

Adrovanche™

acido alendronico/colecalciferolo

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADROVANCHE 70 mg/2.800 UI compresse ADROVANCHE 70 mg/5.600 UI compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ADROVANCHE 70 mg/2.800 UI compresse Ogni compressa contiene 70 mg di acido alendronico (come sodio triidrato) e 70 microgrammi (2.800 UI) di colecalciferolo (vitamina D3). Eccipienti con effetti noti Ogni compressa contiene 62 mg di lattosio (come lattosio anidro) e 8 mg di saccarosio. ADROVANCHE 70 mg/5.600 UI compresse Ogni compressa contiene 70 mg di acido alendronico (come sodio triidrato) e 140 microgrammi (5.600 UI) di colecalciferolo (vitamina D3). Eccipienti con effetti noti Ogni compressa contiene 63 mg di lattosio (come lattosio anidro) e 16 mg di saccarosio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

ADROVANCHE 70 mg/2.800 UI compresse Compresse di colore bianco-biancastro, a forma di capsula modificata, con impresso il contorno dell'immagine di un osso da un lato e "710" dall'altro. ADROVANCHE 70 mg/5.600 UI compresse Compresse di colore bianco-biancastro, a forma di rettangolo modificato, con impresso il contorno dell'immagine di un osso da un lato e "270" dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche ADROVANCHE è indicato per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale in donne a rischio di insufficienza di vitamina D. Riduce il rischio di fratture vertebrali e dell'anca. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Posologia La dose raccomandata è di una compressa in monosomministrazione settimanale. I pazienti devono essere informati che in caso abbiano dimenticato di assumere la dose di ADROVANCHE, devono assumere una compressa al mattino successivo al giorno in cui se ne sono accorti. Non devono prendere due compresse lo stesso giorno ma devono ricominciare ad assumere una compressa una volta a settimana, nel giorno prescelto come stabilito in precedenza. A causa della natura del processo patologico dell'osteoporosi, ADROVANCHE deve essere utilizzato come terapia a lungo termine. Non è stata stabilita la durata ottimale del trattamento con bifosfonati per l'osteoporosi. La necessità di un trattamento continuativo deve essere rivalutata in ogni singolo paziente periodicamente in funzione dei benefici e rischi potenziali di ADROVANCHE, in particolare dopo 5 o più anni d'uso. I pazienti devono assumere integratori di calcio se l'apporto di calcio con la dieta non è adeguato (vedere paragrafo 4.4). Su base individuale, deve essere presa in considerazione una ulteriore integrazione con vitamina D che tenga conto di tutti gli apporti giornalieri di vitamina D assunti con gli integratori vitaminici e dietetici. ADROVANCHE 70 mg/2.800 UI compresse L'equivalenza dell'assunzione di 2.800 UI di vitamina D3 di ADROVANCHE in monosomministrazione settimanale e di 400 UI di vitamina D in monosomministrazione giornaliera non è stata studiata. ADROVANCHE 70 mg/5.600 UI compresse L'equivalenza dell'assunzione di 5.600 UI di vitamina D3 di ADROVANCHE in monosomministrazione settimanale e di 800 UI di vitamina D in monosomministrazione giornaliera non è stata studiata. Anziani Negli studi clinici non è stata dimostrata alcuna differenza legata all'età nei profili di efficacia o di sicurezza dell'alendronato. Non è pertanto necessario alcun aggiustamento della dose negli anziani. Compromissione renale ADROVANCHE non è raccomandato in pazienti con compromissione renale quando la clearance della creatinina è minore di 35 ml/min, in quanto non vi sono esperienze in proposito. Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti con clearance della creatinina maggiore di 35 ml/min. Popolazione pediatrica La sicurezza e l'efficacia di ADROVANCHE non sono state stabilite nei bambini di età inferiore a 18 anni. Questo medicinale non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 18 anni in quanto non vi sono dati disponibili per l'associazione acido alendronico/colecalciferolo. I dati attualmente disponibili per l'acido alendronico nella popolazione pediatrica sono descritti nel paragrafo 5.1. Modo di somministrazione Uso orale. Per ottenere un adeguato assorbimento dell'alendronato: ADROVANCHE deve essere assunto solo con acqua di rubinetto (non acqua minerale) almeno 30 minuti prima di qualsiasi alimento, bevanda o medicinale (inclusi antiacidi, integratori di calcio e vitamine) della giornata. E' probabile che altre bevande (inclusa l'acqua minerale), alimenti ed alcuni medicinali riducano l'assorbimento di alendronato (vedere paragrafo 4.5 e paragrafo 4.8). Le seguenti istruzioni devono essere seguite esattamente per minimizzare il rischio di irritazione esofagea e delle reazioni avverse correlate (vedere paragrafo 4.5 e paragrafo 4.8). • ADROVANCHE deve essere deglutito solo dopo essersi alzati dal letto per iniziare la giornata con un bicchiere colmo d'acqua (non meno di 200 ml). • Il paziente deve deglutire ADROVANCHE solo intero. Il paziente non deve frantumare o masticare o sciogliere in bocca la compressa a causa del rischio potenziale che si verifichino ulcerazioni orofaringee. • Il paziente non deve distendersi per almeno 30 minuti dopo aver assunto ADROVANCHE e fintanto che non abbia mangiato qualcosa. • ADROVANCHE non deve essere assunto al momento di coricarsi o prima di alzarsi dal letto all'inizio della giornata. **4.3 Controindicazioni** - Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.- Patologie dell'esofago e altri fattori che ritardano lo svuotamento esofageo, come stenosi o acalasia. - Impossibilità a stare in piedi o seduti con il busto eretto per almeno 30 minuti - Ipopalcemia. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** Alendronato Reazioni avverse del tratto gastrointestinale superiore L'alendronato può causare irritazione locale della mucosa del tratto gastrointestinale superiore. A causa del potenziale peggioramento della patologia di base, si deve agire con cautela nel somministrare l'alendronato a pazienti con patologie attive a livello del tratto gastrointestinale superiore, quali disfagia, patologie esofagee, gastrite, duodenite, ulcere o con storia recente (entro l'anno precedente) di patologie gastrointestinali importanti quali ulcera peptica o sanguinamento gastrointestinale attivo o chirurgia del tratto gastrointestinale superiore esclusa la piloroplastica (vedere paragrafo 4.3). In pazienti con esofago di Barrett già noto, il medico deve valutare i benefici ed i rischi potenziali dell'alendronato su base individuale. In pazienti in trattamento con alendronato sono state riportate reazioni a carico dell'esofago (alcune severe e con necessità di ospedalizzazione) quali esofagite, ulcere esofagee ed erosioni esofagee, raramente seguite da stenosi esofagee. Il medico deve, pertanto, fare attenzione alla comparsa di qualsiasi segno o sintomo che indichi una possibile reazione esofagea ed avvisare il paziente di interrompere l'alendronato e rivolgersi al medico nel caso si verifichino sintomi di irritazione esofagea quali disfagia, odinofagia o dolore retrosternale o insorgenza o peggioramento di pirosi (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di reazioni avverse severe a livello esofageo sembra essere maggiore nei pazienti che non assumono l'alendronato in maniera appropriata e/o che continuano ad assumere l'alendronato dopo lo sviluppo di sintomi riferibili ad irritazione esofagea. È molto importante che il paziente conosca e comprenda bene le modalità di assunzione del farmaco (vedere paragrafo 4.2). Il paziente deve essere informato che se non vengono seguite queste precauzioni, può aumentare il rischio di problemi esofagei. Mentre in ampi studi clinici con alendronato non è stato osservato un aumento del rischio, sono stati segnalati (dopo l'entrata in commercio del farmaco) rari casi di ulcere gastriche e duodenali, alcuni dei quali severi ed associati a complicanze (vedere paragrafo 4.8). Osteonecrosi della mandibola/mascella L'osteonecrosi della mandibola/mascella, generalmente associata ad estrazione dentale e/o ad infezione locale (inclusa l'osteomielite), è stata riportata in pazienti oncologici in trattamento con regimi comprendenti i bifosfonati somministrati principalmente per via endovenosa. Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi. L'osteonecrosi della mandibola/mascella è stata anche riportata in pazienti con osteoporosi in trattamento con i bifosfonati orali. Quando si valuta il rischio dell'individuo di sviluppare osteonecrosi della mandibola/mascella devono essere presi in considerazione i seguenti fattori di rischio: • potenza del bifosfonato (massima per l'acido zoledronico), via di somministrazione (vedere sopra) e dose cumulativa • cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, inibitori dell'angiogenesi, fumo • un'anamnesi di malattia odontoiatrica, scarsa igiene orale, malattia parodontale, procedure odontoiatriche invasive e protesi dentarie con scarsa aderenza. Prima di iniziare il trattamento con i bifosfonati orali in pazienti in condizione di salute dentale scadente deve essere presa in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure odontoiatriche preventive. Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure odontoiatriche invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato un'osteonecrosi della mandibola/mascella durante la terapia con bifosfonati, la chirurgia odontoiatrica può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di procedure odontoiatriche, non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bifosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella. Il giudizio clinico del medico deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio. Durante il trattamento con i bifosfonati, tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, a sottoporsi a periodici controlli odontoiatrici, e a segnalare qualsiasi tipo di sintomo orale quale mobilità dentale, dolore o gonfiore. Osteonecrosi del canale uditivo esterno È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bifosfonati, prevalentemente in associazione a terapie di lungo termine. Tra i possibili fattori di rischio dell'osteonecrosi del canale uditivo esterno sono inclusi l'uso di steroidi e la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezione o trauma. L'eventualità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere valutata in pazienti trattati con bifosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio come dolore o secrezione, o infezioni croniche dell'orecchio. Dolore muscoloscheletrico Nei pazienti in trattamento con bifosfonati sono stati riportati dolori ossei, articolari e/o muscolari. Nella esperienza post-marketing questi sintomi sono stati raramente severi e/o hanno causato disabilità (vedere paragrafo 4.8). I tempi di esordio dei sintomi sono risultati variabili da un giorno a diversi mesi dall'inizio del trattamento. Nella maggior parte dei pazienti l'interruzione del trattamento ha dato luogo ad un sollievo dai sintomi. A seguito di una nuova somministrazione dello stesso medicinale o di un altro bifosfonato, un sottogruppo di pazienti è andato incontro ad una ricaduta dei sintomi. Fratture atipiche del femore Sono state riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bifosfonati per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte, possono verificarsi in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a evidenze

di diagnostica per immagini di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bifosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. È stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bifosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale. Durante il trattamento con bifosfonati i pazienti devono essere informati di segnalare qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e qualsiasi paziente che manifesti tali sintomi deve essere valutato per la presenza di un'incompleta frattura del femore. **Compromissione renale** Non si raccomanda l'uso di ADROVANCE in pazienti con compromissione renale quando la clearance della creatinina è minore di 35 ml/min (vedere paragrafo 4.2). **Osso e metabolismo minerale** Devono essere considerate con attenzione cause di osteoporosi diverse dalla carenza di estrogeni e dall'età. L'ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare la terapia con ADROVANCE (vedere paragrafo 4.3). Anche altri disordini del metabolismo minerale (come la carenza di vitamina D e l'ipoparatiroidismo) devono essere trattati adeguatamente prima di iniziare la terapia con questo medicinale. Il contenuto di vitamina D in ADROVANCE non è adatto a correggere la carenza di vitamina D. In pazienti affetti da queste condizioni cliniche deve essere effettuato il monitoraggio dei livelli del calcio sierico e dei sintomi di ipocalcemia nel corso del trattamento con ADROVANCE. A causa dell'effetto positivo dell'alendronato sull'incremento della mineralizzazione dell'osso, possono verificarsi diminuzioni dei livelli sierici del calcio e del fosfato specialmente nei pazienti che assumono glucocorticoidi nei quali l'assorbimento del calcio può essere ridotto. Tali diminuzioni sono usualmente limitate ed asintomatiche. Vi sono state tuttavia rare segnalazioni di ipocalcemia sintomatica, occasionalmente severa e spesso a carico di pazienti con condizioni predisponenti (es: ipoparatiroidismo, deficit di vitamina D e malassorbimento del calcio) (vedere paragrafo 4.8). **Colecalciferolo** La vitamina D3 può aumentare l'entità della ipercalcemia e/o ipercalcemia in caso di somministrazione a pazienti affetti da patologie associate a sovrapproduzione irregolare di calcitriolo (per es. leucemia, linfoma, sarcoidosi). In questi pazienti devono essere monitorati il calcio sierico ed urinario. I pazienti affetti da malassorbimento possono non assorbire adeguatamente la vitamina D3. **Eccipienti** Questo medicinale contiene lattosio e saccarosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di saccarasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione** **Alendronato** È probabile che cibo e bevande (inclusa l'acqua minerale), integratori di calcio, antiacidi e altri medicinali per somministrazione orale, se assunti contemporaneamente all'alendronato, interferiscano con l'assorbimento di quest'ultimo. Di conseguenza, i pazienti devono lasciare trascorrere almeno 30 minuti dall'assunzione dell'alendronato prima dell'assunzione orale di qualsiasi altro medicinale (vedere i paragrafi 4.2 e 5.2). Poiché l'uso dei Farmaci Antiinfiammatori Non Steroidei (FANS) è associato a irritazione gastrointestinale, si deve usare cautela durante il trattamento concomitante con alendronato. **Colecalciferolo** Olestra, gli olii minerali, orlistat, e gli agenti sequestranti della bile (es. colestiramina, colestipolo) possono ostacolare l'assorbimento di vitamina D. Gli anticonvulsivanti, la cimetidina e i tiazidi possono incrementare il catabolismo della vitamina D. Ulteriori integratori di vitamina D possono essere presi in considerazione su base individuale. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** ADROVANCE deve essere utilizzato unicamente nelle donne in post-menopausa e pertanto non deve essere utilizzato durante la gravidanza o l'allattamento. **Gravidanza** I dati relativi all'uso di alendronato in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. L'alendronato ha causato distocia dovuta all'ipocalcemia nei ratti in gravidanza (vedere paragrafo 5.3). In studi sugli animali sono state osservate ipercalcemia e tossicità riproduttiva con alte dosi di vitamina D (vedere paragrafo 5.3). ADROVANCE non deve essere usato durante la gravidanza. **Allattamento** Non è noto se alendronato/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Il colecalciferolo ed alcuni dei suoi metaboliti attivi passano nel latte materno. ADROVANCE non deve essere utilizzato durante l'allattamento. **Fertilità** I bifosfonati sono incorporati nella matrice dell'osso, dalla quale sono gradualmente rilasciati nell'arco di anni. Il quantitativo di bifosfonati incorporati nell'osso dell'adulto, e quindi, il quantitativo disponibile per il rilascio nella circolazione sistemica, è direttamente correlato alla dose e alla durata dell'uso di bifosfonati (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati sul rischio fetale nell'uomo. Tuttavia, vi è un rischio teorico di danno fetale, principalmente scheletrico, se una donna inizia una gravidanza dopo aver completato un ciclo di terapia con bifosfonati. Non è stato studiato l'impatto sul rischio di variabili quali il tempo che intercorre tra la cessazione della terapia con bifosfonati e il concepimento, il tipo di bifosfonato usato, e la via di somministrazione (via endovenosa nei confronti della via orale). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** ADROVANCE non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti possono manifestare alcune reazioni avverse (per esempio offuscamento della vista, capogiro e dolore osseo severo, muscolare o articolare (vedere paragrafo 4.8)) che possono alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** **Riassunto del profilo di sicurezza** Le reazioni avverse riportate più comunemente sono le reazioni avverse del tratto gastrointestinale superiore comprendenti dolore addominale, dispepsia, ulcera esofagea, disfagia, distensione addominale e rigurgito acido (> 1 %). **Tabella delle reazioni avverse** Le seguenti reazioni avverse provengono dagli studi clinici e/o dall'uso di alendronato dopo la sua immissione in commercio.

Con l'associazione di alendronato e colecalciferolo non è stata identificata alcuna ulteriore reazione avversa. Le frequenze sono definite come: molto comune (≥ 1/10), comune (da ≥ 1/100 a < 1/10), non comune (da ≥ 1/1.000 a < 1/100), raro (da ≥ 1/10.000 a < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario	Raro	reazioni di ipersensibilità incluse orticaria e angioedema
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	ipocalcemia sintomatica, spesso in associazione con condizioni predisponenti [§]
Patologie del sistema nervoso	Comune	cefalea, capogiro [¶]
	Non comune	disgeusia [¶]
Patologie dell'occhio	Non comune	infiammazione dell'occhio (uveite, sclerite o episclerite)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	vertigine [¶]
	Molto raro	osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa di classe dei bifosfonati)
Patologie gastrointestinali	Comune	dolore addominale, dispepsia, stipsi, diarrea, flatulenza, ulcera esofagea*, disfagia*, distensione addominale, rigurgito acido
	Non comune	nausea, vomito, gastrite, esofagite*, erosioni esofagee*, melena [†]
	Raro	stenosi esofagea*, ulcerazione orofaringea*, SUP (Sanguinamento, Ulcere, Perforazione) del tratto gastrointestinale superiore [§]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	alopecia [¶] , prurito [¶]
	Non comune	eruzione cutanea, eritema
	Raro	eruzione cutanea con fotosensibilità, reazioni cutanee severe inclusa la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi tossica epidermica [‡]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	dolore muscoloscheletrico (osseo, muscolare o articolare) che talvolta è severo ^{§§}
	Comune	gonfiore delle articolazioni [¶]
	Raro	osteonecrosi della mandibola/mascella ^{‡§} ; fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bifosfonati)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	astenia [¶] , edema periferico [¶]
	Non comune	sintomi transitori come da risposta della fase acuta (mialgia, malessere e raramente febbre), tipicamente associati all'inizio del trattamento [¶]

[§] Vedere paragrafo 4.4. [¶] La frequenza negli studi clinici è stata simile sia nel gruppo trattato con medicinale che in quello trattato con placebo. [‡] Vedere paragrafi 4.2 e 4.4. [†] Questa reazione avversa è stata identificata tramite il monitoraggio post-marketing. La frequenza di "raro" è stata stimata in base a studi clinici rilevanti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio Alendronato Sintomi L'ipocalcemia, l'ipofosfatemia e le reazioni avverse del tratto gastrointestinale superiore, quali disturbi gastrici, pirosi gastrica, esofagite, gastrite o ulcera, possono essere la conseguenza di un sovradosaggio orale. *Gestione* Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento di un sovradosaggio con alendronato. In caso di sovradosaggio con ADROVANCE, somministrare latte o antiacidi che si legano all'alendronato. A causa del rischio di irritazione esofagea, non indurre il vomito e tenere il paziente rigorosamente con il busto eretto. *Colecalciferolo* Non è stata documentata tossicità da vitamina D nel corso della terapia cronica in adulti generalmente sani ad una dose inferiore a 10.000 UI/die. In uno studio clinico su persone adulte sane una dose giornaliera di 4.000 UI di vitamina D3 per un periodo fino a cinque mesi non è stato associato a ipercalcemia o ipercalcemia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per il trattamento delle malattie dell'osso, Bifosfonati, associazioni, Codice ATC: M05BB03 **Meccanismo d'azione Alendronato** Alendronato sodico è un bifosfonato che agisce come inibitore specifico del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti senza effetto diretto sulla formazione dell'osso. Studi preclinici hanno mostrato che l'alendronato si localizza in maniera preferenziale nei siti di riassorbimento attivo. Viene inibita l'attività, ma il reclutamento e l'adesione degli osteoclasti non sono alterati. Il tessuto osseo formatosi durante il trattamento con l'alendronato è qualitativamente normale. *Colecalciferolo (vitamina D₃)* La vitamina D₃ viene prodotta nella cute attraverso la conversione del 7-deidrocolesterolo a vitamina D₃ da parte della luce ultravioletta. In assenza di una adeguata esposizione alla luce solare, la vitamina D₃ è un elemento nutritivo essenziale. La vitamina D₃ viene convertita a 25-idrossivitamina D₃ nel fegato ed immagazzinata per i bisogni dell'organismo. La conversione nel rene ad 1,25-diidrossivitamina D₃ (calcitriolo), la forma attiva dell'ormone che mobilita il calcio, è sottoposta ad attenta regolazione. L'attività principale della 1,25-diidrossivitamina D₃ è quella di aumentare l'assorbimento sia del calcio che del fosfato a livello intestinale e di regolare il calcio sierico, l'escrezione renale del calcio e del fosfato, la formazione dell'osso ed il riassorbimento osseo. La vitamina D₃ è necessaria per la normale formazione dell'osso. L'insufficienza di vitamina D ha luogo quando sia l'esposizione alla luce solare che l'assunzione con la dieta sono inadeguate. L'insufficienza è associata a un bilancio negativo del calcio, perdita ossea, ed aumentato rischio di frattura scheletrica. In casi severi, la carenza dà luogo ad iperparatiroidismo secondario, ipofosfatemia, debolezza muscolare prossimale ed osteomalacia, aumentando così il rischio di cadute e di fratture nelle persone affette da osteoporosi. Gli integratori di vitamina D riducono questi rischi e le loro conseguenze. L'osteoporosi viene definita come valore della densità minerale ossea (DMO) del rachide o dell'anca inferiore di 2,5 deviazioni standard (DS) rispetto al valore medio di una popolazione giovane normale come anamnesi di frattura da fragilità, indipendentemente dalla DMO. **Efficacia e sicurezza clinica Studi su ADROVANCE** L'effetto della dose più bassa di ADROVANCE (alendronato 70 mg/vitamina D₃ 2.800 UI) sui parametri relativi alla vitamina D è stato dimostrato in uno studio multinazionale di 15 settimane che ha arruolato 682 donne in post-menopausa affette da osteoporosi (25-idrossivitamina D sierica al basale: media 56 nmol/l [22,3 ng/ml]; intervallo 22,5-225 nmol/l [9-90 ng/ml]). Le pazienti sono state trattate con la formulazione a minore dosaggio (70 mg/2.800 UI) di ADROVANCE (n=350) o con FOSAMAX (alendronato) 70 mg (n=332) una volta a settimana; sono stati proibiti ulteriori integratori di vitamina D. Dopo 15 settimane di trattamento i livelli medi di 25-idrossivitamina D sierica sono risultati significativamente superiori (26%) nel gruppo ADROVANCE (70 mg/2.800 UI) (56 nmol/l [23 ng/ml]) rispetto al gruppo trattato con alendronato da solo (46 nmol/l [18,2 ng/ml]). La percentuale di pazienti con insufficienza di vitamina D (25-idrossivitamina D sierica < 37,5 nmol/l [$<$ 15 ng/ml]) è stata ridotta in misura significativa del 62,5% con ADROVANCE (70 mg/2.800 UI) vs alendronato da solo (12 % vs 32 %, rispettivamente), fino a tutta la settimana 15. La percentuale di pazienti con deficit di vitamina D (25-idrossivitamina D sierica < 22,5 nmol/l [$<$ 9 ng/ml]) è stata significativamente ridotta del 92 % con ADROVANCE (70 mg/2.800 UI) vs. alendronato da solo (1 % vs 13 %, rispettivamente). *In questo studio, i livelli medi di 25-idrossivitamina D nei pazienti con insufficienza di vitamina D al basale (25-idrossivitamina D, da 22,5 a 37,5 nmol/l [da 9 a < 15 ng/ml]) sono aumentati da 30 nmol/l (12,1 ng/ml) a 40 nmol/l (15,9 ng/ml) alla settimana 15 nel gruppo ADROVANCE (70 mg/2.800 UI) (n=75) e sono diminuiti da 30 nmol/l (12,0 ng/ml) al basale a 26 nmol/l (10,4 ng/ml) alla settimana 15 nel gruppo trattato con alendronato da solo (n=70). Non vi sono state differenze nel contenuto sierico medio di calcio, fosfato, o calcio urinario nelle 24 ore fra gruppi di trattamento. In uno studio di estensione a 24 settimane nel quale sono state arruolate 619 donne in post-menopausa con osteoporosi è stato dimostrato l'effetto della dose più bassa di ADROVANCE (alendronato 70 mg/vitamina D₃ 2.800 UI) più 2.800 UI aggiuntive di vitamina D₃ per un totale di 5.600 UI (corrispondente alla quantità di vitamina D₃ nella dose più alta di ADROVANCE) in monosomministrazione settimanale. Le pazienti nel gruppo vitamina D₃ 2.800 sono state trattate con ADROVANCE (70 mg/2.800 UI) (n=299) e le pazienti nel gruppo vitamina D₃ 5.600 sono state trattate con ADROVANCE (70 mg/2.800 UI) più ulteriori 2.800 UI di vitamina D₃ (n=309) in monosomministrazione settimanale; è stato consentito l'uso di integratori aggiuntivi di vitamina D. Dopo 24 settimane di trattamento, i livelli medi di 25-idrossivitamina D sierica sono risultati significativamente più elevati nel gruppo vitamina D₃ 5.600 (69 nmol/l [27,6 ng/ml]) rispetto al gruppo vitamina D₃ 2.800 (64 nmol/l [25,5 ng/ml]). La percentuale di pazienti con insufficienza di vitamina D è stata di 5,4 % nel gruppo vitamina D₃ 2.800 vs. 3,2 % nel gruppo vitamina D₃ 5.600 per tutta l'estensione a 24 settimane. La percentuale di pazienti con carenza di vitamina D è risultata dello 0,3 % nel gruppo vitamina D₃ 2.800 vs zero nel gruppo vitamina D₃ 5.600. Non ci sono state differenze nei livelli medi del calcio e del fosfato sierico o nel calcio urinario delle 24 ore fra i gruppi di trattamento. La percentuale di pazienti con ipercalcemia alla fine del periodo di estensione di 24 settimane non è risultata statisticamente differente fra i gruppi di trattamento. Studi su alendronato* L'equivalenza terapeutica di alendronato 70 mg in monosomministrazione settimanale (n=519) e alendronato 10 mg/die (n=370) è stata dimostrata in uno studio multicentrico di un anno su donne in post-menopausa con osteoporosi. Gli aumenti medi di DMO dal basale a livello del tratto lombare del rachide ad un anno sono stati del 5,1 % (95 % Intervallo di Confidenza -IC- 4,8, 5,4 %) nel gruppo trattato con 70 mg in monosomministrazione settimanale e del 5,4 % (95 % IC: 5,0, 5,8 %) nel gruppo trattato con 10 mg/die. Gli aumenti medi della DMO sono stati del 2,3 % e del 2,9 % a livello del collo del femore e del 2,9 % e 3,1 % in tutta l'anca, rispettivamente per i gruppi trattati con 70 mg in monosomministrazione settimanale e 10 mg una volta al giorno. I due gruppi di trattamento sono risultati simili anche riguardo agli incrementi di DMO in altri distretti ossei. Gli effetti dell'alendronato sulla massa ossea e sull'incidenza di fratture nelle donne in post-menopausa sono stati esaminati in due studi iniziali sull'efficacia, di disegno identico (n=994) e nel Fracture Intervention Trial (FIT: n=6.459). Negli studi iniziali sull'efficacia, gli aumenti medi della DMO con alendronato 10 mg/die confrontati con il placebo a tre anni sono stati dell'8,8 %, 5,9 % e 7,8 % a livello rispettivamente del rachide, del collo del femore e del trocantere. Anche la DMO dell'organismo in toto è aumentata in maniera significativa. C'è stata una riduzione del 48 % (alendronato 3,2 % vs placebo 6,2 %) nella proporzione di pazienti trattati con alendronato con una o più fratture vertebrali rispetto a quelli trattati con il placebo. Nell'estensione a due anni di questi studi, la DMO ha continuato ad aumentare a livello del rachide e del trocantere e si è mantenuta stabile a livello del collo del femore e dell'organismo in toto. Il FIT è costituito da due studi controllati con placebo su alendronato una volta al giorno (5 mg al giorno per due anni e 10 mg al giorno per uno o due ulteriori anni): • FIT 1: uno studio a tre anni su 2.027 pazienti con almeno una frattura vertebrale (da compressione) al basale. In questo studio, l'assunzione giornaliera di alendronato ha ridotto l'incidenza di \geq 1 nuova frattura vertebrale del 47 % (alendronato 7,9 % vs placebo 15,0 %). È stata inoltre rilevata una riduzione statisticamente significativa nell'incidenza di fratture dell'anca (1,1 % vs 2,2 %, una riduzione del 51 %). • FIT 2: FIT 2: uno studio a quattro anni su 4.432 pazienti con ridotta massa ossea ma senza fratture vertebrali al basale. In questo studio è stata osservata una differenza significativa nell'analisi del sottogruppo di donne osteoporotiche (37 % della popolazione globale dello studio, con osteoporosi secondo la definizione di cui sopra) nell'incidenza di fratture dell'anca (alendronato 1,0 % vs placebo 2,2 %, una riduzione del 56 %) e nell'incidenza di \geq 1 frattura vertebrale (2,9 % vs 5,8 %, una riduzione del 50 %). *Dati di laboratorio* Negli studi clinici, sono state riportate riduzioni asintomatiche, lievi e transitorie del calcio e del fosfato sierici rispettivamente nel 18 % e nel 10 % circa dei pazienti trattati con alendronato 10 mg/die rispetto a 12 % e 3 % circa di quelli trattati con placebo. Tuttavia, le incidenze delle riduzioni del calcio sierico fino a valori < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) e del fosfato sierico fino a valori di \leq 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) rilevate nei due gruppi di trattamento sono risultate simili. **Popolazione pediatrica** L'alendronato sodico è stato studiato in un piccolo numero di pazienti di età inferiore a 18 anni con osteogenesi imperfetta. I risultati non sono sufficienti per supportare l'uso dell'alendronato sodico in pazienti pediatrici con osteogenesi imperfetta. **5.2 Proprietà farmacocinetiche Alendronato Assorbimento** Rispetto ad una dose di riferimento somministrata per via endovenosa, la biodisponibilità orale media dell'alendronato nelle donne è stata dello 0,64 % per dosi da 5 mg a 70 mg, somministrate dopo il digiuno notturno e 2 ore prima di una colazione standardizzata. Allo stesso modo, la biodisponibilità si è ridotta a circa lo 0,46 % e lo 0,39 % quando l'alendronato è stato somministrato un'ora o mezz'ora prima di una colazione standardizzata. Negli studi sull'osteoporosi l'alendronato è risultato efficace quando è stato somministrato almeno 30 minuti prima del primo alimento o bevanda della giornata. L'alendronato contenuto nella compressa di associazione di ADROVANCE (70 mg/2.800 UI) e nella compressa di associazione di ADROVANCE (70 mg/5.600 UI) è bioequivalente a una compressa di alendronato 70 mg. La biodisponibilità è stata trascurabile quando l'alendronato è stato somministrato con o entro le due ore da una colazione standardizzata. La somministrazione concomitante di caffè o succo di arancia con alendronato ne ha ridotto la biodisponibilità di circa il 60 %. In soggetti sani, il prednisone somministrato per via orale (20 mg tre volte al giorno per cinque giorni) non ha prodotto cambiamenti clinicamente rilevanti nella biodisponibilità orale dell'alendronato (un incremento medio dal 20 % al 44 %). *Distribuzione* Studi sul ratto mostrano che in seguito alla somministrazione endovenosa di 1 mg/kg l'alendronato, inizialmente distribuito nei tessuti molli, viene rapidamente ridistribuito a livello osseo o escreto nelle urine. Nell'uomo il volume medio di distribuzione allo stato di equilibrio, esclusivo dell'osso, è almeno di 28 litri. Le concentrazioni plasmatiche dell'alendronato in seguito a dosi orali terapeutiche sono troppo basse per essere rilevate analiticamente (<5 ng/ml). Nell'uomo il legame con le proteine plasmatiche è di circa il 78 %. *Biotrasformazione* Sia nell'uomo che nell'animale non vi è evidenza che l'alendronato venga metabolizzato. *Eliminazione* In seguito a una dose endovenosa singola di alendronato marcato con ¹⁴C, circa il 50 % della radioattività è stato escreto nelle urine entro 72 ore e non è stata riscontrata radioattività, se non minima, nelle feci. Dopo somministrazione endovenosa singola di 10 mg, la clearance renale dell'alendronato è stata 71 ml/min e la clearance sistemica non ha superato i 200 ml/min. Le concentrazioni plasmatiche si sono ridotte di oltre il 95 % entro 6 ore dalla somministrazione endovenosa. È stato stimato che l'emivita terminale nell'uomo superi i dieci anni, riflettendo il rilascio dell'alendronato dallo scheletro. Nel ratto l'escrezione renale di alendronato non avviene mediante sistemi di trasporto acido-base e di conseguenza non si prevede che nell'uomo interferisca a questo livello con l'escrezione di altri medicinali. *Colecalciferolo Assorbimento* In adulti sani (di entrambi i sessi) a seguito della somministrazione di ADROVANCE 70 mg/2.800 UI compresse al mattino a digiuno e due ore prima di un pasto, l'area media sotto la curva concentrazione sierica-tempo (AUC_{0-120 h}) per la vitamina D₃ (non aggiustata per i livelli di vitamina D₃ endogena) è risultata di 296,4 ng·h/ml. La massima concentrazione sierica media (C_{max}) di vitamina D₃ è stata di 5,9 ng/ml, e il tempo mediano richiesto per raggiungere la massima concentrazione sierica (T_{max}) è stato di 12 ore. La biodisponibilità delle 2.800 UI di vitamina D₃ in ADROVANCE è simile alle 2.800 UI di vitamina D₃ somministrata da sola. In adulti sani (di entrambi i sessi), a seguito della somministrazione di ADROVANCE 70 mg/5.600

UI compresse al mattino a digiuno e due ore prima di un pasto, l'area media sotto la curva concentrazione sierica-tempo (AUC0-80 h) per la vitamina D3 (non aggiustata per i livelli di vitamina D3 endogena) è risultata di 490,2 ng·h/ml. La massima concentrazione sierica media (Cmax) di vitamina D3 è stata di 12,2 ng/ml e il tempo mediano richiesto per raggiungere la massima concentrazione sierica (Tmax) è stato di 10,6 ore. La biodisponibilità delle 5.600 UI di vitamina D3 in ADROVANCE è simile alle 5.600 UI di vitamina D3 somministrata da sola. **Distribuzione** Dopo l'assorbimento, la vitamina D3 entra nel circolo ematico veicolata dai chilomicroni. La vitamina D3 viene rapidamente distribuita per lo più nel fegato dove viene metabolizzata a 25-idrossivitamina D3, la principale forma di riserva. Quantità più trascurabili vengono distribuite ai tessuti adiposo e muscolare ed immagazzinate in questi siti come vitamina D3 per un successivo rilascio nella circolazione. La vitamina D3 circolante è legata alla proteina legante la vitamina D. **Biotrasformazione** La vitamina D3 viene rapidamente metabolizzata per idrossilazione nel fegato a 25-idrossivitamina D3, e successivamente metabolizzata nel rene a 1,25-diidrossivitamina D3, che è la forma biologicamente attiva. Un'ulteriore idrossilazione ha luogo prima dell'eliminazione. Una piccola percentuale di vitamina D3 va incontro a glucuronidazione prima di essere eliminata. **Eliminazione** Quando la vitamina D3 radioattiva è stata somministrata a persone sane, l'escrezione urinaria media di radioattività dopo 48 ore è risultata del 2,4 %, e l'escrezione fecale media di radioattività dopo

4 giorni è risultata del 4,9 %. In entrambi i casi, la radioattività escreta è risultata derivare quasi esclusivamente dai metaboliti della molecola originaria. L'emivita media della vitamina D3 sierica dopo una dose orale di ADROVANCE (70 mg/2.800 UI) è di circa 24 ore. **Compromissione renale** Gli studi preclinici mostrano che l'alendronato che non si deposita nell'osso è rapidamente escreto nelle urine. Non è stata rilevata evidenza di saturazione della captazione da parte del tessuto osseo a seguito di somministrazione cronica di dosi endovenose cumulative fino a 35 mg/kg negli animali. Sebbene non siano disponibili informazioni cliniche, è probabile che, come nell'animale, l'eliminazione dell'alendronato per via renale sia ridotta in pazienti con funzionalità renale compromessa. Di conseguenza si potrebbe prevedere un accumulo leggermente superiore di alendronato a livello osseo in pazienti con funzionalità renale compromessa (vedere paragrafo 4.2). **5.3 Dati preclinici di sicurezza** Non sono stati condotti studi non clinici con l'associazione di alendronato e colecalciferolo. **Alendronato** I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Studi condotti sui ratti hanno mostrato che il trattamento con alendronato durante la gravidanza è associato a distocia legata a ipocalcemia nelle madri durante il parto. Negli studi, i ratti ai quali sono state somministrate le dosi più alte hanno mostrato una maggiore incidenza di ossificazione fetale incompleta. Non è nota la rilevanza di tali reperti per l'uomo. **Colecalciferolo** A dosi molto superiori all'intervallo terapeutico, in studi animali è stata osservata tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti Cellulosa microcristallina (E460), Lattosio anidro, Trigliceridi a catena media, Gelatina, Croscarmellosa sodica, Saccarosio, Biossido di silicio colloidale, Magnesio stearato (E572), Butilidrossitoluene (E321), Amido modificato (mais), Silicato di sodio e alluminio (E554) **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di Validità** 18 mesi. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** ADROVANCE 70 mg/2.800 UI compresse Blister in alluminio/alluminio, in confezioni da 2, 4, 6 o 12 compresse. ADROVANCE 70 mg/5.600 UI compresse Blister in alluminio/alluminio, in confezioni da 2, 4 o 12 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento** Nessuna istruzione particolare.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

6. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ADROVANCE 70 mg/2.800 UI compresse

EU/1/06/364/001 - 2 compresse

EU/1/06/364/002 - 4 compresse

EU/1/06/364/003 - 6 compresse

EU/1/06/364/004 - 12 compresse

ADROVANCE 70 mg/5.600 UI compresse

EU/1/06/364/006 - 2 compresse

EU/1/06/364/007 - 4 compresse

EU/1/06/364/008 - 12 compresse

7. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 4 gennaio 2007

Data del rinnovo più recente: 21 novembre 2011

8. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

06 luglio 2018

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Classe A/RR

Nota 79

ADROVANCE 70 mg 2800 UI - 4 compresse € 18,65

ADROVANCE 70 mg 5600 UI - 4 compresse € 17,10

ST 101



Reumaflex

metotrexato 50 mg/ml

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Reumaflex 50 mg/ml soluzione iniettabile, siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 50 mg di metotrexato (come metotrexato isodico).

1 siringa preriempita da 0,15 ml contiene 7,5 mg di metotrexato.

1 siringa preriempita da 0,20 ml contiene 10 mg di metotrexato

1 siringa preriempita da 0,25 ml contiene 12,5 mg di metotrexato.

1 siringa preriempita da 0,30 ml contiene 15 mg di metotrexato.

1 siringa preriempita da 0,35 ml contiene 17,5 mg di metotrexato.

1 siringa preriempita da 0,40 ml contiene 20 mg di metotrexato.

1 siringa preriempita da 0,45 ml contiene 22,5 mg di metotrexato.

1 siringa preriempita da 0,50 ml contiene 25 mg di metotrexato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile, siringa preriempita.

Soluzione limpida di color giallo-marrone.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Reumaflex è indicato per il trattamento di:

- artrite reumatoide attiva in pazienti adulti,
- forme poliartriche di artrite idiopatica giovanile severa in fase attiva, con inadeguata risposta ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS),
- psoriasi grave, recidivante e disabilitante, che non risponde adeguatamente ad altre forme di terapia quali fototerapia, PUVA e retinoidi, e artrite psoriasica grave in pazienti adulti.
- malattia di Crohn da lieve a moderata, da solo o in associazione a corticosteroidi in pazienti adulti refrattari o intolleranti alle tiopurine.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Reumaflex deve essere prescritto solo da medici che conoscono perfettamente le varie caratteristiche del medicinale e del suo meccanismo d'azione. La somministrazione deve essere effettuata di routine da operatori sanitari. In determinati casi, se la situazione clinica lo consente, il medico curante può effettuare la somministrazione per via sottocutanea al paziente stesso. In questi casi, il medico è tenuto a fornire istruzioni dettagliate per la somministrazione. Reumaflex viene somministrato una volta alla settimana.

Il paziente deve essere esplicitamente informato della frequenza di somministrazione pari ad una volta alla settimana. È consigliabile stabilire un giorno fisso della settimana come giorno di iniezione.

L'eliminazione del metotrexato è ridotta in pazienti con un "terzo spazio" di distribuzione (asciti, effusioni pleuriche). Questi pazienti necessitano di un attento monitoraggio della tossicità e richiedono una riduzione del dosaggio o, in alcuni casi, l'interruzione della somministrazione di metotrexato (vedere paragrafi 5.2 e 4.4).

Dosaggio in pazienti adulti affetti da artrite reumatoide

La dose iniziale consigliata è di 7,5 mg di metotrexato una volta alla settimana, somministrato per via sottocutanea, intramuscolare o endovenosa. In funzione della gravità della malattia e della tollerabilità al medicinale dimostrata dal paziente, la dose iniziale può essere aumentata gradatamente di 2,5 mg alla settimana. In generale la dose settimanale di 25 mg non deve essere superata anche se, già dosi superiori a 20 mg/settimana sono associate ad un notevole aumento della tossicità; in particolare, si manifesta soppressione dell'attività del midollo osseo. La risposta al trattamento può avvenire dopo 4 - 8 settimane. Una volta raggiunto il risultato terapeutico desiderato, la dose deve essere ridotta gradatamente fino alla dose minima efficace di mantenimento.

Dosaggio in bambini ed adolescenti sotto i 16 anni di età affetti da forme poliartriche di artrite idiopatica giovanile

La dose raccomandata è di 10 - 15 mg/m² di superficie corporea/una volta a settimana. Nei casi di refrattarietà alla terapia la dose settimanale può essere aumentata fino a 20 mg/m² di superficie corporea/una volta a settimana. In caso di aumento della dose, si consiglia di aumentare la frequenza di monitoraggio. A causa della scarsa disponibilità di dati sulla somministrazione endovenosa in bambini ed adolescenti, la somministrazione parenterale deve essere limitata alle iniezioni sottocutanea e intramuscolare. Pazienti con artrite idiopatica giovanile devono essere sempre affidati a reumatologi specializzati per il trattamento di bambini/adolescenti.

Si sconsiglia l'uso in bambini di età inferiore ai 3 anni a causa della scarsa disponibilità di dati di sicurezza ed efficacia per questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Dosaggio in pazienti affetti da psoriasi vulgaris e artrite psoriasica Si raccomanda di somministrare una dose di prova di 5 - 10 mg per via parenterale una settimana prima della terapia per individuare eventuali reazioni avverse idiosincrasiche. La dose iniziale di metotrexato raccomandata è 7,5 mg una volta alla settimana, somministrata per via sottocutanea, intramuscolare o endovenosa. La dose può essere aumentata gradualmente ma, in genere, non deve mai superare una dose settimanale di 25 mg di metotrexato. Dosi superiori a 20 mg alla settimana possono già essere associate ad un aumento significativo della tossicità, in particolare alla soppressione dell'attività del midollo os-

seo. La risposta al trattamento può avvenire dopo 2 - 6 settimane. Una volta raggiunto il risultato terapeutico desiderato, la dose deve essere ridotta gradualmente fino alla dose minima efficace di mantenimento. La dose dovrebbe essere aumentata secondo necessità ma, in generale, non dovrebbe superare la dose massima settimanale raccomandata, pari a 25 mg. Solo in casi eccezionali, una dose maggiore potrebbe essere clinicamente giustificata, ma non dovrebbe eccedere la dose massima settimanale di 30 mg di metotrexato, poiché la tossicità aumenta notevolmente.

Dosaggio in pazienti con malattia di Crohn:

• Terapia di induzione:

25 mg / settimana somministrato per via sottocutanea, endovenosa o intramuscolare.

La risposta al trattamento può essere prevista dopo circa 8 - 12 settimane.

• Terapia di mantenimento:

15 mg / settimana somministrato per via sottocutanea, endovenosa o intramuscolare.

Non c'è sufficiente esperienza nella popolazione pediatrica per raccomandare Reumaflex 50 mg/ml nel trattamento della malattia di Crohn in questa popolazione.

Pazienti con compromissione renale

Reumaflex deve essere usato con cautela in pazienti con funzionalità renale compromessa. La dose deve essere aggiustata nel modo seguente:

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose
> 50	100 %
20 - 50	50 %
< 20	Reumaflex non deve essere utilizzato

Vedere paragrafo 4.3.

Pazienti con compromissione epatica

Il metotrexato deve essere somministrato con grande cautela, in particolare in pazienti affetti da gravi malattie del fegato, in atto o pregresse, soprattutto se dovute all'alcol. Il metotrexato è controindicato nei casi in cui la bilirubina è superiore a 5 mg/dl (85,5 µmol/l).

Per un elenco completo delle controindicazioni, vedere paragrafo 4.3.

Uso in pazienti anziani

Nei pazienti anziani la dose può essere diminuita in ragione della ridotta funzionalità epatica e renale e delle ridotte riserve di folati associate all'età.

Uso in pazienti con un "terzo spazio" di distribuzione (effusioni pleuriche, asciti)

In pazienti con un "terzo spazio" di distribuzione, il tempo di dimezzamento del metotrexato può aumentare fino a 4 volte, pertanto può essere necessaria una riduzione della dose o, in taluni casi, l'interruzione della somministrazione di metotrexato (vedere paragrafi 5.2 e 4.4).

Durata e modo di somministrazione

Il medicinale è solo monouso.

La soluzione iniettabile di Reumaflex può essere somministrata per via intramuscolare, endovenosa o sottocutanea (in bambini e adolescenti, solo per via sottocutanea o intramuscolare).

La durata complessiva del trattamento è decisa dal medico.

Nota:

Il passaggio dal trattamento orale alla somministrazione per via parenterale, può rendere necessaria una riduzione della dose in considerazione della variabilità della biodisponibilità del metotrexato dopo somministrazione orale.

La supplementazione di acido folico può essere presa in considerazione in accordo con le attuali linee guida.

4.3 Controindicazioni

Reumaflex è controindicato in caso di

- ipersensibilità al metotrexato o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1,
- grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2),
- abuso di alcool,
- grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min., vedere paragrafi 4.2 e 4.4),
- discrasie ematiche preesistenti quali ipoplasia del midollo osseo, leucopenia, trombocitopenia o anemia importante,
- infezioni gravi, acute o croniche quali tubercolosi, HIV o altre sindromi da immunodeficienza,
- ulcere del cavo orale e storia di ulcera gastrointestinale attiva,
- gravidanza, allattamento (vedere paragrafo 4.6),
- vaccinazione concomitante con vaccini vivi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti devono essere chiaramente informati che la terapia deve essere effettuata una volta alla settimana e non tutti i giorni.

I pazienti in terapia devono essere sottoposti ad appropriati controlli in modo da individuare e valutare tempestivamente la comparsa di possibili effetti tossici o reazioni avverse. Il metotrexato deve quindi essere somministrato solo da o sotto la supervisione di medici che abbiano conoscenza ed esperienza nell'uso della terapia con antimetaboliti. A causa delle possibili reazioni tossiche gravi, anche fatali, il paziente deve essere adeguatamente informato dal medico sui possibili rischi e sulle

misure di sicurezza da adottare.

Si sconsiglia l'uso in bambini di età inferiore ai 3 anni a causa della scarsa disponibilità di dati di sicurezza ed efficacia per questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Esami e misure di sicurezza consigliati

Prima di iniziare o ricominciare dopo interruzione la terapia con metotrexato:

Conta ematica completa e differenziale, conta delle piastrine, enzimi epatici, bilirubina, sieralbumina, radiografia del torace ed esami di funzionalità renale. Se clinicamente indicate, escludere la tubercolosi e l'epatite.

Durante la terapia (almeno una volta al mese per i primi sei mesi e in seguito ogni tre mesi):

Aumentare la frequenza del monitoraggio in caso di aumento della dose.

1. Esame della bocca e della gola per individuare eventuali cambiamenti della mucosa.

2. Conta ematica completa e differenziale e conta delle piastrine. La soppressione dell'emopoiesi provocata dal metotrexato può manifestarsi improvvisamente e con dosaggi apparentemente sicuri. Una riduzione drastica della conta dei globuli bianchi o delle piastrine comporta la sospensione immediata del medicinale e l'avvio di un'adeguata terapia di supporto. I pazienti devono essere sollecitati a riferire tutti i segni e i sintomi che fanno sospettare un'infezione. Conta ematica e piastrinica devono essere attentamente monitorati nei pazienti che assumono in concomitanza altri medicinali mielotossici (ad es. leflunomide).

3. Esami della funzionalità epatica: occorre prestare particolare attenzione alla comparsa di tossicità epatica. Il trattamento non deve essere somministrato o deve essere interrotto nel caso in cui si riscontrino, o si sviluppino durante la terapia, delle anomalie negli esami della funzionalità epatica o nella biopsia epatica. Tali anomalie dovrebbero ritornare alla normalità entro due settimane, dopodiché il trattamento può essere ripreso a discrezione del medico. Non vi sono prove a sostegno dell'uso della biopsia epatica per il monitoraggio della tossicità epatica nelle indicazioni reumatologiche. Per i pazienti affetti da psoriasi, la necessità di ricorrere alla biopsia epatica prima e durante la terapia è controversa. Sono necessarie ulteriori ricerche per stabilire se gli esami chimici seriali del fegato o del propeptide del collagene di tipo III siano in grado di segnalare tempestivamente ed efficacemente l'epatotossicità. La valutazione deve essere fatta caso per caso e deve differenziarsi tra pazienti senza fattori di rischio e pazienti con fattori di rischio quali pregresso abuso di alcool, persistente innalzamento degli enzimi epatici, storia di patologie epatiche, storia familiare di patologie epatiche ereditarie, diabete mellito, obesità, storia di esposizione significativa a farmaci o prodotti chimici epatotossici, trattamento prolungato con metotrexato o dosi cumulative di 1,5 g o più. Controllo degli enzimi epatici nel siero: aumenti temporanei delle transaminasi fino a due o tre volte il limite superiore del valore normale sono stati riportati dai pazienti con una frequenza del 13 - 20 %. In caso di aumento costante degli enzimi epatici, occorre prendere in considerazione una riduzione della dose o l'interruzione della terapia. A causa dell'effetto potenzialmente tossico sul fegato, non devono essere assunti altri medicinali epatotossici durante il trattamento con metotrexato a meno che non siano chiaramente necessari e il consumo di alcool deve essere evitato o notevolmente ridotto (vedere paragrafo 4.5). Effettuare un attento monitoraggio degli enzimi epatici in pazienti che assumono in concomitanza altri medicinali epatotossici (ad es. leflunomide). Lo stesso vale per la somministrazione concomitante di medicinali ematotossici (ad es. leflunomide).

4. La funzionalità renale deve essere monitorata mediante esami della funzionalità renale e analisi dell'urina (vedere paragrafi 4.2 e 4.3). Poiché il metotrexato viene eliminato principalmente per via renale, in caso di compromissione renale possono verificarsi aumenti delle concentrazioni nel siero che possono portare a gravi effetti indesiderati. Laddove la funzionalità renale può essere compromessa (ad es. negli anziani), il monitoraggio deve essere più frequente. Un monitoraggio frequente deve essere applicato in particolare nel caso in cui siano somministrati contemporaneamente medicinali in grado di influenzare l'eliminazione del metotrexato e causare danni renali (ad es. medicinali antinfiammatori non steroidei), o che potenzialmente possono portare alla compromissione dell'emopoiesi. Anche la disidratazione può aumentare la tossicità del metotrexato.

5. Valutazione dell'apparato respiratorio: vigilanza sui sintomi di compromissione della funzionalità polmonare e, se necessario, test della funzionalità polmonare. L'interessamento polmonare richiede una diagnosi veloce e l'interruzione del trattamento e l'attenta indagine. Può insorgere una polmonite interstiziale acuta o cronica, spesso associata a eosinofilia ematica, e sono stati registrati alcuni decessi. Una volta esclusa la presenza di infezioni polmonari, la tipica patologia

polmonare indotta da metotrexato nel paziente, sebbene clinicamente variabile, si presenta con febbre, tosse, dispnea, ipossiemia e infiltrati alla radiografia del torace. La compromissione polmonare richiede una diagnosi precoce e l'interruzione della terapia con metotrexato. Questa compromissione può insorgere indipendentemente dai dosaggi utilizzati.

6. A causa del suo effetto sul sistema immunitario, il metotrexato può compromettere la risposta ai risultati delle vaccinazioni e influire sul risultato dei test immunologici. Occorre prestare una particolare attenzione anche in presenza di infezioni croniche inattive (ad es. herpes zoster, tubercolosi, epatite B o C) a causa di un'eventuale attivazione. La vaccinazione con vaccini vivi non deve essere eseguita durante la terapia con metotrexato.

Nei pazienti che ricevono metotrexato a basso dosaggio possono comparire linfomi maligni, e in questo caso la terapia deve essere interrotta. Se il linfoma non mostra segni di regressione spontanea, occorre iniziare una terapia citotossica.

In rari casi la somministrazione concomitante di antagonisti dei folati quali trimetoprim-sulfametossazolo ha indotto una pancitopenia megaloblastica acuta.

La dermatite da radiazioni e le scottature solari possono riapparire durante la terapia con metotrexato (reazione da richiamo). Le lesioni psoriasiche possono esacerbarsi a seguito dell'uso concomitante di radiazioni ultraviolette e metotrexato. L'eliminazione del metotrexato è ridotta in pazienti con un "terzo spazio" di distribuzione (asciti, effusioni pleuriche). Questi pazienti necessitano di un attento monitoraggio della tossicità e richiedono una riduzione del dosaggio o, in alcuni casi, l'interruzione della somministrazione di metotrexato. Le effusioni pleuriche e le asciti devono essere drenate prima di iniziare il trattamento con metotrexato (vedere paragrafo 5.2). La diarrea e la stomatite ulcerosa possono essere effetti tossici e richiedono l'interruzione della terapia, in caso contrario possono verificarsi enteriti emorragiche e decessi per perforazione intestinale. Le preparazioni vitaminiche o altri medicinali che contengono acido folico, acido folinico o derivati, possono ridurre l'efficacia del metotrexato. Per il trattamento della psoriasi, il metotrexato deve essere limitato alla psoriasi grave, recidivante e disabilitante, che non risponde adeguatamente ad altre forme di terapie, ma solo quando la diagnosi è confermata da una biopsia e/o da un consulto dermatologico. Encefalopatia / leucoencefalopatia sono state segnalate in pazienti oncologici in terapia con metotrexato e non possono essere escluse per la terapia con metotrexato in indicazioni non-oncologiche. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, ed è da considerarsi in pratica "privo di sodio".

L'assenza di gravidanza deve essere accertata prima di somministrare Reumaflex. Il metotrexato può causare nella donna embriotossicità, aborto e difetti fetali. Il metotrexato influisce sulla spermatogenesi e sull'ovogenesi durante il periodo di somministrazione e può provocare una riduzione della fertilità. Questi effetti sembrano essere reversibili con l'interruzione della terapia. Durante il trattamento e, almeno, nei sei mesi successivi al termine del trattamento, deve essere praticata un'efficace contraccezione maschile e femminile. Le pazienti in età fertile e i loro partner devono essere opportunamente informati sui possibili rischi e sugli effetti sulla riproduzione (vedere paragrafo 4.6).

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Alcool, medicinali epatotossici, medicinali ematotossici

La probabilità che il metotrexato induca effetti epatotossici è aumentata dal regolare consumo di alcool e dall'assunzione concomitante di altri medicinali epatotossici (vedere paragrafo 4.4). I pazienti che assumono in concomitanza altri medicinali epatotossici (ad es. leflunomide) devono essere monitorati con particolare attenzione. Lo stesso vale per la somministrazione concomitante di medicinali ematotossici (ad es. leflunomide, azatioprina, retinoidi, sulfasalazina). La somministrazione concomitante di metotrexato e leflunomide può aumentare l'incidenza di pancitopenia ed epatotossicità.

Il trattamento combinato con metotrexato e retinoidi quali acitretina o tretinoina aumenta il rischio di epatotossicità.

Antibiotici orali

Gli antibiotici orali quali tetracicline, cloramfenicolo e antibiotici ad ampio spettro non assorbibili, inibendo la flora batterica intestinale o sopprimendo il metabolismo batterico, possono interferire con la circolazione enteroepatica di metotrexato.

Antibiotici

Gli antibiotici quali penicilline, glicopeptidi, sulfonamidi, ciprofloxacina e cefalotina, possono, in casi individuali, ridurre la clearance renale del metotrexato, provocando aumenti delle concentrazioni di metotrexato nel siero con conseguente comparsa di tossicità ematologica e gastrointestinale.

Medicinali con elevato legame con le proteine plasmatiche

Il metotrexato circolante si lega alle proteine plasmatiche e può essere sostituito da altri farmaci che si legano alle proteine quali salicilati, ipoglicemizzanti, diuretici, sulfonamidi, difenildantoina, tetracicline, cloramfenicolo, acido p-aminobenzoico e antinfiammatori acidi, con conseguente potenziale aumento della tossicità quando utilizzati in concomitanza.

Probenecid, acidi organici deboli, pirazoli e agenti antinfiammatori non steroidei

Probenecid, acidi organici deboli quali diuretici dell'ansa e derivati pirazolici (fenilbutazone), possono ridurre l'eliminazione del metotrexato con possibili concentrazioni più elevate nel siero e potenziale aumentata tossicità ematologica. La tossicità può aumentare anche quando vengono combinati insieme metotrexato a basso dosaggio e medicinali antinfiammatori non steroidei o salicilati.

Medicinali con reazioni avverse sul midollo osseo

In caso di trattamento con medicinali che possono essere respon-

sabili di reazioni avverse sul midollo osseo (ad es. sulfonamidi, trimetoprim-sulfametossazolo, cloramfenicolo, pirimetamina), occorre prestare attenzione alla possibilità di grave compromissione dell'emopoiesi.

Medicinali che provocano carenza di folati

La somministrazione concomitante di medicinali che provocano carenza di folati (ad es. sulfonamidi, trimetoprim-sulfametossazolo) può provocare un aumento della tossicità del metotrexato. È quindi consigliata una particolare attenzione alle carenze di acido folico preesistenti.

Prodotti che contengono acido folico o folinico

Le preparazioni vitaminiche o altri prodotti che contengono acido folico, acido folinico o loro derivati, possono ridurre l'efficacia del metotrexato.

Altri medicinali antireumatici

In generale non è prevedibile un aumento degli effetti tossici del metotrexato quando Reumaflex viene somministrato contemporaneamente ad altri medicinali antireumatici (ad es. sali d'oro, penicillamina, idrossiclorochina, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina).

Sulfasalazina

Solo in rari casi individuali osservati in studi clinici, l'inibizione della sintesi dell'acido folico indotta da sulfasalazina somministrata in concomitanza con metotrexato ha provocato un aumento dell'efficacia del metotrexato e conseguentemente un maggior numero di effetti indesiderati.

Mercaptopurina

Il metotrexato aumenta i livelli di mercaptopurina nel plasma. La combinazione di metotrexato e mercaptopurina può quindi richiedere un aggiustamento del dosaggio.

Inibitori di pompa protonica

Una somministrazione concomitante di inibitori di pompa protonica quali omeprazolo o pantoprazolo può portare ad interazioni. La somministrazione concomitante di metotrexato e omeprazolo ha portato ad una ritardata eliminazione del metotrexato per via renale. La combinazione con pantoprazolo ha fatto registrare un caso di inibizione dell'eliminazione per via renale del metabolita 7-idrossi-metotrexato con mialgia e tremore.

Teofilina

Il metotrexato può ridurre la clearance della teofilina; i livelli di teofilina devono essere monitorati se utilizzata in concomitanza con il metotrexato.

Bevande contenenti caffeina o teofilina

Un consumo eccessivo di bevande contenenti caffeina o teofilina (caffè, bibite contenenti caffeina, tè nero) deve essere evitato durante la terapia con metotrexato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Reumaflex è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). In studi sugli animali, il metotrexato ha dimostrato effetti tossici sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). È stato dimostrato che il metotrexato è teratogeno negli esseri umani; sono stati riportati casi di morte fetale e/o anomalie congenite. L'esposizione di un numero limitato di donne in stato di gravidanza (42) ha evidenziato un aumento dell'incidenza (1:14) delle malformazioni (craniche, cardiovascolari e degli arti). Con il metotrexato interrotto prima del concepimento, sono state registrate delle gravidanze normali. Le donne non devono essere in gravidanza durante la terapia con metotrexato. Nel caso si verifichi una gravidanza durante la terapia, occorre consultare il medico sul rischio di reazioni avverse per il bambino associate alla terapia con metotrexato. Di conseguenza, i pazienti in età sessualmente matura (uomini e donne) devono praticare un'efficace contraccezione durante il trattamento con Reumaflex estesa almeno ai sei mesi successivi al termine della terapia (vedere paragrafo 4.4).

Prima di iniziare la terapia nelle donne in età fertile, deve essere esclusa con sicurezza una gravidanza in atto mediante un test di gravidanza.

Allattamento

Il metotrexato viene secreto nel latte materno in concentrazioni tali da costituire un rischio per il neonato e, di conseguenza, l'allattamento al seno deve essere interrotto prima e durante la somministrazione.

Fertilità

Poiché il metotrexato può essere genotossico, si consiglia a tutte le donne che desiderano iniziare una gravidanza di consultare un centro di consulenza genetica possibilmente prima di iniziare la terapia, e agli uomini di informarsi sulle possibilità di conservare lo sperma prima di iniziare la terapia.

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

Durante il trattamento possono manifestarsi sintomi a carico del sistema nervoso centrale quali stanchezza e capogiri; Reumaflex ha un'influenza lieve o moderata sulla capacità di guidare e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più rilevanti sono la soppressione dell'emopoiesi ed i disturbi gastroenterici.

Per classificare gli effetti indesiderati in base alla frequenza sono utilizzati i seguenti titoli:

Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tumori benigni, maligni e non specificate (cisti e polipi compresi).

Molto raro: Sono stati riportati casi singoli di regressione di linfomi dopo l'interruzione del trattamento con metotrexato. In uno studio recente, non è stato possibile stabilire se la terapia con metotrexato aumenti l'incidenza dei linfomi.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: leucopenia, anemia, trombocitopenia.

Non comune: pancitopenia.

Molto raro: agranulocitosi, gravi depressioni del midollo osseo.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: diabete mellito scompensato.

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, stanchezza, sonnolenza.

Non comune: vertigini, confusione, depressione.

Molto raro: compromissione della vista, dolore, astenia muscolare o parestesia agli arti, cambiamenti del gusto (gusto metallico), convulsioni, meningismo, paralisi.

Non nota: leucoencefalopatia

Patologie dell'occhio

Raro: disturbi visivi.

Molto raro: retinopatia.

Patologie cardiache

Raro: pericardite, effusione pericardica, tamponamento pericardico.

Patologie vascolari

Raro: ipotensione, eventi tromboembolici.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: polmonite, alveolite/polmonite interstiziale spesso associata a eosinofilia. I sintomi che indicano una lesione polmonare potenzialmente grave (polmonite interstiziale) sono: tosse secca e non produttiva, respiro corto e febbre.

Raro: fibrosi polmonari, polmonite da *Pneumocystis carinii*, respiro corto e asma bronchiale, effusione pleurica.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: stomatite, dispepsia, nausea, perdita di appetito.

Comune: ulcere orali, diarrea.

Non comune: faringite, enterite, vomito.

Raro: ulcere gastrointestinali.

Molto raro: ematemesi, emorragia, megacolon tossico.

Patologie epatobiliari (vedere paragrafo 4.4)

Molto comune: transaminasi elevate.

Non comune: cirrosi, fibrosi e steatosi epatica, riduzione della albumina serica.

Raro: epatite acuta.

Molto raro: insufficienza epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: esantema, eritema, prurito.

Non comune: fotosensibilizzazione, perdita di capelli, aumento di noduli reumatici, herpes zoster, vasculite, eruzioni erpetiformi della pelle, orticaria.

Raro: maggiore pigmentazione, acne, ecchimosi.

Molto raro: sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), alterazioni della pigmentazione delle unghie, paronichia acuta, foruncolosi, telangiectasia.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comuni: artralgia, mialgia, osteoporosi.

Patologie renali e urinarie

Non comune: infiammazione e ulcera della vescica urinaria, compromissione renale, disturbi della minzione. **Raro:** insufficienza renale, oliguria, anuria, disturbi elettrolitici.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: infiammazione e ulcera della vagina.

Molto raro: perdita della libido, impotenza, ginecomastia, oligospermia, disturbi mestruali, perdite vaginali.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raro: reazioni allergiche, shock anafilattico, vasculite allergica, febbre, congiuntivite, infezione, sepsi, ritardo di cicatrizzazione delle ferite, ipogammaglobulinemia.

Molto raro: danni locali (formazione di ascessi sterili, lipodistrofia) al sito di iniezione in seguito alla somministrazione intramuscolare o sottocutanea.

La comparsa e la gravità degli effetti indesiderati dipendono dal dosaggio e dalla frequenza di somministrazione. Tuttavia, poiché effetti indesiderati gravi possono manifestarsi anche a basso dosaggio, è indispensabile che i pazienti siano monitorati dal medico ad intervalli brevi e regolari.

Quando il metotrexato viene somministrato per via intramuscolare, effetti indesiderati locali (sensazione di bruciore) o lesioni (formazione di ascessi sterili, distruzione del tessuto adiposo) nel sito di iniezione sono manifestazioni comuni. La somministrazione sottocutanea di metotrexato è localmente ben tollerata. Sono state osservate solo lievi reazioni cutanee locali regredite nel corso della terapia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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 l'Agenzia Italiana del Farmaco all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

a) Sintomi di sovradosaggio

La tossicità del metotrexato colpisce principalmente il sistema

emopoietico.

b) Misure di intervento in caso di sovradosaggio

Il folinato di calcio è l'antidoto specifico per neutralizzare gli effetti tossici indesiderati del metotrexato.

Nei casi di sovradosaggio accidentale, una dose di folinato di calcio pari o superiore alla dose tossica di metotrexato deve essere somministrata per via endovenosa o intramuscolare entro un'ora, seguita da ulteriori dosi fino ad ottenere livelli di metotrexato nel siero inferiori a 10-7 mol/l.

Nei casi di sovradosaggio massiccio, possono essere necessari idratazione e alcalinizzazione urinaria per prevenire la precipitazione del metotrexato e/o dei suoi metaboliti nei tubuli renali. Né l'emodialisi né la dialisi peritoneale hanno dato prova di un miglioramento nell'eliminazione del metotrexato. È stata riportata un'efficace eliminazione del metotrexato con un'emodialisi intermittente acuta utilizzando un dializzatore ad alto flusso.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: analoghi dell'acido folico
Codice ATC: L01BA01

Medicinale antireumatico per il trattamento di malattie reumatiche infiammatorie croniche e forme poliartriche di artrite idiopatica giovanile. Agente immunomodulante e anti-infiammatorio per il trattamento della malattia di Crohn.

Meccanismo di azione.

Il metotrexato è un antagonista dell'acido folico appartenente alla classe degli agenti citotossici conosciuti come antimetaboliti. Agisce mediante inibizione competitiva dell'enzima diidrotiofolato reduttasi e quindi inibisce la sintesi del DNA. Tuttavia, non è ancora stato chiarito se l'efficacia del metotrexato nella cura di psoriasi, artrite psoriasica, poliartrite cronica e malattia di Crohn, sia dovuta ad un effetto antinfiammatorio o immunosoppressore e in che misura un aumento della concentrazione di adenosina extracellulare indotto da metotrexato nei siti di infiammazione contribuisca ad ottenere questi effetti.

Le linee guida cliniche internazionali indicano l'uso del metotrexato come trattamento di seconda scelta per pazienti affetti da malattia di Crohn che sono intolleranti o non hanno risposto al trattamento di prima linea con agenti immunomodulanti come azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP).

Gli eventi avversi osservati negli studi condotti con metotrexato per la malattia di Crohn a dosi cumulative non hanno mostrato un profilo di sicurezza del metotrexato diverso da quello già noto. Pertanto, con l'uso del metotrexato per il trattamento della malattia di Crohn devono essere adottate cautele simili a quelle previste per le altre indicazioni del metotrexato nelle malattie reumatiche e non reumatiche (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Somministrato per via orale, il metotrexato è assorbito dal tratto gastrointestinale. In caso di somministrazione di basse dosi (dosaggi tra 7,5 mg/m² e 80 mg/m² di superficie corporea), la biodisponibilità media è di circa 70 %, ma sono possibili numerose variazioni inter- e intra-individuali (25 - 100 %). Le concentrazioni massime nel siero sono raggiunte dopo 1 - 2 ore.

Biotrasformazione

La biodisponibilità di metotrexato somministrato per via sottocutanea, endovenosa e intramuscolare è simile e vicina al 100 %.

Eliminazione

Circa il 50 % di metotrexato è legato alle proteine del siero. Dopo essere stato distribuito nei vari tessuti corporei, alte concentrazioni sotto forma di poliglutammati si trovano soprattutto in fegato, reni e milza in particolare, dove possono rimanere per settimane o mesi. Se somministrato a bassi dosaggi, solo piccole quantità di metotrexato passano nel liquor. L'emivita del prodotto è mediamente di 6 - 7 ore, ma con notevole variabilità (3 - 17 ore). Il tempo di emivita può aumentare fino a 4 volte in pazienti con un "terzo spazio" di distribuzione (effusione pleurica, asciti). Circa il 10 % della dose di metotrexato somministrato è metabolizzato dal fegato. Il metabolita principale è 7-idrossimetotrexato.

L'escrezione avviene principalmente per via renale come metotrexato immutato, attraverso filtrazione glomerulare e secrezione attiva nel tubulo prossimale. Circa il 5 - 20 % di metotrexato e l'1 - 5 % di 7-idrossimetotrexato sono eliminati per via biliare. Il circolo enteroepatico è intenso.

L'eliminazione è notevolmente ritardata in caso di insufficienza renale, mentre non è nota in caso di insufficienza epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi sugli animali dimostrano che il metotrexato compromette la fertilità, è embriotossico, fetotossico e teratogeno. Il metotrexato è mutageno in vivo e in vitro. Poiché non sono stati condotti studi formali di carcinogenesi e gli studi sulla tossicità cronica nei roditori non sono adeguati, il metotrexato è considerato **non classificabile** relativamente alla sua carcinogenicità sugli esseri umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio

Iodossido di sodio per regolazione pH

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In mancanza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25 °C. Conservare le

siringhe preriempite nell'astuccio di cartone esterno per tenerle al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Natura del contenitore:

Siringhe preriempite di vetro incolore (tipo I) di 1 ml di capacità con ago per iniezione fisso. Tappi in gomma clorobutile (tipo I) e aste in polistirene inserite sul tappo per formare lo stantuffo della siringa o

Siringhe preriempite di vetro incolore (tipo I) di 1 ml di capacità con ago per iniezione separato. Tappi in gomma clorobutile (tipo I) e aste in polistirene inserite sul tappo per formare lo stantuffo della siringa.

Confezioni:

Siringhe preriempite contenenti 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml di soluzione, disponibili in confezioni da 1, 4, 6, 12 e 24 siringhe preriempite con ago sottocutaneo fisso e tamponi imbevuti di alcool.

Siringhe preriempite contenenti 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml di soluzione, disponibili in confezioni da 1, 4, 6, 12 e 24 siringhe preriempite con ago sottocutaneo separato e tamponi imbevuti di alcool.

Per l'uso intramuscolare ed endovenoso, deve essere usato un ago adatto a queste vie di somministrazione: l'ago incluso nella confezione è adatto esclusivamente all'uso sottocutaneo.

Tutte le confezioni sono disponibili con tacche di graduazione. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La manipolazione e lo smaltimento devono avvenire come per altre preparazioni citotossiche in conformità alla normativa locale vigente. Il personale sanitario in stato di gravidanza deve astenersi dal manipolare e/o somministrare Reumaflex.

Il metotrexato non deve venire a contatto con la pelle o le mucose. In caso di contaminazione, l'area colpita deve essere immediatamente sciacquata con abbondante acqua.

Solo monouso.

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per l'uso sottocutaneo

I siti di iniezione più appropriati sono:

- parte superiore della coscia,
 - addome, esclusa l'area periombelicale.
1. Pulire l'area che circonda il sito di iniezione scelto (ad es. con l'uso del tampone imbevuto di alcool).
 2. Togliere il cappuccio di protezione in plastica tenendolo diritto.
 3. Formare una plica della cute pizzicando delicatamente l'area del sito di iniezione.
 4. La plica deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione.
 5. Inserire completamente l'ago nella cute con un angolo di 90 gradi.
 6. Spingere lentamente lo stantuffo e iniettare il liquido sottocute. Estrarre la siringa dalla cute mantenendo un'inclinazione dell'ago di 90 gradi.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A. - Via Ragazzi del '99, n. 5 - 40133 Bologna (BO)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- 039153010 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 1 siringa da 0,15 ml con ago sottocutaneo fisso;
- 039153022 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe da 0,15 ml con ago sottocutaneo fisso;
- 039153034 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 6 siringhe da 0,15 ml con ago sottocutaneo fisso;
- 039153046 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 12 siringhe da 0,15 ml con ago sottocutaneo fisso;
- 039153059 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 24 siringhe da 0,15 ml con ago sottocutaneo fisso;
- 039153061 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 1 siringa da 0,15 ml con ago sottocutaneo separato;
- 039153073 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe da 0,15 ml con ago sottocutaneo separato;
- 039153085 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 6 siringhe da 0,15 ml con ago sottocutaneo separato;
- 039153097 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 12 siringhe da 0,15 ml con ago sottocutaneo separato;
- 039153109 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 24 siringhe da 0,15 ml con ago sottocutaneo separato;
- 039153111 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 1 siringa da 0,20 ml con ago sottocutaneo fisso;
- 039153123 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe da 0,20 ml con ago sottocutaneo fisso;
- 039153135 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 6 siringhe da 0,20 ml con ago sottocutaneo fisso;
- 039153147 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 12 siringhe da 0,20 ml con ago sottocutaneo fisso;
- 039153150 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 24 siringhe da 0,20 ml con ago sottocutaneo fisso;
- 039153162 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 1 siringa da 0,20 ml con ago sottocutaneo separato;
- 039153174 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe da 0,20 ml con ago sottocutaneo separato;

- 039153186 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 6 siringhe da 0,20 ml con ago sottocutaneo separato;
- 039153198 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 12 siringhe da 0,20 ml con ago sottocutaneo separato;
- 039153200 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 24 siringhe da 0,20 ml con ago sottocutaneo separato;
- 039153628 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe da 0,25 ml con ago sottocutaneo fisso
- 039153212 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 1 siringa da 0,30 ml con ago sottocutaneo fisso;
- 039153224 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe da 0,30 ml con ago sottocutaneo fisso;
- 039153236 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 6 siringhe da 0,30 ml con ago sottocutaneo fisso;
- 039153248 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 12 siringhe da 0,30 ml con ago sottocutaneo fisso;
- 039153251 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 24 siringhe da 0,30 ml con ago sottocutaneo fisso;
- 039153263 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 1 siringa da 0,30 ml con ago sottocutaneo separato;
- 039153275 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe da 0,30 ml con ago sottocutaneo separato;
- 039153287 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 6 siringhe da 0,30 ml con ago sottocutaneo separato;
- 039153299 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 12 siringhe da 0,30 ml con ago sottocutaneo separato;
- 039153301 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 24 siringhe da 0,30 ml con ago sottocutaneo separato;
- 039153679 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe da 0,35 ml con ago sottocutaneo fisso
- 039153313 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 1 siringa da 0,40 ml con ago sottocutaneo fisso;
- 039153325 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe da 0,40 ml con ago sottocutaneo fisso;
- 039153337 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 6 siringhe da 0,40 ml con ago sottocutaneo fisso;
- 039153349 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 12 siringhe da 0,40 ml con ago sottocutaneo fisso;
- 039153352 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 24 siringhe da 0,40 ml con ago sottocutaneo fisso;
- 039153364 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 1 siringa da 0,40 ml con ago sottocutaneo separato;
- 039153376 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe da 0,40 ml con ago sottocutaneo separato;
- 039153388 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 6 siringhe da 0,40 ml con ago sottocutaneo separato;
- 039153390 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 12 siringhe da 0,40 ml con ago sottocutaneo separato;
- 039153402 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 24 siringhe da 0,40 ml con ago sottocutaneo separato;
- 039153729 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe da 0,45 ml con ago sottocutaneo fisso
- 039153414 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 1 siringa da 0,50 ml con ago sottocutaneo fisso;
- 039153426 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe da 0,50 ml con ago sottocutaneo fisso;
- 039153438 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 6 siringhe da 0,50 ml con ago sottocutaneo fisso;
- 039153440 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 12 siringhe da 0,50 ml con ago sottocutaneo fisso;
- 039153453 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 24 siringhe da 0,50 ml con ago sottocutaneo fisso;
- 039153465 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 1 siringa da 0,50 ml con ago sottocutaneo separato;
- 039153477 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe da 0,50 ml con ago sottocutaneo separato;
- 039153489 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 6 siringhe da 0,50 ml con ago sottocutaneo separato;
- 039153491 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 12 siringhe da 0,50 ml con ago sottocutaneo separato;
- 039153503 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 24 siringhe da 0,50 ml con ago sottocutaneo separato.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29.12.2009

Data dell'ultimo rinnovo: 29.12.2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

7 agosto 2018

50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe preriempite da 0,15 ml con ago sottocutaneo fisso: prezzo €22,79 Classe A
50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe preriempite da 0,20 ml con ago sottocutaneo fisso: prezzo €29,46 Classe A
50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe preriempite da 0,25 ml con ago sottocutaneo fisso: prezzo €34,14 Classe A
50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe preriempite da 0,30 ml con ago sottocutaneo fisso: prezzo €43,02 Classe A
50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe preriempite da 0,35 ml con ago sottocutaneo fisso: prezzo €47,05 Classe A
50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe preriempite da 0,40 ml con ago sottocutaneo fisso: prezzo €56,90 Classe A
50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe preriempite da 0,45 ml con ago sottocutaneo fisso: prezzo €59,68 Classe A
50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe preriempite da 0,50 ml con ago sottocutaneo fisso: prezzo €69,88 Classe A
Medicinale soggetto a prescrizione medica da rinnovare volta per volta. (RNR)

ALFASIGMA 

Nicetile

L-acetilcarnitina

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Nicetile 500 mg compresse gastroresistenti. Nicetile 308 mg/mL polvere per soluzione orale. Nicetile 500 mg polvere per soluzione orale. Nicetile 500 mg/4 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** 500 mg compresse gastroresistenti Una compressa contiene: Principio attivo L-acetilcarnitina HCl mg 590,0 (pari a 500 mg di sale interno) 308 mg/mL polvere per soluzione orale Un flacone da g 12,316 contiene: Principio attivo L-acetilcarnitina HCl g 12,0 (pari a 10,17 g di sale interno). Eccipienti con effetti noti: p-idrossibenzoato di metile (E218), p-idrossibenzoato di propile (E216). Un flacone da g 12,316 contiene: p-idrossibenzoato di metile (E218) mg 3 p-idrossibenzoato di propile (E216) mg 0,7 500 mg polvere per soluzione orale Una bustina contiene: Principio attivo L-acetilcarnitina HCl mg 590 (pari a 500 mg di sale interno) 500 mg/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile Un flaconcino contiene: Principio attivo L-acetilcarnitina mg 500 Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Compresse gastroresistenti, polvere per soluzione orale in flacone, polvere per soluzione orale in bustine, polvere e solvente per soluzione iniettabile. **4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche** Lesioni meccaniche e infiammatorie troncolari e radicolari del nervo periferico. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** 0,5 - 1,5 g al giorno in 2-3 somministrazioni, secondo prescrizione medica. La forma iniettabile può essere somministrata sia per via intramuscolo che endovena. **Preparazione della soluzione** Diluire il contenuto del flacone con acqua di fonte fino alla linea di fede riportata sull'etichetta. La soluzione ricostituita ha un volume di 33 ml e si conserva per 25 giorni in frigorifero. Ogni ml di soluzione contiene 308 mg di L-acetilcarnitina sale interno. Le bustine devono essere sciolte in mezzo bicchiere d'acqua. **4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego** Il farmaco non presenta rischio di assuefazione o dipendenza. La somministrazione di Nicetile per via orale non richiede speciali precauzioni d'uso mentre la somministrazione endovenosa va effettuata lentamente. Sono possibili, in tale forma di somministrazione, arrossamenti con sensazione di calore al volto. Nicetile 308 mg/mL polvere per soluzione orale contiene p-idrossibenzoato di metile e p-idrossibenzoato di propile che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate). **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione** Non sono note interazioni negative con altri farmaci. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** Benché negli studi sull'animale non si sia mai osservato alcun effetto dannoso sul feto, nella donna nel primo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento sarà opportuno somministrare il farmaco nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** NICETILE non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** Gli eventi avversi sono classificati secondo la frequenza: Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Sono stati segnalati sporadici casi di lieve eccitazione che regrediscono prontamente con la diminuzione della posologia. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>. **4.9 Sovradosaggio** Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: agonista della funzione mitocondriale, dei fattori di crescita e riparativi (NGF) con attività antiossidante nei neuroni del Sistema Nervoso Centrale e periferico, codice ATC: N06BX12. La L-acetilcarnitina (γ -trimetil- β -acetil-butirro-betaina) è l'isomero naturale di una sostanza presente in condizioni fisiologiche in diversi organi tra cui il cervello. Essa viene sintetizzata per acetilazione reversibile dalla Carnitina a livello mitocondriale tramite l'enzima Acetil-L-Carnitina Transferasi. La L-acetilcarnitina, strutturalmente simile alla Acetil Colina, svolge un ruolo indispensabile per il corretto metabolismo energetico cellulare e trasmetitoriale a livello del S.N.C. La L-acetilcarnitina, infatti, rappresenta una forma di immagazzinamento di gruppi acetilici che possono essere associati con il Coenzima A necessario ad innescare il ciclo di Krebs, intervenendo quindi sia nel metabolismo degli acidi grassi che dei glucidi. In situazioni di patologia la L-acetilcarnitina si è dimostrata attiva sia come fattore di neuroprotezione per la cellula e i suoi organelli, soprattutto il mitocondrio, sia come fattore trofico per il ripristino della integrità cellulare. In particolare nel sistema nervoso, sia centrale che periferico, in occasione di insulto da ipossia, invecchiamento, tossici (alcolol, MPTP, MAM), resezione o schiacciamento del nervo, diabete da alossana o streptozocina, la L-acetilcarnitina ha dimostrato una attività di neuroprotezione intervenendo sulla cascata di eventi che conducono alla morte cellulare: - formazione di radicali liberi; accumulo di lipidi (da distruzione di membrane) responsabili del patologico incremento del calcio intramitocondriale; - ridotta attività dei complessi respiratori mitocondriali; - ridotta formazione di RNA mitocondriale da ridotta attività della DNA transcriptasi. La L-acetilcarnitina esercita altresì una azione trofica sul sistema nervoso promuovendo il recupero postlesionale attraverso: - una migliore utilizzazione cellulare dello NGF (fattore di accrescimento nervoso); - un incremento della neosintesi di fosfolipidi per la costruzione di membrane; - un incremento della produzione di energia (ATP) senza la quale i meccanismi riparativi non possono aver luogo. Nell'animale l'azione neuroprotettiva e trofica della L-acetilcarnitina si è evidenziata con il mantenimento e/o il recupero della situazione trofica (numero di neuroni) e funzionale: migliori capacità di apprendimento, memoria, locomozione in vari modelli: - invecchiamento; - ipossia; - Parkinson sperimentale; - lesioni del nervo periferico sia su base traumatica che disendocrina (diabete). Nell'uomo studi clinici controllati anche di lunga durata sono stati condotti in varie patologie: - sindromi involutive su base degenerativa - sindromi involutive su base vascolare - neuropatie acute e/o croniche su base disendocrina (diabete). **5.2 Proprietà farmacocinetiche** I livelli ematici nel ratto per somministrazione endovenosa di 333 mg/kg sono massimi a 5 min (5375 μ mol/l) e si riducono nelle sei ore successive alla somministrazione (106 μ mol/l). Per via orale alla dose di 500 mg/kg il picco ematico si raggiunge a 4 ore dalla somministrazione con livelli di 40 μ mol/l che rimangono costanti fino all'8^a ora. La L-acetilcarnitina marcata raggiunge, in gran parte immodificata, numerosi tessuti fra cui quello cerebrale. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. **Tossicità acuta:** nel topo la DL50 per via i.m. è superiore a 3000 mg/kg, per via i.p. è superiore a 3.600 mg/kg, per via e.v. è superiore a 1.600 mg/kg, per os è superiore a 18.000 mg/kg; nel ratto per via i.m. è superiore a 3000 mg/kg, per via i.p. è di 2748 mg/kg, per via e.v. è di 1000 mg/kg, per os è superiore a 10.000 mg/kg. **Tossicità cronica:** mini pigs e conigli trattati per 26 settimane con L-acetilcarnitina per via orale con dosi da 250-500 mg/kg/die e per via i.m. con dosi da 50 mg/kg/die, non hanno dimostrato significative variazioni dell'andamento del peso corporeo, della crisi ematica, della funzionalità epatica, degli esami biochimici del sangue, dell'esame delle urine. L'esame macro-microscopico dei principali organi non ha messo in evidenza alcuna variazione patologica. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** 500 mg compresse gastroresistenti Polivinilpirrolidone, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, cellulosa acetofalato, dietilftalato, dimeticone. 308 mg/mL polvere per soluzione orale p-idrossibenzoato di metile, p-idrossibenzoato di propile, polivinilpirrolidone. 500 mg polvere per soluzione orale Silice colloidale anidra, saccarina sodica, idrossipropilcellulosa, acqua tonica 1x1000, mannitolo. 500 mg/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile Mannitolo. Una fiala solvente contiene: acqua per preparazioni iniettabili. **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** Compresse gastroresistenti, polvere per soluzione orale in bustine e flaconcini di polvere e solvente iniettabili: 2 anni. Polvere per soluzione orale in flacone: 3 anni. Polvere per soluzione orale in flacone: La soluzione ricostituita si conserva per 25 giorni in frigorifero. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Polvere e solvente per soluzione iniettabile: Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Compresse e polvere per soluzione orale in bustine: Non conservare a temperatura superiore ai 25°C Polvere per soluzione orale in flacone: Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** Scatola da 30 compresse gastroresistenti da 500 mg in blister Flacone di polvere per soluzione orale contenente 10,17 g di principio attivo Scatola da 20 bustine di polvere per soluzione orale da 500 mg 5 flaconcini di polvere iniettabile da 500 mg + 5 fiale solvente per uso iniettabile 10 flaconcini di polvere iniettabile da 500 mg + 10 fiale solvente per uso iniettabile È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** Vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione" Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Alfasigma S.p.A. - Via Ragazzi del '99, n. 5 - 40133 Bologna (BO). **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** 5 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile da 500 mg + 5 fiale solvente AIC n. 025369075 10 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile da 500 mg + 10 fiale solvente AIC n. 025369087 30 compresse gastroresistenti da 500 mg AIC n. 025369048 flacone di polvere per soluzione orale contenente 10,17 g di principio attivo - AIC n. 025369063 20 bustine di polvere per soluzione orale da 500 mg - AIC n. 025369051 **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Data della prima autorizzazione: Compresse gastroresistenti e polvere per soluzione orale in bustine: giugno 1984 Polvere per soluzione orale in flacone: gennaio 1986 Polvere e solvente per soluzione iniettabile: marzo 1993 (5 Flaconcini) 14 febbraio 2014 (10 Flaconcini) Data del rinnovo più recente: giugno 2010 **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** Luglio 2018.

Classe C/RR

- Scatola da 30 compresse gastroresistenti da 500 mg in blister € 26,70
- Scatola da 20 bustine di polvere per soluzione orale da 500 mg € 22,00
- 5 flaconcini di polvere iniettabile da 500 mg + 5 fiale solvente per uso iniettabile € 26,50

Tauxib

Etoricoxib

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TAUXIB 30 mg compresse rivestite con film
TAUXIB 60 mg compresse rivestite con film
TAUXIB 90 mg compresse rivestite con film
TAUXIB 120 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetti noti:

Compressa da 30 mg: 1,3 mg di lattosio (come monoidrato)
Compressa da 60 mg: 2,7 mg di lattosio (come monoidrato)
Compressa da 90 mg: 4,0 mg di lattosio (come monoidrato)
Compressa da 120 mg: 5,3 mg di lattosio (come monoidrato)
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film (comprese).

30 mg compresse: compresse biconvesse, a forma di mela, di colore verde blu, con inciso '101' su un lato e "ACX 30" sull'altro.

60 mg compresse: compresse biconvesse, a forma di mela, di colore verde scuro, con inciso '200' su un lato e lisce sull'altro.

90 mg compresse: compresse biconvesse, a forma di mela, di colore bianco, con inciso '202' su un lato e lisce sull'altro.

120 mg compresse: compresse biconvesse, a forma di mela, di colore verde chiaro, con inciso '204' su un lato e lisce sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche TAUXIB 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. TAUXIB 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, 4.4). **4.2 Posologia e modo di somministrazione** **Posologia** 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 monosomministrazione 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 TAUXIB 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. **Popolazioni speciali** **Pazienti 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 compromissione epatica** 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 danno 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** TAUXIB viene somministrato per via orale e può essere assunto con o senza cibo. L'inizio dell'effetto del medicinale può essere anticipato quando TAUXIB 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, edema angioneurotico, orticaria o reazioni di tipo allergico. • Gravidenza 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, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale accertate. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** **Effetti gastrointestinali** In pazienti trattati con etoricoxib si sono verificate complicazioni a carico del tratto gastrointestinale superiore [perforazioni, ulcere o sanguinamenti (SUP)], alcune delle quali ad esito infausto. Si consiglia di agire con cautela nel trattare i pazienti più a rischio di sviluppare complicazioni gastrointestinali con i FANS: anziani, pazienti in terapia con qualsiasi altro FANS od acido acetilsalicilico in concomitanza, o pazienti con una storia di patologie gastrointestinali, quali ulcere e sanguinamenti del tratto gastrointestinale. Quando etoricoxib viene assunto insieme all'acido acetilsalicilico (anche a bassa dose), si osserva un ulteriore aumento del rischio di effetti avversi 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 ad un rischio

di eventi trombotici (specialmente infarto del miocardio IM ed 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 e la risposta alla terapia devono essere rivalutati periodicamente, specialmente nei pazienti con osteoartrite (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 antiplastrinico. Pertanto la terapia antiplastrinica 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 ad una nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia o ad 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* Negli studi clinici, in circa l'1% dei pazienti trattati fino ad 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 ad 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. È 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). TAUXIB compresse contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo farmaco. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** *Interazioni farmacodinamiche Anticoagulanti orali:* nei soggetti stabilizzati in terapia cronica con warfarin, la somministrazione dell'etoricoxib 120 mg/die è stata associata con un incremento di circa il 13% dell'International Normalized Ratio (INR) del tempo di protrombina. Quindi, l'INR del tempo di protrombina dei pazienti in terapia con anticoagulanti orali deve essere attentamente monitorato, in particolare durante i primissimi 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 (All-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 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, con 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 descritte sopra 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 farmaci. *Interazioni farmacocinetiche* L'effetto di etoricoxib sulla farmacocinetica di altri farmaci. *Litio:* i FANS riducono l'escrezione renale del litio e di conseguenza aumentano la concentrazione plasmatica del litio. Se necessario, monitorare attentamente il livello di litio ematico e calibrare 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 PREMARIN™) 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 PREMARIN sono stati inferiori alla metà degli effetti osservati con la somministrazione di PREMARIN 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 PREMARIN non sono state studiate in combinazione con etoricoxib. Tali aumenti nella concentrazione estrogenica devono essere presi in considerazione quando si seleziona la terapia ormonale sostitutiva post-menopausa 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 SUL1E1, ed ha dimostrato la capacità di aumentare le concentrazioni sieriche di etinilestradiolo. Anche se le

conoscenze sugli effetti di diverse sulfotransferasi sono attualmente limitate e le conseguenze cliniche per molti farmaci sono ancora in corso di esame, può essere prudente prestare attenzione nel caso di somministrazione concomitante di etoricoxib con altri farmaci metabolizzati principalmente da sulfotransferasi umane (per es. salbutamolo e minoxidil per os). *Effetti di etoricoxib sui farmaci metabolizzati da isoenzimi del sistema CYP* Sulla base di studi *in vitro*, non si prevede che etoricoxib inibisca i citocromi P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. In uno studio in soggetti sani, la somministrazione giornaliera di etoricoxib 120 mg non ha alterato l'attività epatica del CYP3A4 misurata tramite il breath test con eritromicina. *Effetto di altri farmaci sulla farmacocinetica di etoricoxib* La via metabolica principale di etoricoxib dipende da enzimi del CYP. Il CYP3A4 sembra contribuire al metabolismo di etoricoxib *in vivo*. Studi *in vitro* indicano che anche CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 e CYP2C19 possono catalizzare la via metabolica principale, ma i loro ruoli dal punto di vista quantitativo non sono ancora stati studiati *in vivo*. *Ketoconazolo*: il ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, in monosomministrazione giornaliera di 400 mg per 11 giorni in volontari sani, non ha avuto effetti clinici rilevanti sulla farmacocinetica di una dose singola di etoricoxib da 60 mg (aumento dell'AUC del 43%). *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 sconosciuto. Etoricoxib, come altri medicinali che inibiscono la sintesi delle prostaglandine, può causare inerzia uterina e chiusura prematura del dotto arterioso nel corso dell'ultimo trimestre. Etoricoxib è controindicato in gravidanza (vedere 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. Le donne che assumono etoricoxib non devono allattare (vedere paragrafi 4.3 e 5.3). *Fertilità* L'uso dell'etoricoxib, come quello di altre sostanze farmacologiche note per inibire la COX-2, non è raccomandato nelle donne che intendono avere una gravidanza. **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 9.295 individui, compresi 6.757 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:

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza*
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* ⁶	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, parestesie/ipoestesie, 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 gastroduodenale, ulcera peptica incluse perforazione e sanguinamento gastrointestinale, sindrome del colon irritabile, pancreatite [‡]	Non comune
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 ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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 TAUXIB nell'analisi dei dati di fase III aggregati per dose e indicazione (n=15.470). [§]ipersensibilità include i termini "allergia", "allergia da farmaco", "ipersensibilità da farmaco", "ipersensibilità", "ipersensibilità NOS", "reazione di ipersensibilità", "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, sindrome nefrosica. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** 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 Gruppo farmacoterapeutico: farmaci antiinfiammatori ed antireumatici, non-steroidi, 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, TAUXIB 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 proinfiammatori 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 in alcune funzioni del sistema nervoso centrale (induzione della febbre, percezione del dolore e funzione cognitiva). Può anche svolgere un ruolo nella cicatrizzazione delle ulcere. La COX-2 è stata identificata nei tessuti circostanti le ulcere gastriche nell'uomo ma la sua rilevanza nella cicatrizzazione delle stesse non è stata stabilita. **Efficacia clinica e sicurezza** Efficacia In pazienti con osteoartrite (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 monosomministrazione 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 endpoints primari nel corso del periodo di trattamento di 6 settimane. La dose di 30 mg non è stata studiata nell'osteoartrosi delle mani. 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, sulla infiammazione, sulla rigidità e sulla funzionalità. Il beneficio clinico della terapia con etoricoxib è stato osservato già al secondo giorno di terapia ed è stato mantenuto per l'intero corso del 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). 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 aspirina 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 cardioreni 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 seri 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 seri 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% IC)	Tasso* (95% IC)	Rischio relativo (95% IC)
Eventi avversi cardiovascolari trombotici seri 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; IC = 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 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 cardioreni: 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 seri) 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 seri 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 cardioreni 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 aspirina a bassa dose (circa il 33% dei pazienti) non vi è stato un beneficio 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). È 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. 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 ad 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 nella attività antiplatestrinica 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 una 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 ad 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** **Absorbimento** L'etoricoxib somministrato per via orale viene ben assorbito. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è di circa il 100%. Con la monosomministrazione giornaliera di 120 mg, la concentrazione plasmatica di picco (media geometrica della C_{max} = 3,6 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 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 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. 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. **Distribuzione** L'etoricoxib è legato per circa il 92% alle proteine plasmatiche umane a concentrazioni comprese tra 0,05 e 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Nell'uomo, il volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{dss}) è risultato di circa 120 l. L'etoricoxib attraversa la placenta nel ratto e nel coniglio e la barriera ematoencefalica nel ratto. **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. **Caratteristiche dei pazienti** **Pazienti anziani:** nell'anziano (65 anni di età ed oltre) la farmacocinetica è simile a quella del giovane. **Sesso:** la farmacocinetica dell'etoricoxib è simile negli uomini e nelle donne. **Compromissione 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). **Danno 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). **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. Questi tipi di tumori 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 (esposizione di 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 alla dose 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 *Interno delle compresse:* Calcio fosfato dibasico anidro Croscarmellosa sodica Magnesio stearato Cellulosa microcristallina *Rivestimento delle compresse:* Cera carnauba Lattosio monoidrato Ipromellosa Titanio diossido (E171) Triacetina. Le compresse da 30, 60 e 120 mg contengono anche indigotina lacca (E132) e ferro ossido giallo (E172). **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 3 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Flaconi: tenere il contenitore ermeticamente chiuso per proteggere dall'umidità. Blister: conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** 30 mg Blister in alluminio/alluminio in confezioni da 2, 7, 14, 20, 28, 49, 98 compresse o multi confezioni da 98 (2 confezioni da 49) compresse. 60 mg Blister in alluminio/alluminio in confezioni da 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98, 100 compresse o multi-confezioni da 98 (2 confezioni da 49) compresse. 90 e 120 mg Blister in alluminio/alluminio in confezioni da 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 100 compresse o multi-confezioni da 98 (2 confezioni da 49) compresse. 60, 90 e 120 mg Blister in alluminio/alluminio (monodose) in confezioni da 50 e 100 compresse. Flaconi in HDPE bianchi, rotondi, con chiusura bianca in polipropilene contenenti 30 compresse con due contenitori di essiccante da 1 grammo e 90 compresse con un contenitore di essiccante da 1 grammo. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** Nessuna istruzione particolare. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Via Ragazzi del '99, n. 5 - 40133 Bologna (BO)

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

035890019 - "60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890021 - "60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 5 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890033 - "60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 7 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890045 - "60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890058 - "60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890060 - "60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890072 - "60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890084 - "60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890096 - "60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890464 - "60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890108 - "60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 (2X49) COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890110 - "60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890122 - "60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890134 - "60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890146 - "60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE FLACONE HDPE
035890159 - "90 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890161 - "90 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 5 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890173 - "90 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 7 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890185 - "90 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890197 - "90 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890209 - "90 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890211 - "90 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890223 - "90 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890235 - "90 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890247 - "90 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 (2X49) COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890250 - "90 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890262 - "90 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890274 - "90 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890286 - "90 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE FLACONE HDPE
035890298 - "120 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890300 - "120 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 7 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890312 - "120 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890324 - "120 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890336 - "120 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890348 - "120 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890351 - "120 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890363 - "120 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890375 - "120 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 (2X49) COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890387 - "120 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890399 - "120 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890401 - "120 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890413 - "120 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE FLACONE HDPE
035890425 - "120 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 5 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890437 - "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890449 - "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 7 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035890452 - "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Febbraio 2004/Febbraio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2018

Classe A Nota 66 – Ricetta Ripetibile

20 compresse rivestite con film in blister da 60 mg € 11,51

20 compresse rivestite con film in blister da 90 mg € 13,09

5 compresse rivestite con film in blister da 120 mg € 6,24