inflamação, a rigidez, a função e a mobilidade da coluna. Etoricoxibe foi avaliado para o tratamento de espondilite anquilosante em um estudo clínico composto de duas partes, duplo-cego, de grupos paralelos e com duração de 52 semanas que envolveu aproximadamente 400 pacientes.[6] Na parte controlada com placebo, com duração de seis semanas, etoricoxibe na dose de 90 mg uma vez ao dia foi superior ao placebo em todos os desfechos primários (avaliação da dor na coluna pelo paciente, avaliação da atividade da doença pelo paciente e avaliação do índice funcional de espondilite anquilosante de Bath). Além disso, etoricoxibe 90 mg demonstrou efeitos estatisticamente superiores aos do naproxeno 500 mg duas vezes ao dia nas avaliações feitas pelos pacientes em relação à dor na coluna e à atividade da doença no período de seis semanas em que o estudo foi controlado com placebo. Os efeitos benéficos de etoricoxibe 90 mg mantiveram-se durante o período de tratamento de 52 semanas, duplo-cego e com agente de comparação ativo. Os efeitos do tratamento com etoricoxibe 90 mg foram estatisticamente superiores em relação ao com naproxeno nas avaliações de dor, inflamação, rigidez e função da coluna durante 1 ano. O benefício clínico do etoricoxibe foi observado logo após 4 horas do início do tratamento. Também estudou-se a dose de 120 mg de etoricoxibe

uma vez ao dia, entretanto, não se observou eficácia adicional desta em comparação com a dose de 90 mg.

Em um estudo clínico composto de duas partes, duplo-cego e de grupos paralelos, que envolveu 1.015 pacientes, etoricoxibe 60 mg e 90 mg uma vez ao dia demonstrou eficácia similar quando comparado ao naproxeno 500 mg, duas vezes ao dia, no desfecho primário de alteração em relação ao período basal do escore de intensidade da dor espinhal no período de 6 semanas de tratamento. Não houve diferença no grau de melhoria entre 60 mg e 90 mg de etoricoxibe quanto a alteração a partir do período basal no escore de intensidade da dor espinhal no entanto, entre os que responderam inadequadamente a 60 mg por dia, durante 6 semanas, aumentar a dose para 90 mg por dia foi estatisticamente mais eficaz do que continuar com 60 mg por dia.

Dor aguda, incluindo dor pós-cirúrgica

Em um estudo de doses múltiplas pós-cirurgia odontológica, etoricoxibe 90 mg administrado uma vez ao dia por até três dias proporcionou efeito analgésico significativamente maior em comparação com o placebo.[7,8] Etoricoxibe 90 mg proporcionou um tempo mais curto para o início da ação e duração mais longa do alívio da dor, maior pico de alívio da dor, além de menor uso de analgésico de resgate após a dose inicial no primeiro dia em comparação com o placebo. Etoricoxibe 90 mg foi não inferior ao ibuprofeno 600 mg a cada 6 horas e foi superior a paracetamol/codeína 600 mg/60 mg a cada 6 horas no alívio total da dor.

No estudo de histerectomia abdominal total, etoricoxibe 90 mg foi administrado antes da cirurgia e por mais 4 dias.[9] As pacientes apresentaram intensidade de dor significativamente menor em repouso (média durante os 3 primeiros dias) em comparação com o placebo. Observou-se efeito benéfico nas primeiras 24 horas após a cirurgia, que se manteve durante o período de tratamento de 5 dias. As pacientes tratadas com etoricoxibe 90 mg necessitaram de 30% menos morfina em média durante os 3 primeiros dias em comparação às pacientes do grupo placebo, o que resultou em recuperação mais rápida da motilidade intestinal.

Dor crônica

Etoricoxibe aliviou a dor nos estudos de lombalgia crônica (com aproximadamente 650 pacientes).[10,11] O efeito analgésico de etoricoxibe foi demonstrado pela avaliação das respostas relacionadas à dor (por exemplo, sintomas, mobilidade e avaliações do tratamento pelos pacientes e pesquisadores). Etoricoxibe 60 mg uma vez ao dia demonstrou eficácia significativa em uma semana de tratamento (quando foi feita a primeira avaliação) e a melhora da lombalgia crônica foi mantida nos pacientes que receberam etoricoxibe durante o período de 12 semanas de tratamento controlado com placebo.

Estudos especiais

Programa de Estudo Multinacional de etoricoxibe e diclofenaco a Longo Prazo na Artrite (MEDAL)

O programa MEDAL foi desenhado de forma prospectiva para avaliar resultados de segurança cardiovascular por meio dos dados combinados de três estudos individuais, randômicos, duplo-cegos e controlados com comparador ativo (diclofenaco) (estudo MEDAL, EDGE II e EDGE).[12-14] O programa MEDAL também avaliou a segurança dos medicamentos no trato gastrintestinal superior e inferior. Esse programa incluiu 34.701 pacientes com osteoartrite e artrite reumatoide que receberam etoricoxibe 60 mg por dia (OA) ou etoricoxibe 90 mg por dia (OA e AR, 1,5 vez a dose recomendada para osteoartrite) *versus* diclofenaco 150 mg por dia por um período médio de cerca de 18 meses; aproximadamente 12.800 pacientes tiveram mais que 24 meses de exposição ao tratamento e alguns, até 42 meses.

Os pacientes incluídos no programa apresentavam ampla gama de fatores de risco cardiovascular e gastrintestinal no período basal. Cerca de 47% dos pacientes tinham histórico de hipertensão, aproximadamente 12% dos pacientes tinham histórico de doença cardiovascular aterosclerótica (DCA) sintomática e cerca de 38% dos pacientes tinham, no período basal, risco cardiovascular elevado (definido como histórico anterior de doença cardiovascular aterosclerótica sintomática ou ≥ 2 fatores de risco cardiovascular dos 5 seguintes: tabagismo ou histórico de hipertensão, de diabetes *mellitus*, de dislipidemia ou de doença cardiovascular). Foram excluídos os pacientes com histórico recente de infarto do miocárdio, cirurgia de revascularização do miocárdio ou intervenção coronariana percutânea nos 6 meses anteriores à alocação no estudo. O uso de agentes

gastroprotetores e de ácido acetilsalicílico em baixas doses foi permitido nos estudos; aproximadamente 50% dos pacientes utilizaram gastroprotetores e cerca de 35%, ácido acetilsalicílico em baixa dose. Nos estudos, a

eficácia do etoricoxibe 60 mg e 90 mg demonstrou ser comparável à do diclofenaco.

Os dados de segurança cardiovascular e gastrintestinal estão resumidos abaixo. Outras informações importantes de segurança, inclusive renovascular, estão descritas em **9. REAÇÕES ADVERSAS**.

Dados cardiovasculares: o programa MEDAL demonstrou que a incidência de eventos adversos cardiovasculares trombóticos graves confirmados (que consistiram de eventos cardíacos, vasculares cerebrais e vasculares periféricos) foram comparáveis entre o etoricoxibe e o diclofenaco (veja tabela 1). Para o desfecho primário de eventos CVs trombóticos confirmados, o risco relativo entre o etoricoxibe e o diclofenaco foi de 0,95 (intervalo de confiança de 95%: 0,81; 1,11) na análise primária pré-especificada. A incidência para os tipos específicos de eventos trombóticos (por exemplo, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral) também foi semelhante entre o etoricoxibe e o diclofenaco. Essa incidência foi semelhante entre o etoricoxibe e o diclofenaco ao longo de todo o estudo, inclusive no subgrupo de pacientes que receberam medicamento por mais de 24 meses. Não houve diferença significativa na incidência de eventos trombóticos entre o etoricoxibe e o diclofenaco em todos os subgrupos analisados, independentemente da categoria de risco cardiovascular dos pacientes no período basal. A mortalidade cardiovascular, assim como a mortalidade total, foram semelhantes entre os grupos do etoricoxibe e do diclofenaco.

Tabela 1. Incidência de eventos CVs trombóticos confirmados (Dados combinados do programa MEDAL)

	etoricoxibe (N = 16.819) 25.836 pacientes-anos	**diclofenaco (N = 16.483) 24.766 pacientes-anos**	**Comparação entre os tratamentos**
	Taxa* (IC 95%)	**Taxa* (IC 95%)**	**Risco relativo (IC 95%)**
Número total de pacientes com desfecho	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)
Eventos cardíacos	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)
Eventos vasculares cerebrais	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
Eventos vasculares periféricos	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)

*Eventos por 100 pacientes-anos.

N = número total de pacientes; IC = intervalo de confiança.

Dados gastrintestinais (GI): a frequência por 100 pacientes-anos de eventos clínicos confirmados do trato gastrintestinal superior (perfurações, úlceras e sangramentos – PUSs) foi de 0,67 (IC 95%, 0,57; 0,77) com etoricoxibe e 0,97 (IC 95%, 0,85; 1,10) com diclofenaco, indicando risco relativo de 0,69 (IC 95%, 0,57; 0,83). A frequência por 100 pacientes-anos de eventos clínicos complicados do trato GI superior foi semelhante entre o etoricoxibe e o diclofenaco (0,30 *vs*. 0,32). Como o risco de eventos do trato GI superior aumenta com a idade, avaliou-se a frequência desses eventos em pacientes idosos.

A maior redução de risco foi observada em pacientes com idade ≥ 75 anos; a frequência por 100 pacientes-anos para um evento confirmado no trato GI superior foi mais baixa para o etoricoxibe do que para o diclofenaco

(1,35 [IC 95%, 0,94; 1,87] *vs*. 2,78 [IC 95%, 2,14; 3,56]). Também foram avaliadas as taxas de eventos confirmados no trato GI superior para pacientes que receberam concomitantemente ácido acetilsalicílico em baixas doses e/ou agentes gastroprotetores; os dados estão na tabela 2. A frequência de eventos clínicos confirmados no trato GI inferior foram 0,32 (IC 95%, 0,25; 0,39) *vs*. 0,38 (IC 95%, 0,31; 0,46) por 100 pacientes-anos para etoricoxibe *vs*. diclofenaco, indicando risco relativo de 0,84 (IC 95%, 0,63; 1,13).

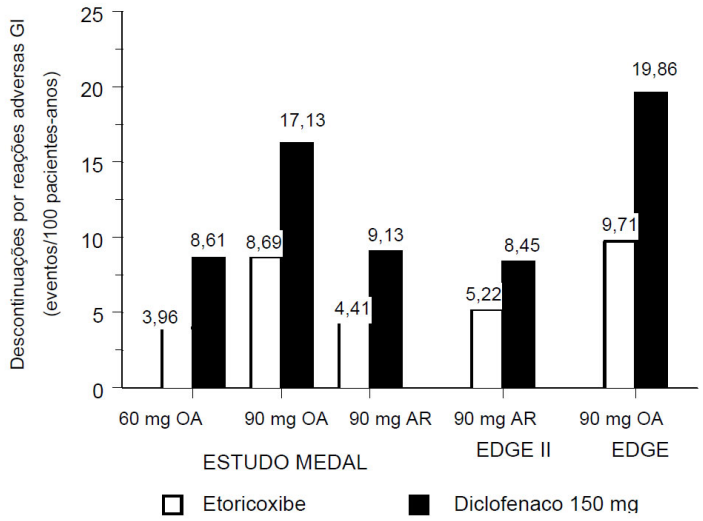
Tabela 2. Eventos confirmados no trato GI superior (Dados combinados do programa MEDAL)

	etoricoxibe	**diclofenaco**
	Frequência* (IC 95%)	Frequência* (IC 95%)
Frequência total (Risco relativo 0,69 [0,57, 0,83])	0,67 (0,57; 0,77)	0,97 (0,85; 1,10)
Uso concomitante de ácido acetilsalicílico em baixas doses		
Não	0,38 (0,29; 0,48)	0,73 (0,60; 0,87)
Sim	1,14 (0,94; 1,37)	1,37 (1,15; 1,63)
Uso concomitante de agentes gastroprotetores**		
Não	0,63 (0,49; 0,79)	0,83 (0,67; 1,02)
Sim	0,70 (0,57; 0,84)	1,07 (0,91; 1,25)

*Frequência = eventos por 100 pacientes-anos (PA) = (n/PA) x 100. IC = intervalo de confiança.
**Cerca de 96% dos agentes gastroprotetores utilizados corresponderam a inibidores da bomba de prótons e misoprostol.

Em cada estudo do programa MEDAL, também se avaliou a tolerabilidade gastrintestinal, definida como a ocorrência de descontinuações de pacientes do estudo por qualquer experiência adversa GI, seja clínica (por exemplo, dispepsia, dor abdominal e úlcera) ou laboratorial (por exemplo, aumento da ALT ou da AST), incluindo eventos hepáticos. O desfecho primário dos estudos EDGE e EDGE II foi a tolerabilidade gastrintestinal. Eles compararam etoricoxibe 90 mg por dia e diclofenaco 150 mg por dia em pacientes com osteoartrite (EDGE) e artrite reumatoide (EDGE II). Um dos objetivos secundários do estudo MEDAL foi comparar a tolerabilidade gastrintestinal entre o etoricoxibe 60 mg (OA) ou 90 mg (OA e AR) e o diclofenaco 150 mg por dia. Nos três estudos, o etoricoxibe demonstrou tolerabilidade GI superior comparado ao diclofenaco (valores de $P < 0{,}001$; veja figura 1). O benefício da tolerabilidade GI do etoricoxibe foi significativo para os componentes tanto clínicos quanto laboratoriais que compuseram esse desfecho.

Figura 1. Tolerabilidade gastrointestinal



As reações adversas de origem hepática que levaram à descontinuação também foram avaliadas em cada estudo individual do programa MEDAL. Nos três estudos, a incidência de descontinuação foi significativamente mais baixa nos grupos de tratamento com etoricoxibe 60 mg e 90 mg, em relação aos grupos com diclofenaco 150 mg, para pacientes com osteoartrite e artrite reumatoide.

Dados adicionais de segurança cardiovascular trombótica

Em uma análise combinada dos estudos clínicos de fase IIb a V com 4 semanas de duração ou mais (excluindo-se os estudos do programa MEDAL), não houve diferença perceptível na taxa de eventos cardiovasculares trombóticos graves confirmados entre os pacientes que receberam etoricoxibe em doses ≥ 30 mg (n = 2.147 pacientes; média de duração de exposição de aproximadamente 309 dias) ou AINEs, com exceção do naproxeno (ibuprofeno 2.400 mg por dia ou diclofenaco 150 mg por dia, n = 1.470 pacientes; média de duração de exposição de aproximadamente 161 dias). A frequência desses eventos foi mais alta em pacientes que receberam etoricoxibe (n = 1.960 pacientes; média de duração de exposição de aproximadamente 462 dias) em comparação com os que receberam naproxeno 500 mg duas vezes ao dia (n = 1.497 pacientes; média de duração de exposição de aproximadamente 421 dias). A diferença de atividade antiplaquetária entre alguns AINEs inibidores da COX-1 e inibidores seletivos da COX-2 pode ser de significância clínica em pacientes com risco de eventos tromboembólicos. Os inibidores seletivos da COX-2 reduzem a formação de prostaciclina sistêmica (e, portanto, possivelmente endotelial) sem afetar o tromboxano plaquetário.

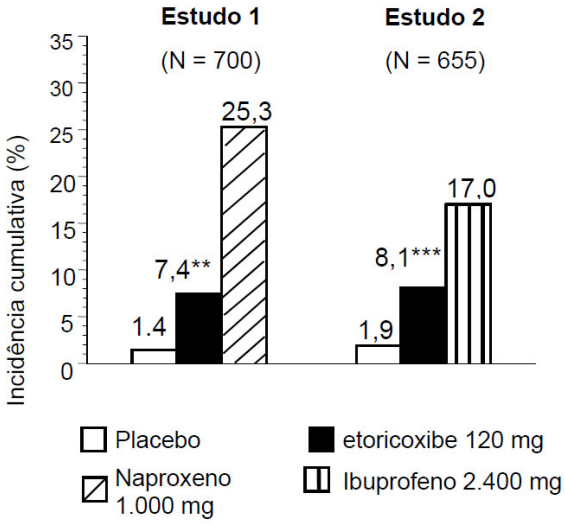
Dados adicionais de segurança gastrintestinal

Os estudos especiais a seguir foram conduzidos para avaliar se etoricoxibe, um inibidor seletivo da COX–2, está associado a menos toxicidade GI do que os AINEs não seletivos.

Endoscopia digestiva alta em pacientes com artrite reumatoide ou osteoartrite

A incidência cumulativa de úlceras gastroduodenais foi significativamente mais baixa em pacientes que receberam etoricoxibe 120 mg uma vez ao dia em comparação com os pacientes que receberam um de dois AINEs não seletivos (naproxeno 500 mg duas vezes ao dia ou ibuprofeno 800 mg três vezes ao dia) em dois estudos endoscópicos e duplos-cegos com duração de 12 semanas.[15,16] No primeiro estudo, foram envolvidos 700 pacientes com OA ou AR e no segundo estudo, 655 pacientes com OA. A incidência cumulativa de úlceras entre os pacientes que receberam etoricoxibe foi mais alta do que entre os que receberam placebo (veja os resultados desses estudos na figura 2).

Figura 2. Incidência cumulativa de úlcera gastroduodenal ≥ 3 mm* por anos de sobrevida após 12 semanas nos dois estudos endoscópicos
(Intenção de tratar)



* Os resultados das análises cujo desfecho foi úlcera gastroduodenal ≥ 5 mm foram compatíveis.
** $P < 0,001$ *versus* naproxeno 500 mg 2x/dia.
*** $P = 0,007$ *versus* ibuprofeno 800 mg 3x/dia.

Os dois estudos endoscópicos incluíram pacientes cujo risco de úlceras gastrintestinais era mais alto; isto é, pacientes com infecção ativa por *Helicobacter pylori*, com erosões gastroduodenais no período basal, histórico de perfuração, úlcera ou sangramento (PUSs) e/ou pacientes que faziam uso concomitante de corticosteroides. Dos pacientes incluídos, 400 (28%) tinham idade igual ou superior a 65 anos. A vantagem de etoricoxibe sobre o naproxeno ou o ibuprofeno foi mantida nesses subgrupos de risco mais alto.

Análise combinada de segurança gastrintestinal

Em uma análise combinada de todos os estudos clínicos de fase IIb a V com 4 semanas de duração ou mais (excluindo-se os estudos do programa MEDAL), a frequência de eventos do tipo PUS (perfurações gastroduodenais, úlceras gastrintestinais sintomáticas ou sangramentos do trato GI superior) para doses combinadas de etoricoxibe variando entre 30 mg e 120 mg por dia (N = 4.107 pacientes; média de duração do tratamento de aproximadamente 220 dias) foi comparada à dos AINEs não seletivos (naproxeno 1.000 mg por dia, diclofenaco 150 mg por dia e ibuprofeno 2.400 mg por dia; N total = 2.967 pacientes; média de duração do tratamento de aproximadamente 182 dias). A frequência de eventos confirmados do tipo perfuração, úlcera ou sangramento no grupo do etoricoxibe foram cerca da metade das do grupo dos AINEs não seletivos, durante o primeiro ano de tratamento (1,13 eventos por 100 pacientes-anos para o etoricoxibe e 2,64 eventos por 100 pacientes-anos para os AINEs; risco relativo 0,47 [IC 95%: 0,28, 0,76]). Os resultados foram consistentes ao longo de todo o período de acompanhamento.

Análise combinada da tolerabilidade clínica gastrintestinal

Uma análise combinada pré-especificada de oito estudos clínicos que envolveram aproximadamente 4.000 pacientes com OA, AR ou lombalgia crônica avaliou a incidência quanto aos seguintes desfechos: 1) descontinuação por sintomas no trato GI superior; 2) descontinuação por qualquer experiência adversa no trato GI; 3) pacientes que passaram a utilizar medicamentos gastroprotetores (incluindo antagonistas dos receptores H_2, misoprostol e inibidores da bomba de prótons) e 4) pacientes que passaram a utilizar quaisquer medicamentos para o trato GI. Houve redução de risco aproximada de 50% para esses desfechos entre os

pacientes que receberam etoricoxibe (60 mg, 90 mg ou 120 mg uma vez ao dia) em comparação com os pacientes que receberam AINEs não seletivos (naproxeno 500 mg duas vezes ao dia ou diclofenaco 50 mg três vezes ao dia). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre etoricoxibe e placebo.

Avaliação da perda de sangue oculto nas fezes em indivíduos sadios

Para avaliar a integridade da mucosa de todo o trato gastrintestinal, foram comparadas as perdas de sangue pelas fezes com a administração de etoricoxibe 120 mg uma vez ao dia, ibuprofeno 2.400 mg uma vez ao dia e placebo em um estudo que utilizou hemácias radiomarcadas com ^{51}Cr e envolveu 62 homens sadios.[16] Após quatro semanas de administração de etoricoxibe 120 mg, não houve aumento significativo na quantidade de perda de sangue nas fezes comparativamente ao placebo. Em contrapartida, a administração de ibuprofeno 2.400 mg/dia causou aumento significativo da perda de sangue fecal em comparação com os indivíduos que receberam placebo e os que receberam etoricoxibe

Estudo da função renal em pacientes idosos

Um estudo com distribuição randômica, duplo-cego, controlado por placebo e de grupos paralelos avaliou os efeitos de 15 dias de tratamento com etoricoxibe (90 mg), celecoxibe (200 mg 2x/dia), naproxeno (500 mg 2x/dia) e placebo sobre excreção urinária de sódio, pressão arterial e outros parâmetros da função renal em pacientes com 60 a 85 anos de idade que recebiam uma dieta de 200 mEq/dia de sódio.[17] O etoricoxibe, o celecoxibe e o naproxeno apresentaram efeitos similares sobre a excreção urinária de sódio durante as 2 semanas de tratamento. Todos os comparadores ativos apresentaram aumento na pressão arterial sistólica em relação ao placebo, no entanto, o etoricoxibe foi associado a um aumento estatisticamente significativo no 14º dia em comparação com o celecoxibe e o naproxeno (alteração média em relação ao período basal para pressão arterial sistólica: etoricoxibe 7,7 mmHg, celecoxibe 2,4 mmHg, naproxeno 3,6 mmHg).

Referências bibliográficas:

1. Reginster JY, Malmstrom K, Mehta A, Bergman G, Ko AT, Curtis SP, Reicin AS. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):945-51. Epub 2006 Dec 1.
2. Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR, McIlwain HH, Borenstein D, Zhao PL, Lines CR, Gertz BJ, Curtis S; Etoricoxib Rheumatoid Arthritis Study Group. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002 Aug;29(8):1623-30.
3. Matsumoto A, Melian A, Shah A, Curtis SP. Etoricoxib versus naproxen in patients with rheumatoid arthritis: a prospective, randomized, comparator-controlled 121-week trial. *Curr Med Res Opin*. 2007 Sep;23(9):2259-68.
4. Collantes E, Curtis SP, Lee KW, Casas N, McCarthy T, Melian A, Zhao PL, Rodgers DB, McCormick CL, Lee M, Lines CR, Gertz BJ; Etoricoxib Rheumatoid Arthritis Study Group. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis [ISRCTN25142273]. *BMC Fam Pract*. 2002 May 22;3:10.
5. Greenwald M, Peloso PM, Mandel D, Soto O, Mehta A, Frontera N, Boice JA, Zhan XJ, Curtis SP. Further assessment of the clinically effective dose range of etoricoxib: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial in rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin*. 2011 Oct;27(10):2033-42. doi: 10.1185/03007995.2011.614935. Epub 2011 Sep 12.
6. van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, Calin A, Weaver AL, Schiff M, James M, Markind JE, Reicin AS, Melian A, Dougados
M. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum*. 2005 Apr;52(4):1205-15.
7. Daniels SE, Bandy DP, Christensen SE, Boice J, Losada MC, Liu H, Mehta A, Peloso PM. Evaluation of the dose range of etoricoxib in an acute pain setting using the postoperative dental pain model. *Clin J Pain*. 2011 Jan;27(1):1-8.
8. Brown JD, Daniels SE, Bandy DP, Ko AT, Gammaitoni A, Mehta A, Boice JA, Losada MC, Peloso PM. Evaluation of Multiday Analgesia With Etoricoxib in a Double-blind, Randomized Controlled Trial Using the Postoperative Third-molar Extraction Dental Pain Model. *Clin J Pain*. 2012 Dec 14. [Epub ahead of print]
9. Viscusi ER, Frenkl TL, Hartrick CT, Rawal N, Kehlet H, Papanicolaou D, Gammaitoni A, Ko AT, Morgan

LM, Mehta A, Curtis SP, Peloso PM. Perioperative use of etoricoxib reduces pain and opioid side-effects after total abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III study. *Curr Med Res Opin*. 2012 Aug;28(8):1323-35. doi: 10.1185/03007995.2012.707121. Epub 2012 Jul 16.

10. Pallay RM, Seger W, Adler JL, Ettlinger RE, Quaidoo EA, Lipetz R, O'Brien K, Mucciola L, Skalky CS, Petruschke RA, Bohidar NR, Geba GP. Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(4):257-66.

11. Birbara CA, Puopolo AD, Munoz DR, Sheldon EA, Mangione A, Bohidar NR, Geba GP; Etoricoxib Protocol 042 Study Group. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability–a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *J Pain*. 2003 Aug;4(6):307-15.

12. Combe B, Swergold G, McLay J, McCarthy T, Zerbini C, Emery P, Connors L, Kaur A, Curtis S, Laine L, Cannon CP. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Apr;48(4):425-32. doi: 10.1093/rheumatology/kep005. Epub 2009 Feb 17.

13. Baraf HS, Fuentealba C, Greenwald M, Brzezicki J, O'Brien K, Soffer B, Polis A, Bird S, Kaur A, Curtis SP; EDGE Study Group. Gastrointestinal side effects of etoricoxib in patients with osteoarthritis: results of the Etoricoxib versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness (EDGE) trial. *J Rheumatol*. 2007 Feb;34(2):408-20.

14. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP; MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2007 Feb 10;369(9560):465-73.

15. PN 026 and PN 029: Hunt RH, Harper S, Watson DJ, Yu C, Quan H, Lee M, Evans JK, Oxenius B. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol*. 2003 Aug;98(8):1725-33.

16. PN027 & PN029: Hunt R H, Harper S, Callegari P, Yu C, Quan H, Evans J, James C, Bowen B and Rashid F. Complementary studies of the gastrointestinal safety of the cyclo-oxygenase-2-selective inhibitor etoricoxib. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(2):201-210.

17. PN 053: J. I. Schwartz, C. Thach, K. Lasseter, J. Miller, D. Hrenuik, D. Hillard, Karen Snyder, B. Gertz, K. Gottesdiener. Effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs on urinary sodium excretion, blood pressure, and other renal function indicators in elderly subjects consuming a controlled sodium diet. *J Clinical Pharmacol*. 2007;47:1521-31.

3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

TEROCOXI® é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) que apresenta atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética em modelos animais. TEROCOXI® é um potente inibidor da cicloxigenase-2 (COX-2), ativo por via oral, altamente seletivo, dentro e acima da faixa posológica clínica. Foram identificadas duas isoformas da cicloxigenase: a cicloxigenase-1 (COX-1) e a cicloxigenase-2 (COX-2). A COX-1 é responsável pelas funções fisiológicas normais mediadas pelas prostaglandinas, tais como a citoproteção gástrica e a agregação plaquetária. A inibição da COX-1 por anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) não seletivos foi associada a lesões gástricas e redução da agregação plaquetária. A COX-2 demonstrou ser responsável principalmente pela síntese de mediadores prostanoides da dor, da inflamação e da febre. A inibição seletiva da COX-2 pelo etoricoxibe diminui esses sinais e sintomas clínicos com menos toxicidade gastrintestinal e sem exercer efeito na função plaquetária.

Em estudos de farmacologia clínica, etoricoxibe produziu inibição da COX-2 dependente da dose sem inibição da COX-1 em doses de até 150 mg/dia.

A influência sobre a atividade gastroprotetora da COX-1 também foi avaliada em um estudo clínico no qual a síntese de prostaglandinas foi medida em amostras de biópsias gástricas de indivíduos que receberam 120 mg de etoricoxibe diariamente, 500 mg de naproxeno duas vezes ao dia ou placebo. Etoricoxibe não inibiu a síntese gástrica de prostaglandina comparativamente ao placebo; em contrapartida, o naproxeno inibiu a síntese gástrica de prostaglandina em aproximadamente 80% quando comparado ao placebo. Esses dados

reforçam a seletividade de etoricoxibe para a COX-2.

Função plaquetária

Múltiplas doses de etoricoxibe de até 150 mg/dia administradas por até nove dias não exerceram efeito no tempo de sangramento em relação ao placebo. De forma similar, o tempo de sangramento não foi alterado em um estudo com administração de dose única de 250 mg ou 500 mg de etoricoxibe. Não houve inibição, no estado de equilíbrio, da agregação plaquetária *ex vivo* induzida pelo ácido araquidônico ou por colágeno com doses de até 150 mg de etoricoxibe. Esses achados são compatíveis com a seletividade de etoricoxibe para a COX-2.

Absorção

Etoricoxibe é bem absorvido por via oral. A biodisponibilidade oral média é de aproximadamente 100%. Em adultos em jejum, o pico de concentração plasmática (média geométrica da $C_{máx}$ = 3,6 µg/mL) foi observado aproximadamente 1 hora ($T_{máx}$) após a administração de 120 mg uma vez ao dia até o estado de equilíbrio. A média geométrica da área sob a curva (AUC_{0-24h}) foi de 37,8 µg•h/mL. A farmacocinética do etoricoxibe é linear na faixa posológica clínica.

Uma refeição padrão não exerceu efeito clinicamente significativo na magnitude ou velocidade de absorção de uma dose de 120 mg de etoricoxibe; em estudos clínicos, o etoricoxibe foi administrado independentemente da alimentação. A farmacocinética do etoricoxibe foi semelhante (AUC comparável, $C_{máx}$ em aproximadamente 20%) quando administrado isoladamente ou com antiácidos contendo hidróxido de alumínio/magnésio ou carbonato de cálcio (aproximadamente 50 mEq de capacidade neutralizadora do ácido) a 12 indivíduos sadios.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas humanas do etoricoxibe é de aproximadamente 92% na faixa de concentração de 0,05 a 5 µg/mL. O volume de distribuição no estado de equilíbrio (V_{dss}) é de aproximadamente 120 litros em seres humanos. O etoricoxibe atravessa a placenta de ratas e coelhas e a barreira hematoencefálica de ratos.

Metabolismo

O etoricoxibe é amplamente metabolizado e menos de 1% da dose é recuperada na urina de forma inalterada. A principal via metabólica para a formação do metabólito 6'-hidroximetil é catalisada pelas enzimas do citocromo P450 (CYP).
Cinco metabólitos foram identificados em humanos; o principal é o 6'-ácido carboxílico derivado do etoricoxibe formado pela oxidação adicional do metabólito 6'-hidroximetil. Esses metabólitos principais ou não demonstram nenhuma atividade mensurável ou apresentam apenas fraca atividade como inibidores da COX-2; nenhum deles inibe a COX-1.

Eliminação

Após administração intravenosa de uma dose de 25 mg de etoricoxibe, marcada radioativamente, a indivíduos sadios, 70% da radioatividade foi recuperada na urina e 20%, nas fezes, a maioria como metabólito; menos de 2% foram recuperados como fármaco inalterado.

A eliminação do etoricoxibe é feita quase exclusivamente pelo metabolismo, seguida de excreção renal. Concentrações de estado de equilíbrio do etoricoxibe são atingidas 7 dias após a administração de 120 mg uma vez ao dia, com relação de acúmulo de aproximadamente 2, correspondente à meia-vida de acúmulo de aproximadamente 22 horas. O *clearance* plasmático é estimado em aproximadamente 50 mL/min.

4.CONTRAINDICAÇÕES

TEROCOXI® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes, em casos de insuficiência cardíaca congestiva (NYHA II-IV), doença cardíaca isquêmica, doença arterial periférica

e/ou doença vascular cerebral estabelecida (incluindo pacientes que tenham sido submetidos recentemente à cirurgia de revascularização do miocárdio ou angioplastia).

5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeito cardiovascular

Estudos clínicos sugerem que a classe de inibidores seletivos da COX-2 pode estar associada a risco aumentado de eventos trombóticos (particularmente IM e AVC), em relação ao placebo e a alguns AINEs (naproxeno). Como os riscos cardiovasculares dos inibidores seletivos da COX-2 podem aumentar com a dose e duração da exposição, deve-se utilizar a menor dose efetiva diária pelo período mais curto possível. A necessidade do paciente de alívio sintomático e sua resposta ao tratamento devem ser periodicamente reavaliadas.

Os pacientes com fatores de risco significativos para eventos cardiovasculares (por exemplo, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, tabagismo) devem ser tratados com etoricoxibe apenas após criteriosa consideração.

Os inibidores seletivos da COX-2 não são substitutos do ácido acetilsalicílico para a profilaxia cardiovascular, porque não exercem efeito nas plaquetas. Como o etoricoxibe, membro dessa classe de inibidores seletivos, não inibe a agregação plaquetária, o tratamento antiplaquetário não deve ser descontinuado.

Efeito gastrintestinal

Há aumento adicional do risco de eventos adversos gastrintestinais (ulceração gastrintestinal ou outras complicações gastrintestinais) com o uso de etoricoxibe, outros inibidores seletivos da COX-2 e AINEs, quando administrados concomitantemente ao ácido acetilsalicílico (mesmo em doses baixas). A diferença relativa de segurança gastrintestinal entre os inibidores seletivos da COX-2 associados ao ácido acetilsalicílico *versus* AINEs associados ao ácido acetilsalicílico ainda não foi adequadamente avaliada em estudos clínicos de longa duração. Os médicos devem estar cientes de que determinados pacientes podem desenvolver úlcera(s) e complicações relacionadas a úlceras no trato gastrintestinal superior, independentemente do tratamento. Embora o risco de toxicidade gastrintestinal não seja eliminado com etoricoxibe, os resultados do programa MEDAL demonstram que o risco de toxicidade GI nos pacientes tratados com etoricoxibe 60 mg ou 90 mg por dia é significativamente menor que com 150 mg de diclofenaco por dia. Em estudos clínicos com ibuprofeno e naproxeno, o risco de úlceras detectadas por endoscopia foi mais baixo em pacientes que receberam etoricoxibe 120 mg uma vez ao dia do que em pacientes que receberam os AINEs não seletivos. Embora o risco de úlceras detectadas por endoscopia tenha sido baixo em pacientes que receberam etoricoxibe 120 mg, foi mais alto do que o observado em pacientes que receberam placebo. Ocorreram úlceras e complicações relacionadas a úlceras no trato gastrintestinal superior em pacientes que receberam etoricoxibe. Esses eventos podem ocorrer a qualquer momento durante o uso e sem sintomas ou sinais de alerta. Independentemente do tratamento, sabe-se que pacientes com histórico de perfurações, úlceras e sangramentos gastrintestinais e pacientes com mais de 65 anos de idade apresentam risco mais alto de ocorrência de sangramentos gastrintestinais.

Efeito renal

O tratamento com TEROCOXI® não é recomendado para pacientes com doença renal avançada. Considerando-se a experiência clínica muito limitada em pacientes com *clearance* de creatinina < 30 mL/min, recomenda-se monitorização rigorosa da função renal desses pacientes caso seja necessário instituir tratamento com TEROCOXI®.

A administração de AINEs a longo prazo resultou em necrose papilar renal e outros danos renais. As prostaglandinas renais podem desempenhar um papel compensatório na manutenção da perfusão renal, portanto, quando há comprometimento da perfusão renal, a administração de TEROCOXI® pode reduzir a formação de prostaglandinas e, secundariamente, o fluxo sanguíneo renal, comprometendo, dessa forma, a função renal. O risco de tal resposta é maior nos pacientes com comprometimento significativo preexistente da função renal, insuficiência cardíaca não compensada ou cirrose. Deve-se considerar a monitorização da função renal nesses pacientes.

Retenção de fluido, edema e hipertensão

Deve-se ter cautela ao iniciar o tratamento com TEROCOXI® em pacientes com desidratação considerável. É recomendável proceder à reidratação de tais pacientes antes de iniciar o tratamento com TEROCOXI®.

Como com outras medicações conhecidas por inibir a síntese das prostaglandinas, foram observados retenção hídrica, edema e hipertensão em alguns pacientes que receberam etoricoxibe. Deve-se considerar a possibilidade de retenção hídrica, edema (acompanhado de aumento no peso corporal) ou hipertensão quando TEROCOXI® for utilizado em pacientes com edema, hipertensão ou insuficiência cardíaca preexistentes. Todos os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo o etoricoxibe, podem ser associados ao aparecimento ou recorrência da insuficiência cardíaca congestiva (veja o item **9. REAÇÕES ADVERSAS**). O etoricoxibe pode estar associado a casos mais frequentes e graves de hipertensão do que outros AINEs e outros inibidores seletivos da COX-2, particularmente em altas doses, portanto se deve dispensar atenção especial ao monitoramento clínico de retenção hídrica, edema, aumento de peso e pressão arterial durante o tratamento com etoricoxibe. Se a pressão arterial se elevar significativamente, deve ser considerada a implementação de um tratamento alternativo.

Efeito hepático

Em estudos clínicos, foram relatados aumentos de alanina-aminotransferase (ALT) e/ou de aspartato-aminotransferase (AST) (aproximadamente três ou mais vezes o limite superior da normalidade) em cerca de 1% dos pacientes que receberam etoricoxibe 60 mg ou 90 mg diariamente, durante até um ano. A incidência de aumento da ALT e/ou AST em pacientes que receberam etoricoxibe 60 mg e 90 mg diariamente foi semelhante à observada em pacientes que receberam naproxeno 1.000 mg ao dia, porém notadamente inferior à observada no grupo que recebeu diclofenaco 150 mg ao dia. Essas elevações desapareceram nos pacientes que receberam etoricoxibe e, em cerca de metade dos casos, sem necessidade de interromper o tratamento. Um paciente com sintomas e/ou sinais sugestivos de disfunção hepática ou que tenha apresentado alterações em exame das provas funcionais hepáticas deve ser avaliado; se as anormalidades funcionais persistirem (resultados três vezes acima do limite superior da normalidade), TEROCOXI® deve ser descontinuado.

Geral

TEROCOXI® deve ser utilizado com cautela por pacientes que já tenham apresentado crises agudas de asma, urticária ou rinite desencadeadas pelo uso de salicilatos ou inibidores não específicos da cicloxigenase. Uma vez que a fisiopatologia dessas reações é desconhecida, os médicos devem pesar os benefícios potenciais da prescrição de TEROCOXI® contra os possíveis riscos.

Ao utilizar etoricoxibe em idosos e em pacientes com disfunção renal, hepática ou cardíaca, deve ser mantida supervisão médica apropriada. Se esses pacientes piorarem durante o tratamento, devem ser adotadas medidas adequadas, inclusive a descontinuação do tratamento.

Reações cutâneas graves, algumas delas fatais, incluindo o dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram relatadas muito raramente em associação com o uso de AINEs e de alguns inibidores seletivos da COX-2 durante a vigilância pós-comercialização (veja o item **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Esses eventos graves podem ocorrer de forma inesperada. Aparentemente, o risco de tais reações é mais alto no início do tratamento: na maioria dos casos, a manifestação da reação ocorreu no primeiro mês de tratamento. Reações graves de hipersensibilidade (do tipo anafilaxia e angioedema) foram relatadas em pacientes que receberam etoricoxibe (veja o item **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Alguns inibidores seletivos da COX-2 têm sido associados a risco aumentado de reações cutâneas em pacientes com histórico de qualquer alergia a medicamentos. O etoricoxibe deve ser descontinuado ao primeiro sinal de erupção cutânea, lesões na mucosa ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

TEROCOXI® pode mascarar a febre, que é um sinal de infecção. O médico deve estar ciente dessa possibilidade ao utilizar TEROCOXI® em pacientes sob tratamento para infecção.

Gravidez e lactação: categoria de risco C.

A exemplo de outros medicamentos que sabidamente inibem a síntese das prostaglandinas, o uso de

TEROCOXI® deve ser evitado no fim da gravidez, porque pode causar fechamento prematuro do ducto arterioso.

Casos de disfunção renal fetal que resultaram na redução do volume do líquido amniótico (oligoidrâmnio) foram relatados em mulheres grávidas tratadas com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) com 20 semanas de gestação ou mais. Em alguns casos, isso pode resultar em disfunção renal neonatal. Esses efeitos podem ocorrer logo após o início do tratamento com AINE; o oligoidrâmnio costuma ser reversível após a interrupção do tratamento. O uso de TEROCOXI® não é recomendado na gravidez a partir das 20 semanas de gestação.

Estudos de reprodução conduzidos em ratos, nos quais foram administradas doses de até 15 mg/kg/dia (aproximadamente 1,5 vez a dose para seres humanos [90 mg] com base na exposição sistêmica), não evidenciaram anormalidades no desenvolvimento. Com doses de aproximadamente 2 vezes a indicada para adultos (90 mg), com base na exposição sistêmica, foi observada baixa incidência de malformações cardiovasculares e aumento na perda pós-implantação em coelhos aos quais foi administrado etoricoxibe. Com exposições sistêmicas aproximadamente iguais ou menores que a dose diária para humanos (90 mg), não foi observado nenhum efeito no desenvolvimento, entretanto estudos de reprodução em animais nem sempre predizem a resposta em seres humanos. Não há estudos adequados e bem controlados com mulheres grávidas. TEROCOXI® só deve ser usado durante as primeiras 20 semanas de gravidez se o benefício potencial justificar o possível risco para o feto.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê. Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

O etoricoxibe é excretado no leite de ratas, porém não se sabe se ele é excretado no leite humano. Uma vez que muitos fármacos são excretados no leite humano e tendo em vista as reações adversas que podem ser causadas pelos medicamentos que inibem a síntese das prostaglandinas em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o medicamento, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Crianças: a segurança e a eficácia do etoricoxibe em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Idosos: a farmacocinética em pacientes idosos (65 anos de idade ou mais) e pacientes jovens é semelhante. Em estudos clínicos, foi observada maior incidência de reações adversas nos pacientes mais idosos em comparação com os mais jovens; as diferenças relativas entre os grupos do etoricoxibe e controle foram semelhantes nos idosos e jovens. A maior sensibilidade em alguns indivíduos mais idosos não pode ser descartada.

Dirigir ou operar máquinas: não existem informações sugestivas de que o uso de TEROCOXI® possa afetar a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

60mg
Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, azul de indigotina 132 laca de alumínio e óxido de ferro amarelo que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.
Atenção: contém 2,10mg de lactose/comprimido revestido

90 mg:
Atenção: Contém o corante dióxido de titânio que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.
Atenção: Contém 3,15mg de lactose/comprimido revestido

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose. Atenção: Contém lactose.

Este medicamento é contraindicado em caso de suspeita de dengue, pois pode aumentar o risco de sangramentos.

O tratamento com este medicamento por mais de 7 dias aumenta o risco de ocorrência de graves efeitos renais, cardiovasculares e gastrintestinais.

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que tenham úlcera estomacal.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática durante o tratamento.

6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Varfarina: em indivíduos estabilizados sob tratamento crônico com a varfarina, a administração de etoricoxibe 120 mg uma vez ao dia foi associada a aproximadamente 13% de aumento no tempo de protrombina (*International Normalized Ratio* – INR). Em pacientes que estejam recebendo varfarina ou agentes semelhantes, deve-se proceder a monitorização padrão dos valores de INR ao se iniciar ou alterar o tratamento com TEROCOXI®, principalmente nos primeiros dias de tratamento.

Rifampicina: a coadministração de etoricoxibe e rifampicina, um potente indutor do metabolismo hepático, reduziu em 65% a área sob a curva (AUC) da concentração plasmática do etoricoxibe. Essa interação deve ser considerada quando TEROCOXI® for administrado com rifampicina.

Metotrexato: dois estudos pesquisaram os efeitos de etoricoxibe nas doses de 60 mg, 90 mg e 120 mg administradas uma vez ao dia durante sete dias em pacientes com artrite reumatoide que recebiam doses de 7,5 mg a 20 mg de metotrexato uma vez por semana. Em um estudo, as doses de etoricoxibe 60 mg e 90 mg não exerceram efeito na concentração plasmática do metotrexato (conforme avaliado pela AUC) ou na depuração

renal, o que também ocorreu com a dose de etoricoxibe 120 mg em um estudo. Em outro estudo, etoricoxibe na dose de 120 mg aumentou a concentração plasmática do metotrexato em 28% (conforme avaliado pela AUC) e reduziu a depuração renal do metotrexato em 13%. A monitorização da toxicidade relacionada ao metotrexato deve ser considerada quando este for administrado concomitantemente a doses maiores de 90 mg ao dia de TEROCOXI®.

Diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRAs): relatos sugerem que os AINEs, incluindo os inibidores seletivos da COX-2, podem diminuir o efeito anti-hipertensivo dos diuréticos, dos inibidores da ECA e dos BRAs. Essa interação deve ser considerada quando TEROCOXI® for administrado concomitantemente com esses produtos.

Em alguns pacientes com função renal comprometida (por exemplo, pacientes idosos ou pacientes com hipovolemia, incluindo pacientes sob tratamento diurético) que estejam sendo tratados com AINEs, incluindo inibidores seletivos da COX-2, a administração concomitante de inibidores da ECA ou de BRAs pode resultar em deterioração adicional da função renal, inclusive possível insuficiência renal aguda. Esses efeitos são em geral reversíveis. Portanto a combinação deve ser administrada com cuidado, particularmente em idosos.

Lítio: relatos sugerem que os AINEs não seletivos e os inibidores seletivos da COX-2 podem aumentar os níveis plasmáticos de lítio. Essa interação deve ser considerada quando TEROCOXI® for administrado concomitantemente com lítio.

Ácido acetilsalicílico: TEROCOXI® pode ser administrado concomitantemente com ácido acetilsalicílico em

baixas doses para profilaxia cardiovascular. Em estado de equilíbrio, a dose de 120 mg de etoricoxibe uma vez ao dia não exerceu efeito na atividade antiplaquetária do ácido acetilsalicílico em baixas doses (81 mg uma vez ao dia). Entretanto, a administração concomitante de TEROCOXI® com baixas doses de ácido acetilsalicílico aumenta a incidência de úlceras ou de outras complicações do trato gastrintestinal em comparação com o uso de TEROCOXI® isoladamente (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Anticoncepcionais orais: a administração concomitante de etoricoxibe 60 mg e de um anticoncepcional oral com 35 mcg de etinilestradiol e 0,5 a 1 mg de noretisterona durante 21 dias aumentou a AUC_{0-24h} no estado de equilíbrio do etinilestradiol em 37%; a administração concomitante, ou com intervalo de 12 horas, de etoricoxibe 120 mg com o mesmo anticoncepcional oral aumentou a AUC_{0-24h} no estado de equilíbrio do etinilestradiol em 50% a 60%. Esse aumento da concentração do etinilestradiol deve ser considerado ao se escolher um anticoncepcional oral para ser utilizado com TEROCOXI®. Um aumento na exposição ao etinilestradiol pode aumentar a incidência de eventos adversos associados aos anticoncepcionais orais (por exemplo, eventos tromboembólicos venosos em mulheres com risco).

Terapia de reposição hormonal: a administração de etoricoxibe 120 mg com estrogênios conjugados para terapia de reposição hormonal (0,625 mg de estrogênios conjugados), durante 28 dias, aumentou a média da AUC_{0-24h} no estado de equilíbrio da estrona não conjugada (41%), da equilina (76%) e do 17β-estradiol (22%). O efeito das doses de etoricoxibe recomendadas para uso crônico (60 mg e 90 mg) não foi estudado. Os efeitos da dose de etoricoxibe 120 mg na exposição (AUC_{0-24h}) a esses componentes estrogênicos foram inferiores à metade daqueles observados quando o preparado de estrogênios conjugados foi administrado isoladamente e a dose foi aumentada de 0,625 mg para 1,25 mg. A importância clínica desse aumento é desconhecida e a administração de doses mais altas de estrogênios conjugados em combinação com etoricoxibe não foi estudada. Esse aumento na concentração estrogênica deve ser levado em consideração ao selecionar uma terapia de reposição hormonal para ser utilizada com TEROCOXI®.

Outros: em estudos de interação medicamentosa, etoricoxibe não exerceu efeitos clinicamente importantes na farmacocinética da prednisona/prednisolona ou da digoxina.

Antiácidos e cetoconazol (um potente inibidor do CYP3A4): não exerceram efeitos clinicamente importantes na farmacocinética de etoricoxibe.

7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C e 30°C).
Prazo de validade de 36 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características organolépticas

- TEROCOXI® 60 mg: Comprimido revestido oblongo verde
- TEROCOXI® 90 mg: Comprimido revestido circular branco

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8.POSOLOGIA E MODO DE USAR

TEROCOXI® é administrado por via oral e pode ser ingerido com ou sem alimentos. TEROCOXI® deve ser administrado pelo menor tempo possível e deve ser utilizada a menor dose diária eficaz.

Osteoartrite: a dose recomendada é de 60 mg uma vez ao dia.

Artrite reumatoide: a dose recomendada é de 60 mg ou 90 mg uma vez ao dia. A mínima dose eficaz é de 60 mg uma vez ao dia. Em alguns pacientes, 90 mg uma vez ao dia pode proporcionar um aumento do benefício terapêutico.

Espondilite anquilosante: a dose recomendada é de 60 mg ou 90 mg uma vez ao dia. A mínima dose eficaz é de 60 mg uma vez ao dia. Em alguns pacientes, 90 mg uma vez ao dia pode proporcionar um aumento do benefício terapêutico.

Dor crônica: a dose recomendada é de 60 mg uma vez ao dia.

Dor aguda: para condições de dor aguda, a dose recomendada é de 90 mg uma vez ao dia. TEROCOXI® deve ser utilizado apenas no período sintomático agudo, limitando-se até 8 dias, no máximo.

Dor pós-cirurgia odontológica: a dose recomendada é de 90 mg uma vez ao dia, limitada ao máximo de 3 dias. Alguns pacientes podem necessitar de analgesia pós-operatória adicional.

Dor pós-cirurgia ginecológica: a dose recomendada é de 90 mg uma vez ao dia, limitada ao máximo de 5 dias. A dose inicial deve ser administrada logo antes da cirurgia.

Doses maiores que as recomendadas para cada indicação não devem ser utilizadas, portanto:

- a dose para osteoartrite não deve exceder 60 mg ao dia;
- a dose para artrite reumatoide não deve exceder 90 mg ao dia;
- a dose para espondilite anquilosante não deve exceder 90 mg ao dia;
- a dose para dor crônica não deve exceder 60 mg ao dia;
- a dose para dor aguda não deve exceder 90 mg ao dia;
- a dose para dor aguda pós-cirurgia odontológica não deve exceder 90 mg ao dia, limitada ao máximo de 3 dias;
- a dose para dor aguda pós-cirurgia ginecológica não deve exceder 90 mg ao dia, limitada ao máximo de 5 dias.

Como os riscos cardiovasculares dos inibidores seletivos da COX-2 podem aumentar com a dose e a duração da exposição, deve-se utilizar a dose diária mais baixa possível pelo período de tempo mais curto possível. A

necessidade do paciente de alívio sintomático e a resposta ao tratamento devem ser reavaliadas periodicamente (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Idade, sexo e raça

Não são necessários ajustes posológicos para idosos ou com base no sexo ou raça.

Insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática leve (escore de Child-Pugh de 5-6), a dose de 60 mg uma vez ao dia não deve ser excedida. Em pacientes com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh de 7-9), a dose deve ser reduzida; a dose de 60 mg **em dias alternados** não deve ser excedida. Não há dados clínicos ou farmacocinéticos em pacientes com insuficiência hepática grave (escore de Child-Pugh > 9) (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Insuficiência renal

O tratamento com TEROCOXI® não é recomendado para pacientes com doença renal avançada (*clearance* de creatinina < 30 mL/min). Não são necessários ajustes posológicos para pacientes com insuficiência renal leve/moderada (*clearance* de creatinina ≥ 30 mL/min) (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9.REAÇÕES ADVERSAS

Nos estudos clínicos, o perfil de segurança do etoricoxibe foi avaliado em 9.295 indivíduos, incluindo 5.774 pacientes com osteoartrite, artrite reumatoide, lombalgia crônica ou espondilite anquilosante (aproximadamente 600 pacientes com osteoartrite ou artrite reumatoide foram tratados por um ano ou mais).

Nos estudos clínicos, o perfil de efeitos indesejáveis foi semelhante em pacientes com osteoartrite ou artrite reumatoide tratados com etoricoxibe durante um ano ou mais.

Em um estudo clínico sobre espondilite anquilosante, os pacientes receberam 90 mg de etoricoxibe uma vez ao dia durante até um ano (N = 126). Em um outro estudo clínico, de 6 semanas, pacientes foram tratados com etoricoxibe 60 mg e 90 mg uma vez ao dia durante até 26 semanas (N = 857). O perfil de eventos adversos nesses estudos foi geralmente semelhante ao relatado nos estudos crônicos de osteoartrite, artrite reumatoide e lombalgia crônica.

Nos estudos clínicos sobre dor aguda pós-operatória associada a cirurgias odontológicas e ginecológicas abdominais que incluíram 1.222 pacientes tratados com etoricoxibe, o perfil de eventos adversos foi geralmente semelhante ao relatado nos estudos combinados em osteoartrite, artrite reumatoide e lombalgia crônica.

Nos estudos combinados sobre dor aguda pós-cirurgia odontológica, a incidência de alveolite pós-extração dentária relatada em pacientes tratados com etoricoxibe foi semelhante à de pacientes tratados com agentes comparadores ativos.

Em um programa para avaliar resultados de segurança cardiovascular por meio dos dados obtidos a partir de três estudos controlados com comparador ativo, 17.412 pacientes com osteoartrite ou artrite reumatoide foram tratados com etoricoxibe (60 mg ou 90 mg) durante um período médio de aproximadamente 18 meses. Os detalhes e dados sobre segurança deste programa são apresentados em **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram relatados com incidência superior à do placebo em estudos clínicos que incluíram pacientes com osteoartrite, artrite reumatoide, lombalgia crônica ou espondilite anquilosante tratados com etoricoxibe 30 mg, 60 mg ou 90 mg por até 12 semanas, ou nos estudos do Programa MEDAL, ou na experiência pós-comercialização:

[Muito comum (≥ 1/10), Comum (≥ 1/100 a < 1/10), Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100), Raro (≥ 1/10.000 e <

1/1.000) Muito raro (< 1/10.000), Desconhecido (não é possível estimar a partir dos dados disponíveis)]

Infecções e infestações:

Incomum: gastroenterite, infecção do trato respiratório superior, infecção do trato urinário.

Distúrbios do sangue e sistema linfático:

Incomum: anemia (principalmente associada com sangramento gastrintestinal), leucopenia, trombocitopenia.

Distúrbios do sistema imunológico:

Muito raro: reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema; reações anafiláticas/anafilactoides, incluindo choque.

Distúrbios do metabolismo e nutrição:

Comum: edema/retenção de líquidos.

Incomum: aumento ou diminuição do apetite, ganho de peso.

Distúrbios psiquiátricos:

Incomum: ansiedade, depressão, diminuição da acuidade mental.

Muito raro: confusão, alucinações.
Desconhecido: inquietação.

Distúrbios do sistema nervoso:

Comum: tonturas, dor de cabeça.
Incomum: disgeusia, insônia, parestesias/hipoestesia, sonolência.
Desconhecido: hemorragia intracraniana.

Distúrbios oculares:

Incomum: visão turva, conjuntivite.

Distúrbios do ouvido e do labirinto:

Incomum: zumbidos, vertigens.

Distúrbios cardíacos:
Comum: palpitações.
Incomum: fibrilação atrial, insuficiência cardíaca congestiva, alterações inespecíficas do ECG, angina *pectoris*, infarto do miocárdio*.
Desconhecido: taquicardia, arritmia.

Distúrbios vasculares:
Comum: hipertensão.
Incomum: rubor, acidente vascular cerebral*, ataque isquêmico transitório.
Muito raro: crise hipertensiva.
Desconhecido: trombose venosa profunda.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:
Incomum: tosse, dispneia, epistaxe.
Muito raro: broncoespasmo.
Desconhecido: embolia pulmonar.

Distúrbios gastrintestinais:

Comum: distúrbios gastrintestinais (por exemplo, dor abdominal, flatulência, pirose), diarreia, dispepsia, desconforto epigástrico, náuseas. Incomum: distensão abdominal, refluxo gastroesofágico, alteração do peristaltismo intestinal, constipação, boca seca, úlcera gastroduodenal, síndrome do intestino irritável, esofagite, úlcera oral, vômitos, gastrite.
Muito raro: úlceras pépticas, incluindo perfuração gastrintestinal e sangramento (principalmente em idosos).
Desconhecido: pancreatite.

Distúrbios hepatobiliares:

Comum: aumento da ALT, aumento da AST. Muito raro: hepatite.
Desconhecido: icterícia, insuficiência hepática.
Desconhecido: icterícia, insuficiência hepática.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:

Comum: equimose.
Incomum: edema facial, prurido, erupção cutânea. Raro: eritema.
Muito raro: urticária, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
Desconhecido: erupção cutânea induzida por fármaco.

Distúrbios do sistema musculoesquelético, do tecido conjuntivo e dos ossos:

Incomum: câimbras/espasmo muscular, dor/rigidez musculoesquelética.

Distúrbios renais e urinários:
Incomum: proteinúria, aumento da creatinina sérica.
Muito raro: insuficiência renal, incluindo falência renal (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Distúrbios gerais e condições no local de administração:
Comum: astenia/fadiga, doença semelhante à gripe.
Incomum: dor no peito.

Investigações:
Incomum: aumento da ureia, aumento da creatina fosfoquinase, hipercalemia, aumento do ácido úrico.
Raro: diminuição de sódio no sangue.

Os seguintes efeitos indesejáveis graves foram relatados em associação com o uso de AINEs e não podem ser excluídos para o etoricoxibe: nefrotoxicidade, incluindo nefrite intersticial e síndrome nefrótica; hepatotoxicidade, incluindo insuficiência hepática.

*Com base em análises a longo prazo em ensaios clínicos controlados com placebo e medicação ativa, inibidores seletivos da COX-2 têm sido associados a risco aumentado de eventos arteriais trombóticos graves, incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. É improvável que o aumento do risco absoluto de tais eventos exceda 1% ao ano, com base em dados existentes (incomum).

No MEDAL, estudo que incluiu 23.504 pacientes e teve como desfecho a incidência de eventos cardiovasculares, a segurança de etoricoxibe 60 mg ou 90 mg por dia foi comparada à do diclofenaco 150 mg por dia em pacientes com osteoartrite ou artrite reumatoide (a média de duração do tratamento foi de 20 meses). Nesse amplo estudo, foram registrados apenas os eventos adversos graves e as descontinuações causadas por qualquer tipo de evento adverso. A incidência de eventos cardiovasculares trombóticos graves confirmados foi semelhante entre etoricoxibe e diclofenaco. A incidência de descontinuações por eventos adversos relacionados à hipertensão foi inferior a 3% em cada grupo de tratamento; entretanto, foram demonstradas incidências de descontinuação por esses eventos significativamente maiores para etoricoxibe 60 mg e 90 mg do que para o diclofenaco. A incidência de eventos adversos por insuficiência cardíaca congestiva (descontinuações e eventos graves) e a incidência de descontinuações em razão de edema tiveram incidências semelhantes para etoricoxibe 60 mg e para o diclofenaco; no entanto, a incidência desses eventos foi mais alta para etoricoxibe 90 mg do que para o diclofenaco. A incidência de descontinuações por fibrilação atrial foi maior para etoricoxibe quando comparado com o diclofenaco.

Os estudos EDGE e EDGE II compararam a tolerabilidade gastrintestinal de etoricoxibe 90 mg por dia (1,5 vez a dose recomendada para osteoartrite) com a de diclofenaco 150 mg por dia em 7.111 pacientes com osteoartrite (estudo EDGE, média de duração do tratamento: 9 meses) e 4.086 pacientes com artrite reumatoide (EDGE II, média de duração do tratamento: 19 meses). Em cada um desses estudos, o perfil de reações adversas de etoricoxibe foi geralmente semelhante ao relatado nos estudos clínicos controlados com placebo, fases IIb/III; entretanto, reações adversas relacionadas a edema e hipertensão ocorreram a uma frequência mais elevada com etoricoxibe 90 mg do que com diclofenaco 150 mg por dia. A incidência de eventos cardiovasculares trombóticos graves confirmados foi semelhante nos dois grupos de tratamento.

No programa de desenvolvimento clínico inicial, aproximadamente 3.100 pacientes foram tratados com etoricoxibe ≥ 60 mg/dia por 12 semanas ou mais. Não houve diferença perceptível na taxa de eventos cardiovasculares trombóticos graves entre os pacientes que receberam etoricoxibe ≥ 60 mg ou AINEs com exceção de naproxeno. No entanto, a frequência desses eventos foi mais alta em pacientes que receberam etoricoxibe em comparação com aqueles que receberam naproxeno 500 mg duas vezes ao dia.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em estudos clínicos, a administração de doses únicas de até 500 mg e de doses múltiplas de até 150 mg/dia de etoricoxibe durante 21 dias não resultou em toxicidade significativa. Existem relatos de superdose aguda de etoricoxibe, embora na maioria dos casos não tenham sido relatadas reações adversas. As reações adversas observadas com mais frequência foram compatíveis com o perfil de segurança do etoricoxibe (por exemplo, eventos gastrintestinais, eventos renovasculares).

No caso de superdose é razoável utilizar as medidas usuais de suporte (por exemplo, remoção de material não absorvido do trato gastrintestinal, monitorização clínica e instituição de tratamento de suporte, se necessário).

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

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS N. º 1. 0298.0581
Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP Nº 10.446

Registrado e Importado por:
CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP
CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

Fabricado por:
ATLANTIC PHARMA PRODUÇÕES FARMACÊUTICAS S.A.
Rua da Tapada Grande, nº 2, Abrunheira, Sintra, Portugal

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa, conforme Bula Padrão em 03/03/2023.

AR_0581_01

Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**N° Expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**N° Expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP / VPS)**	**Apresentações relacionadas**
10/06/2025	------		------	------	------	------	5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento Dizeres Legais	VPS	60 mg em embalagem com 7 e 14 comprimidos revestidos. 90 mg em embalagem com 2, 7 e 14 comprimidos revestidos
01/06/2023	0562207236	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	------	------	------	------	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	60 mg em embalagem com 7 e 14 comprimidos revestidos. 90 mg em embalagem com 2, 7 e 14 comprimidos revestidos
01/06/2023	0561378231	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	Todos os itens foram adequados à Bula Padrão do medicamento Arcoxia (Organon Farmacêutica Ltda) publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 05/08/2021.	VPS	60 mg em embalagem com 7 e 14 comprimidos revestidos. 90 mg em embalagem com 2, 7 e 14 comprimidos revestidos