

**Arcoxia® (etoricoxib) – tratament de primă
intenție la pacienții cu durere și inflamație**

ARCOXIA™
(etoricoxib, MSD)

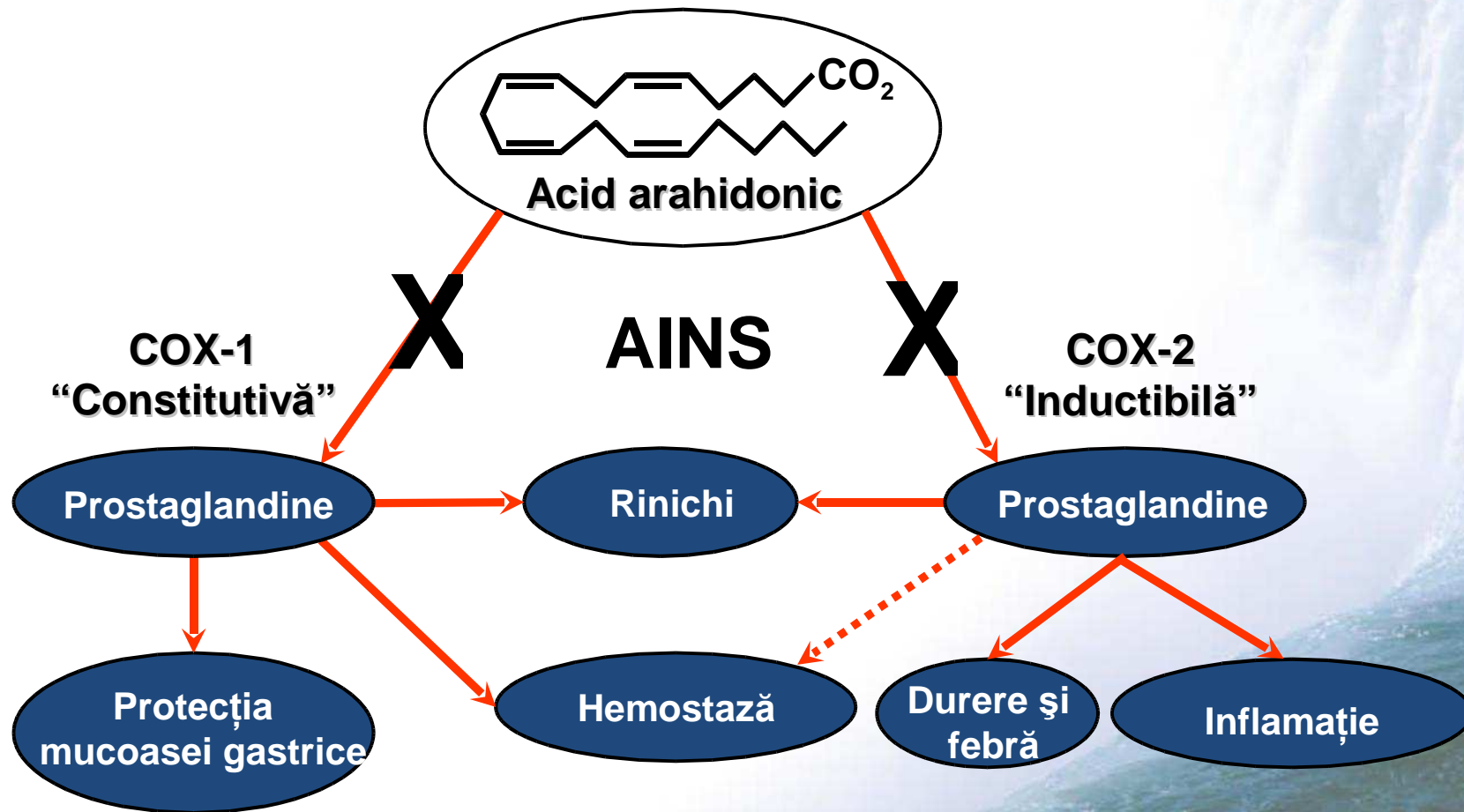
Ce ne dorim de la antiinflamator*?

- Eficacitate
- Siguranță:
 - Cardiovasculară
 - gastrointestinală
 - Rapidă
 - De durată

* Data on file, ISRA Marketing Research pentru MSD Romania

ARCOXIA[™]
(etoricoxib, MSD)

Mecanismul de acțiune al AINS



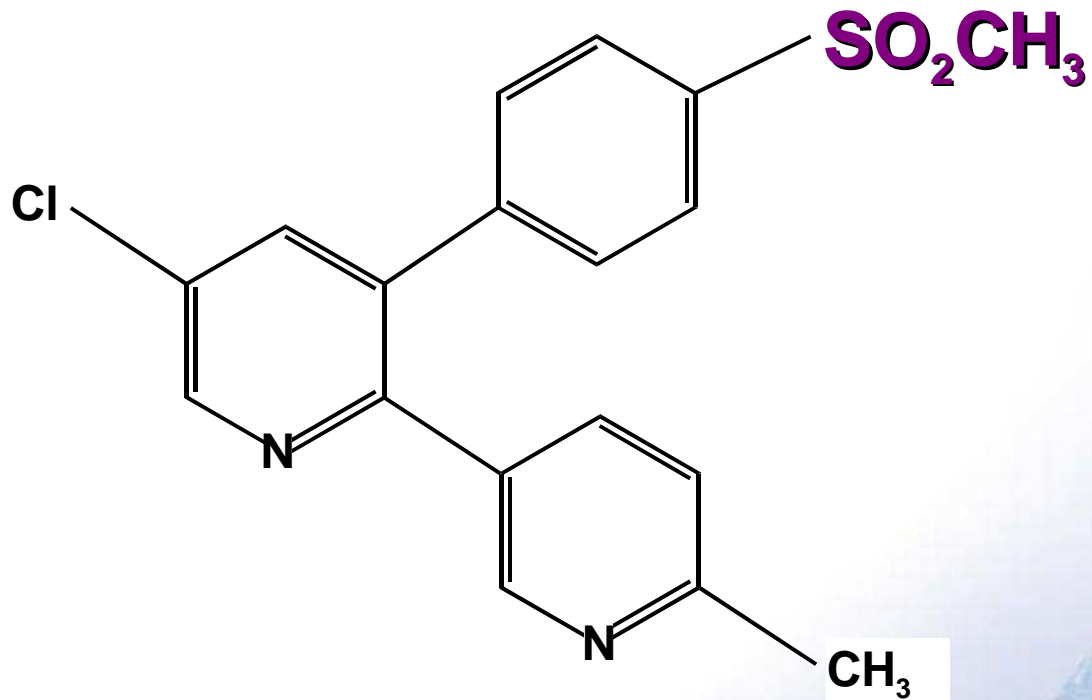
AINS = antiinflamatorii non-steroidiene

Adaptat după Wallace JL. *Am J Med* 1999;107(suppl 6A):11S-17S; Hinz B și colab. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300(2):367-375; Vanegas H și colab. *Prog Neurobiol* 2001;64:327-363; Furst DE. *Am J Med* 1999;107(6A):18S-26S; Vane JR și colab. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:97-120; Fung HG și colab. *Clin Ther* 1999;21:1131-1157.

ARCOXIA™
(etoricoxib, MSD)

Structura chimică unică a Etoricoxib

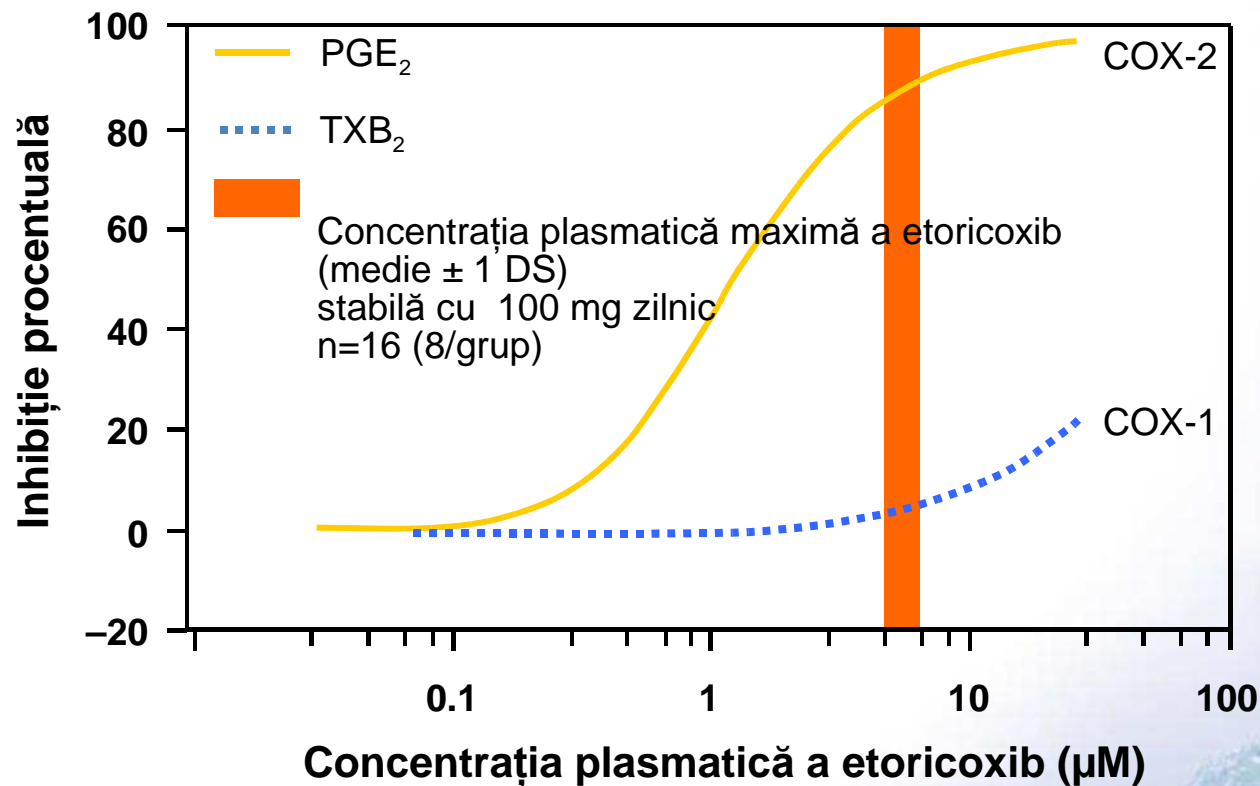
- Metilsulfonă triciclică



Adaptat după Friesen RW și colab. *Bioorg Med Chem Lett* 1998;8:2777–2782; Penning TD și colab. *J Med Chem* 1997;40:1347–1365; Riendeau D și colab. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296:558–566.

ARCOXIA™
(etoricoxib, MSD)

Comparația inhibiției ex vivo a COX-1 și COX-2 de către Etoricoxib vs. concentrația plasmatică



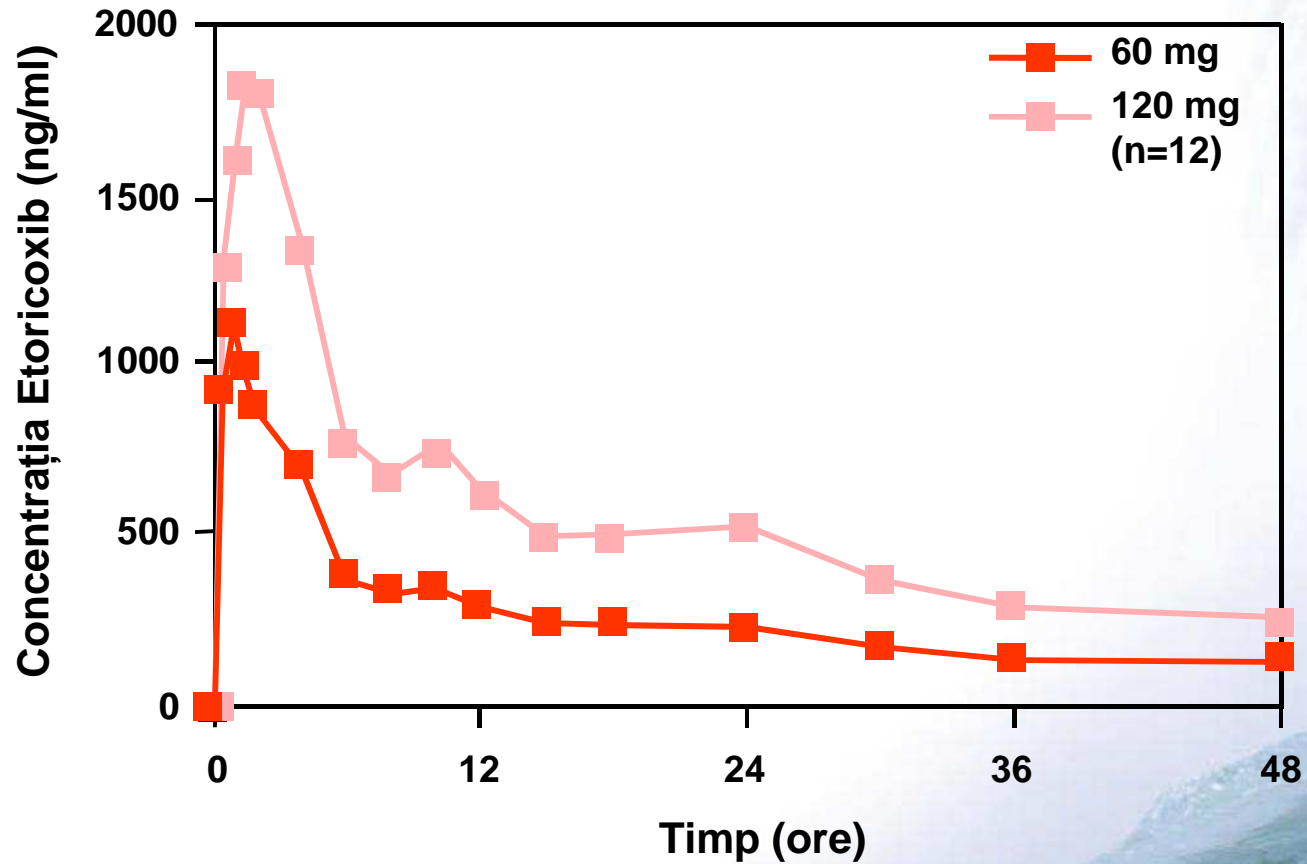
PGE₂ = prostaglandina E₂; TXB₂ = tromboxane B₂

Studiu clinic dublu-orb, randomizat, placebo-controlat, alternativ, două-grupuri, doză unică crescătoare la 16 (opt/grup) bărbați voluntari sănătoși, care a comparat farmacodinamica și farmacocinetica COX-1 și COX-2 și concentrația plasmatică medie la concentrația maximă stabilă de încărcare a etoricoxib.

Adaptat după Riendeau D et al *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296:558–566; Dallob A și colab. *J Clin Pharmacol* 2003;43:573–585.

ARCOXIA™
(etoricoxib, MSD)

Farmacocinetica Etoricoxib : Absorbția și $t_{1/2}$ *



$t_{1/2}$ = timp de înjumătățire

*Doză unică orală la subiecți sănătoși

Adaptat după Agrawal NGB și colab. *J Clin Pharmacol* 2003;43:268–276.

ARCOXIA™
(etoricoxib, MSD)

Farmacologia și farmacocinetica Etoricoxib

- Bine absorbit cu C_{\max} înaltă, obținută rapid T_{\max} (~1 oră), și aproximativ 100% biodisponibilitate
- Farmacocinetică lineară
 - Concentrația plasmatică crește proporțional cu doza, pentru tot intervalul dozelor clinice
 - Metilsulfonă triciclică
- $t_{1/2}$ aproximativ 22 ore
- Administrare unică zilnică

C_{\max} = concentrația maximum plasmatică

Adaptat după Friesen RW *Bioorg Med Chem Lett* 1998;8:2777–2782; Riendeau D și colab. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296:558–566; Agrawal NGB și colab. *J Clin Pharmacol* 2003;43:268–276.

ARCOXIA™
(etoricoxib, MSD)

Etoricoxib: T_{max} și $t_{1/2}$

	T_{max} (ore)	$t_{1/2}$ (ore)
Etoricoxib	1	22
Celecoxib	2–3	8–12
Diclofenac	1–5,25	2
Ibuprofen	0,75–1,5	2
Meloxicam	4–5	20
Naproxen	2–4	12–17
Indometacin	2	4,5
Nimesulide	2–3	2–5

T_{max} = timpul de atingere a concentrației plasmatice maxime

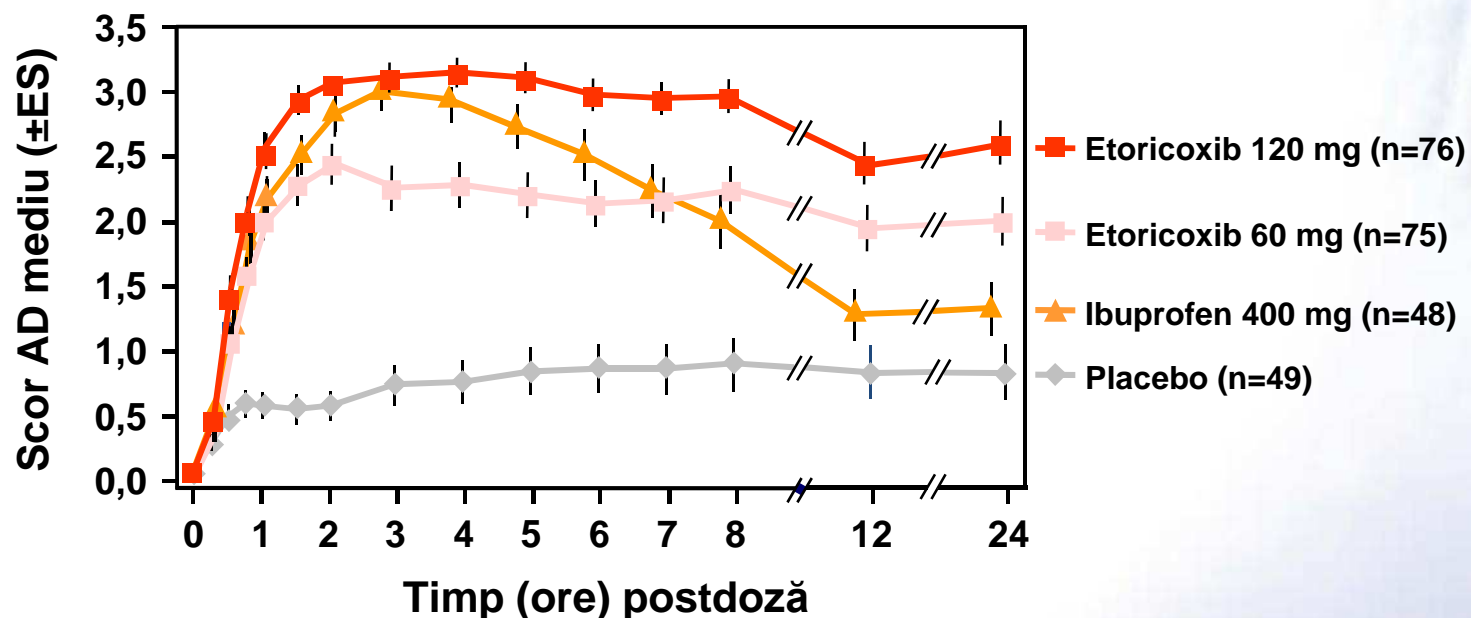
ARCOXIA™
(etoricoxib, MSD)

Etoricoxib: Timp de acțiune

În studii destinate specific evaluării momentului de instalare a acțiunii etoricoxib, instalarea acțiunii a fost observată la doar 24 minute de la administrarea dozei

ARCOXIA™
(etoricoxib, MSD)

Etoricoxib 120 mg acționează în 24-minute **



În studii destinate specific evaluării momentului de instalare a acțiunii etoricoxib, debutul acțiunii a fost observat la doar 24 minute de la administrarea dozei.

În EU, etoricoxib nu are înregistrată indicația de tratament al durerii dentare postchirurgicale.

ES = eroare standard *Ameliorarea durerii (AD) măsurată pe o scală 0- la 4-puncte (0 = absent la 4 = complet);

** timpul mediu de acțiune pentru 50% din pacienți

Studiul a inclus doze de 60, 120, 180 și 240 mg de etoricoxib.

Adaptat după Malmstrom K și colab. *Clin Ther* 2004;26(5):667-679.

ARCOXIA™
(etoricoxib, MSD)

Este etoricoxib mai selectiv decât AINS clasice?

Table 1. COX-1 and COX-2 Selectivity of ARCOXIA and Other NSAIDs

Compound	IC ₅₀ (µM±SE) Concentration of Drug Required to Inhibit COX-1 Activity	COX-2 Activity	COX-2 Selectivity (COX-1 Inhibition: COX-2 Inhibition)
ARCOXIA	116±18	1.1±0.1	106
Rofecoxib	18.8±0.9	0.53±0.02	35
Valdecoxib	26.1±4.3	0.87±0.11	30
Celecoxib	6.7±0.9	0.87±0.18	<u>7.6</u>
Diclofenac	0.15±0.04	0.05±0.01	3.0
Meloxicam	1.4±0.4	0.70±0.28	2.0

SE = standard error

Adapted from Riendeau et al.¹⁸

ARCOXIA[™]
(etoricoxib, MSD)

Este etoricoxib mai sigur GI decât AINS clasice?

Etoricoxib a demonstrat un profil de tolerabilitate GI superior AINS neselective*

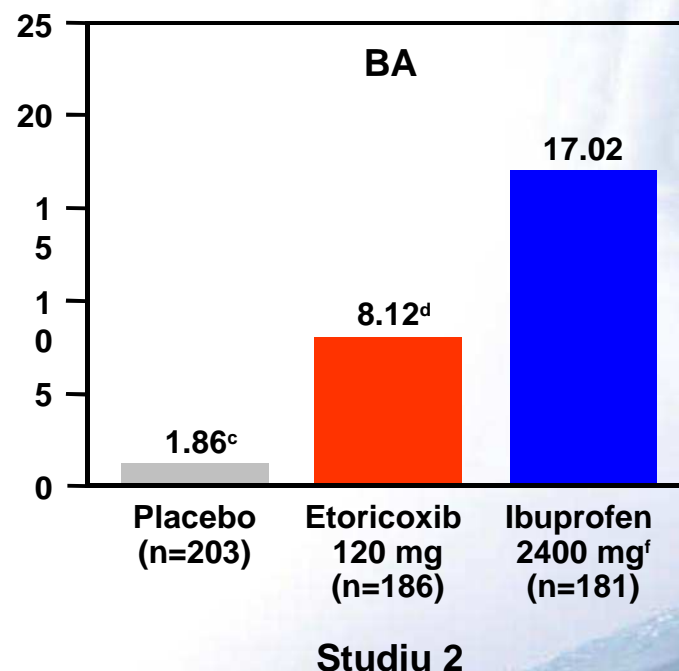
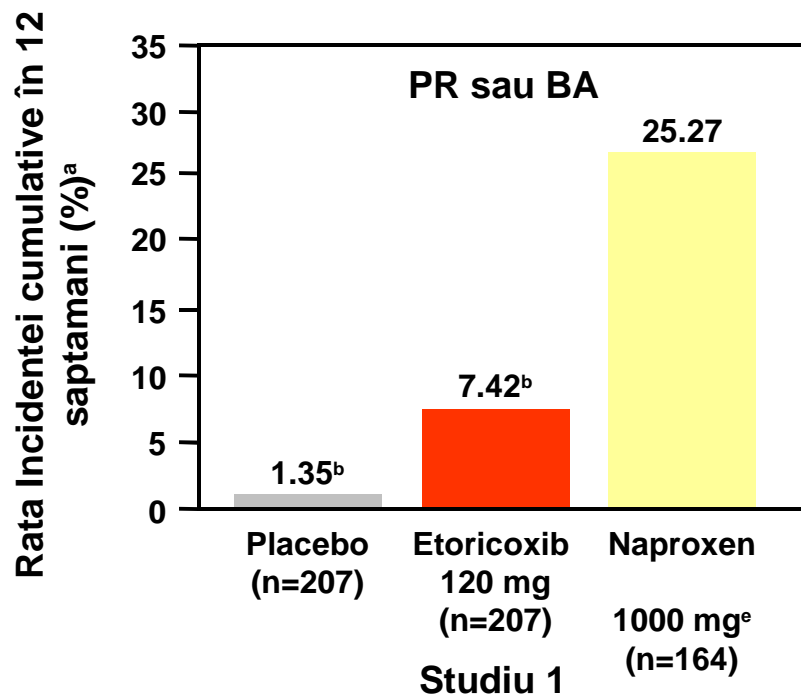
- Scade incidența ulcerelor și eroziunilor gastroduodenal comparativ cu naproxen și ibuprofen
- Scade riscul relativ de PUBs confirmate ($p < 0.001$)
- Scade riscul relativ pentru utilizarea concomitentă de medicație GI și întreruperea tratamentului din cauza simptomelor GI sau efectelor adverse

*Naproxen 1000 mg/zi, ibuprofen 2400 mg/zi, or diclofenac 150 mg/zi

Adaptat după Hunt RH și co *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:201–210; Hunt RH și co *Am J Gastroenterol* 2003;98:1725–1733; Curtis S și co. Poster prezentat la EULAR, 2002; Harper S și co. Poster prezentat la EULAR, 2002.

ARCOXIA[™]
(etoricoxib, MSD)

Etoricoxib vs. Naproxen sau Ibuprofen Studii endoscopice : Ulcere Gastroduodenale



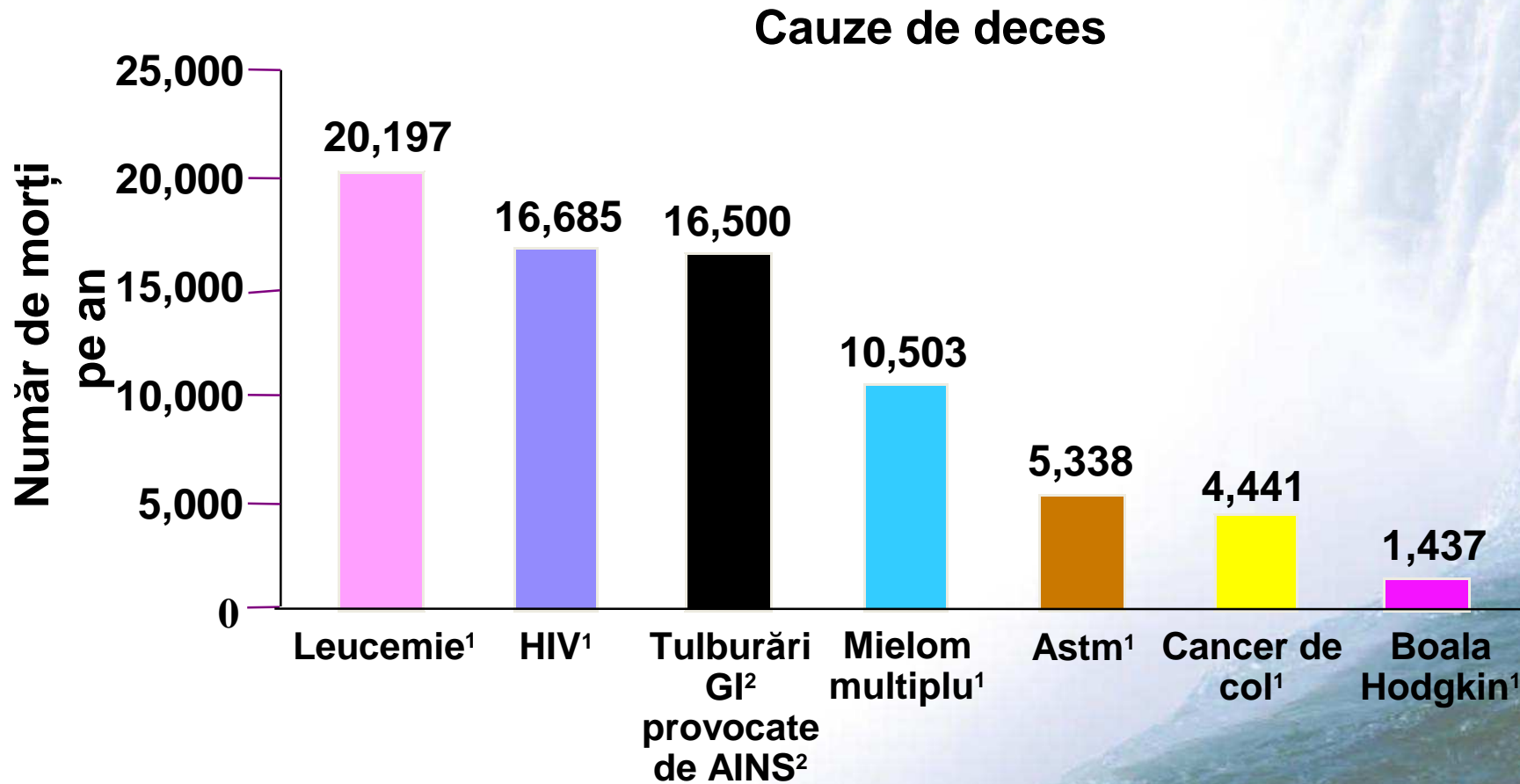
^a Incidenta cumulativă procentuală a ulcerelor gastroduodenale ≥ 3 mm la 12 săptămâni. Incidenta cumulativă procentuală din analiza life-table poate să nu egaleze numărul evenimentelor/ $n \times 100$; ^b $p < 0.001$ pentru etoricoxib și placebo vs. naproxen; ^c $p < 0.001$ pentru placebo vs. ibuprofen; ^d $p = 0.007$ pentru etoricoxib vs. ibuprofen;

^e500 mg de două ori/zi; ^f800 mg de trei ori/zi

Adaptat după Hunt RH și co *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:201–210; Hunt RH și co *Am J Gastroenterol* 2003;98:1725–1733.

ARCOXIA™
(etoricoxib, MSD)

Mortalitatea prin complicații GI induse de AINS* vs. alte boli în Statele Unite ale Americii



*Date din 1997.

1. National Center for Health Statistics, 1998.

2. Singh, Triadafilopoulos. *J Rheumatol.* 1999;26(suppl 56):18-24.

ARCOXIATM
(etoricoxib, MSD)

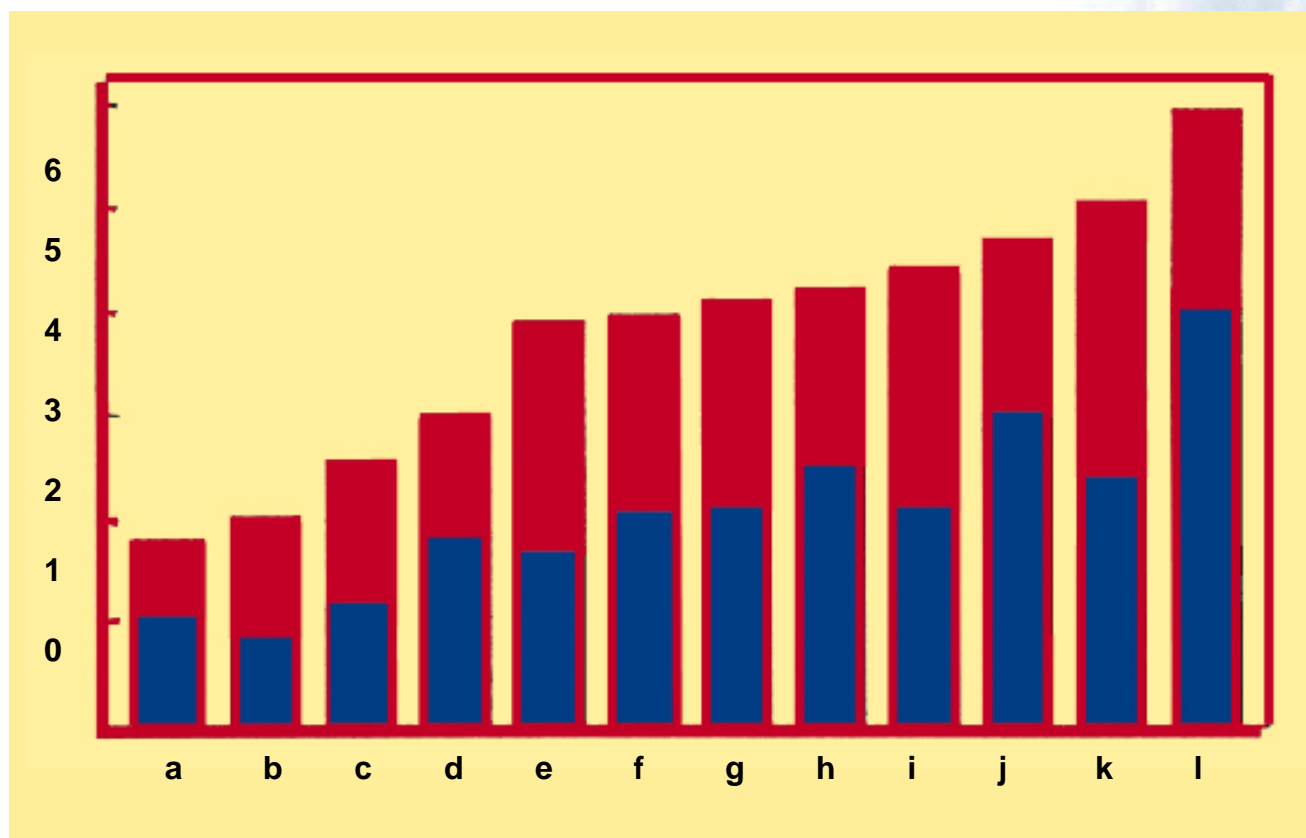
AINS neselective sunt în fruntea listei de farmacovigilență

Risc = toxicitate x frecvența utilizării x riscul individual

Există diferențe sub acest aspect între AINS

Gastrotoxicitatea (■) reprezintă 50-60% din toxicitatea totală (■)

- a. aspirină
- b. salsalat
- c. ibuprofen
- d. naproxen
- e. sulindac
- f. piroxicam
- g. tolmetin
- h. fenoprofen
- i. diclofenac
- j. ketoprofen
- k. indometacina
- l. meclofenamat



Fries J., *Curr. Opin. Rheum.* 1996, 8 (Suppl.): S3-S7

ARCOXIA™
(etoricoxib, MSD)

Reactii adverse GI sunt de:

1-2% la 3 luni de administrare

2-5% la 1 an de administrare (FDA)

În Europa, în fiecare zi sunt spitalizate 1,000 de persoane pentru HDS

În 40% din cazuri, complicația este dată de AINS (400 cazuri)

În fiecare zi 10% dintre pacienții spitalizați pentru această complicație decedează (40 oameni)

Etoricoxib: Metabolism

- Metabolizat extensiv *in vivo*
 - <1% medicament nemetabolizat se elimină prin urină
 - Metaboliții nu contribuie la activitatea terapeutică
- Metabolism dependent de enzimele CYP
 - CYP3A4 joacă un rol major (~60%) în metabolizarea *in vivo*
 - Restul catalizat de multiple enzime CYP (1A2, 2C9, 2C19, și 2D6) *in vitro*
- Nu afectează activitatea CYP3A4 hepatic așa cum a fost demonstrat prin testul cu eritromicină
- Nu inhibă CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A4 *in vitro*

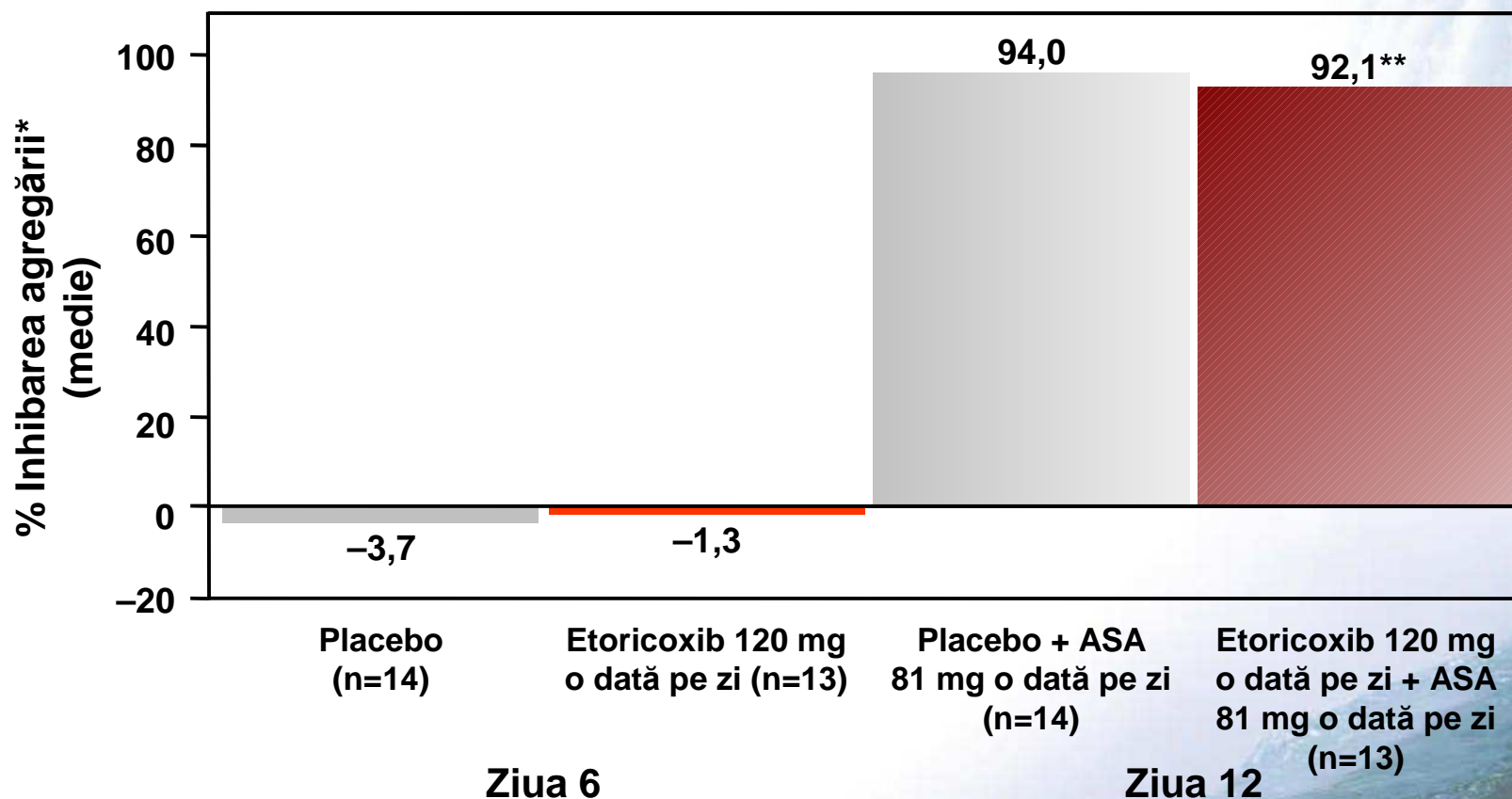
CYP = citocromul P450

Adaptat după Chauret N și colab. *Bioorg Med Chem Lett* 2001;11:1059–1062; Agrawal NGB și colab. *J Clin Pharmacol* 2004;44:1125–1131; Kassahun K și colab. *Drug Metab Dispos* 2001;29:813–820.

ARCOXIA™
(etoricoxib, MSD)

Farmacologia Etoricoxib :

Utilizarea cu doze mici de ASA



ASA = acid acetilsalicilic

* Acid arahidonic 1.6 mM a fost folosit ca agonist; ** diferența medie a fost -2,0% (90% interval de încredere [ÎI] = -4,6%, 0,6%) pentru etoricoxib plus ASA și placebo plus ASA

Studiu dublu-orb, randomizat, placebo-controlat, grupuri paralele de studiu, a evaluat efectele etoricoxib și dozelor mici de ASA asupra agregării plachetare și sintezei de TXB₂. Voluntari sănătoși au primit etoricoxib 120 mg o dată pe zi (n=13) sau placebo (n=14) pentru 12 zile; în zilele 6 la 12, toți participanții au primit ASA 81 mg o dată pe zi.

Adaptat după Dallob A și colab. *J Clin Pharmacol* 2003;43:573-585.

ARCOXIA™
(etoricoxib, MSD)

Concluzii

- Arcoxia este cel mai selectiv inhibitor de COX2
- Efectul Arcoxia este rapid (24 minute) și persistent (24 ore)
- Arcoxia are un profil de siguranță favorabil GI și cardiovascular

ARCOXIA™
(etoricoxib, MSD)