

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ <ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ> , <ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ(ΕΣ) ΜΟΡΦΗ(ΕΣ)>,  
<ΤΙΣ(ΤΗΝ) ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ(Α) ΤΩΝ(ΤΟΥ) ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ(ΟΥ)  
ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ(ΟΣ)>, <ΤΗΝ (ΤΙΣ) ΟΔΟ (ΟΥΣ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ>, <ΤΟΝ  
(ΤΟΥΣ)ΑΙΤΟΥΝΤΑ(ΕΣ)>, <ΤΟΝ (ΤΟΥΣ) ΚΑΤΟΧΟ(ΟΥΣ) ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ  
ΣΤΑ-ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ>**

| <u>Κράτος Μέλος-</u>   | <u>Κάτοχος της Αδειας κυκλοφορίας</u>                                                                | <u>Επινοηθείσα ονομασία</u> | <u>Περιεκτικότητα</u><br><u>α</u> | <u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>         | <u>Οδός χορήγησης</u> |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| Αυστρία                | Merck Sharp & Dohme GmbH<br>Donau - City - Straße 6<br>A-1220 Wien<br>Austria                        | Arcoxia                     | 90 mg                             | Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία | Από στόματος χρήση    |
| Βέλγιο                 | Merck Sharp and Dohme<br>Chaussée de Waterloo 1135<br>B-1180 Brussels<br>Belgium                     | Arcoxia                     | 90 mg                             | Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία | Από στόματος χρήση    |
| Δημοκρατία της Τσεχίας | Merck Sharp & Dohme B.V.<br>Waanderweg 39<br>NL - 2031 BN Haarlem<br>The Netherlands                 | Arcoxia                     | 90 mg                             | Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία | Από στόματος χρήση    |
| Κύπρος                 | Merck Sharp & Dohme BV.<br>Waarderweg 39,<br>NL - 2031 BN Haarlem,<br>The Netherlands                | Arcoxia                     | 90 mg                             | Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία | Από στόματος χρήση    |
| Δανία                  | Merck Sharp & Dohme B.V.<br>Waarderweg 39,<br>NL 2031 BN, Haarlem,<br>Postbox 581<br>The Netherlands | Arcoxia                     | 90 mg                             | Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία | Από στόματος χρήση    |
| Εσθονία                | Merck Sharp & Dohme OÜ<br>Peterburi tee 46<br>11415 Tallinn<br>Estonia                               | Arcoxia                     | 90 mg                             | Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία | Από στόματος χρήση    |

| <b><u>Κράτος Μέλος-</u></b> | <b><u>Κάτοχος της Αδειας κυκλοφορίας</u></b>                                                       | <b><u>Επινοηθείσα ονομασία</u></b> | <b><u>Περιεκτικότητα</u></b><br><b><u>α</u></b> | <b><u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u></b>  | <b><u>Οδός χορήγησης</u></b> |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| Φινλανδία                   | Merck Sharp & Dohme B.V.<br>Waarderweg 39<br>P.O Box 581<br>2031 BN Haarlem<br>The Netherlands     | Arcoxia                            | 90 mg                                           | Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία | Από στόματος χρήση           |
| Γαλλία                      | Merck Sharp Dohme Chibret<br>3 avenue Hoche<br>75114 Paris<br>Cedex 8<br>France                    | Arcoxia                            | 90 mg                                           | Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία | Από στόματος χρήση           |
| Γερμανία                    | MSD Sharp & Dohme GmbH<br>Lindenplatz 1<br>D-85540 Haar                                            | Arcoxia                            | 90 mg                                           | Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία | Από στόματος χρήση           |
| Ελλάδα                      | VIANEX S.A.<br>Tatoiou Street,<br>Nea Erythrea 14671<br>Greece                                     | Arcoxia                            | 90 mg                                           | Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία | Από στόματος χρήση           |
| Ουγγαρία                    | Merck Sharp & Dohme<br>Magyarország Kft.<br>Alkotás utca 50<br>1123 Budapest<br>Hungary            | Arcoxia                            | 90 mg                                           | Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία | Από στόματος χρήση           |
| Ισλανδία                    | Merck Sharp & Dohme -<br>Regulatory Affairs Iceland,<br>Smedeland 8<br>DK-2600 Glostrup<br>Danmark | Arcoxia                            | 90 mg                                           | Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία | Από στόματος χρήση           |

| <u>Κράτος Μέλος-</u> | <u>Κάτοχος της Αδειας κυκλοφορίας</u>                                                                        | <u>Επινοηθείσα ονομασία</u> | <u>Περιεκτικότητα</u><br><u>α</u> | <u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>         | <u>Οδός χορήγησης</u> |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| Ιρλανδία             | Merck Sharp and Dohme Ltd<br>Hertford Road<br>Hoddesdon<br>Hertfordshire EN11 9B4<br>England                 | Arcoxia                     | 90 mg                             | Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία | Από στόματος χρήση    |
| Ιταλία               | Merck Sharp & Dohme S.p.A.<br>Via G. Fabbroni, 6<br>00191 Roma<br>Italy                                      | Arcoxia                     | 90 mg                             | Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία | Από στόματος χρήση    |
| Λετονία              | SIA Merck Sharp & Dohme<br>Latvija,<br>Skanstes 13<br>Riga, LV-1013<br>Latvia                                | Arcoxia                     | 90 mg                             | Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία | Από στόματος χρήση    |
| Λιθουανία            | UAB, Merck Sharp & Dohme“,<br>Lenktoji str. 27/ Kestucio str. 59<br>LT-08124 Vilnius<br>Lithuania            | Arcoxia                     | 90 mg                             | Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία | Από στόματος χρήση    |
| Λουξεμβούργο         | Merck Sharp & Dohme<br>Chaussee de Waterloo 1135<br>B - 1180 Bruxelles<br>Belgium                            | Arcoxia                     | 90 mg                             | Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία | Από στόματος χρήση    |
| Μάλτα                | Merck, Sharp & Dohme Ltd<br>Hertfordshire Road<br>Hoddesdon<br>Hertsfordshire<br>EN11 9BU<br>United Kindgdom | Arcoxia                     | 90 mg                             | Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία | Από στόματος χρήση    |

| <u>Κράτος Μέλος-</u> | <u>Κάτοχος της Αδειας κυκλοφορίας</u>                                                                                          | <u>Επινοηθείσα ονομασία</u> | <u>Περιεκτικότητα</u><br><u>α</u> | <u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>         | <u>Οδός χορήγησης</u> |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| Ολλανδία             | Merck Sharp & Dohme B.V.<br>Waanderweg 39<br>NL- 2031 BN Haarlem<br>Netherlands                                                | Arcoxia                     | 90 mg                             | Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία | Από στόματος χρήση    |
| Νορβηγία             | Merck Sharp & Dohme B.V.<br>Waarderweg 39<br>NL - 2031 BN Haarlem<br>Netherlands                                               | Arcoxia                     | 90 mg                             | Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία | Από στόματος χρήση    |
| Πολωνία              | MSD Polska Sp. z o.o.<br>ul. Chłodna 51<br>00-867 Warsaw<br>Poland                                                             | Arcoxia                     | 90 mg                             | Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία | Από στόματος χρήση    |
| Πορτογαλία           | Merck Sharp & Dohme, Lda.<br>PRT<br>Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama,<br>19 - Porto Salvo<br>Paço d' Arcos<br>Portugal | Arcoxia                     | 90 mg                             | Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία | Από στόματος χρήση    |
| Σλοβακία             | Merck Sharp & Dohme<br>B.V.Waarderweg 39<br>P.O. Box 581<br>2031 BN Haarlem<br>The Netherlands                                 | Arcoxia                     | 90 mg                             | Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία | Από στόματος χρήση    |

| <u>Κράτος Μέλος-</u> | <u>Κάτοχος της Αδειας κυκλοφορίας</u>                                                                   | <u>Επινοηθείσα ονομασία</u> | <u>Περιεκτικότητα</u><br><u>α</u> | <u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>         | <u>Οδός χορήγησης</u> |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| Σλοβενία             | Merck Sharp & Dohme<br>inovativna zdravila d.o.o.<br>Šmartinska 140<br>1000 Ljubljana<br>Slovenia       | Arcoxia                     | 90 mg                             | Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία | Από στόματος χρήση    |
| Ισπανία              | Merck Sharp & Dohme de<br>España, S.A.,<br>Josefa Valcárcel, 38<br>28027 Madrid<br>Spain                | Arcoxia                     | 90 mg                             | Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία | Από στόματος χρήση    |
| Σουηδία              | Merck Sharp & Dohme BV<br>PO Box 581<br>NL-2003 PC Haarlem<br>The Netherlands                           | Arcoxia                     | 90 mg                             | Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία | Από στόματος χρήση    |
| Ηνωμένο Βασίλειο     | Merck Sharpe & Dohme Limited,<br>Hertford Road<br>Hoddesdon<br>Hertfordshire EN11 9BU<br>United Kingdom | Arcoxia                     | 90 mg                             | Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία | Από στόματος χρήση    |

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ  
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ  
ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ, ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

### Εισαγωγή

Η ετορικοξίμπη είναι εκλεκτικός αναστολέας της COX-2 (κυκλοοξυγονάση-2) που ενδείκνυται για τη συμπτωματική ανακούφιση της οστεοαρθρίτιδας (ΟΑ, 30-60mg άπαξ ημερησίως), της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ, 90mg άπαξ ημερησίως) και του άλγους καθώς και των ενδείξεων φλεγμονής που συνδέονται με την οξεία ουρική αρθρίτιδα (120mg άπαξ ημερησίως).

Η ετορικοξίμπη συμπεριλήφθηκε σε προηγούμενες παραπομπές της CHMP σχετικά με την ασφάλεια των εκλεκτικών αναστολέων COX-2 για την οποία εκδόθηκαν πορίσματα το 2004 και το 2005. Αμφότερες οι διαδικασίες παραπομπής αφορούσαν την ασφάλεια των αναστολέων COX-2, συμπεριλαμβανομένης της ετορικοξίμπης, εστιάζοντας κυρίως στη γαστρεντερική και καρδιαγγειακή ασφάλεια. Συνεπεία αυτών, οι πληροφορίες του προϊόντος επικαιροποιήθηκαν έτσι ώστε, για την κατηγορία των εκλεκτικών αναστολέων COX-2, να συμπεριλαμβάνονται προειδοποιήσεις σχετικά με τον κίνδυνο καρδιαγγειακών θρομβωτικών, γαστρεντερικών και σοβαρών δερματικών αντιδράσεων. Παράλληλα με τις προειδοποιήσεις και τις αντενδείξεις της κατηγορίας, οι οποίες υιοθετήθηκαν για όλους τους εκλεκτικούς αναστολείς COX-2, συμπεριλήφθηκε και μία αντένδειξη ειδικά για την ετορικοξίμπη για τους ασθενείς με ανεπαρκή ρύθμιση της υπέρτασης λόγω ύπαρξης στοιχείων για υψηλότερη συχνότητα καρδιακών-νεφρικών περιστατικών σε σχέση με τους άλλους αναστολείς COX-2.

Τον Μάρτιο 2006, οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) του Arcoxia (ετορικοξίμπης) υπέβαλαν αίτηση για επέκταση της εγκεκριμένης ένδειξης ώστε να περιλαμβάνει τη θεραπεία της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (ΑΣ), με συνιστώμενη ημερήσια δόση 90mg. Κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης της διαδικασίας, εκφράστηκαν ανησυχίες σχετικά με τη μακροχρόνια ασφάλεια της χορήγησης 90mg ετορικοξίμπης σε ασθενείς με ΑΣ. Λόγω ανησυχιών για ενδεχόμενο αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο από τη χρήση 90mg ετορικοξίμπης, η Γαλλία έκρινε απαραίτητη την επανεξέταση της σχέσης οφέλους-κινδύνου για το Arcoxia. Ως εκ τούτου, η Γαλλία απέστειλε κοινοποίηση, η οποία παραλήφθηκε από τον EMEA στις 19 Σεπτεμβρίου 2007, ενώ στις 20 Σεπτεμβρίου 2007 κινήθηκε διαδικασία παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 6 παράγραφος 12 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1084/2003 της Επιτροπής.

Η CHMP εξέτασε τα δεδομένα των κλινικών δοκιμών, των μελετών χορήγησης του φαρμάκου και των αυθόρμητων αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών που υποβλήθηκαν από τους κατόχους αδειών κυκλοφορίας. Η CHMP αξιολόγησε τα δεδομένα αποτελεσματικότητας που υποβλήθηκαν για την ΑΣ και τα συλλεχθέντα δεδομένα ασφαλείας σχετικά με την ΑΣ και, επίσης, τον πληθυσμό ρευματοειδούς αρθρίτιδας για τη θεραπεία του οποίου έχει εγκριθεί η ίδια δόση.

Στις 26 Ιουνίου 2008, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα δεδομένα επιβεβαιώνουν το γνωστό σχετικά ανεπιθύμητο προφίλ ασφαλείας της ετορικοξίμπης που σχετίζεται με το νεφραγγειακό σύστημα (υπέρταση, οίδημα και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια) και παρατηρήθηκε παρεμφερής καρδιαγγειακός θρομβωτικός κίνδυνος με αυτόν της δικλοφαινάκης και, σε κάποιο βαθμό, παρατηρήθηκε πλεονέκτημα ασφαλείας για την άνω γαστρεντερική οδό σε σύγκριση με τη ναπροξένη και τη δικλοφαινάκη (χωρίς ιδιαίτερο πλεονέκτημα ασφαλείας για την κάτω γαστρεντερική οδό). Υπάρχουν ελάχιστα άμεσα συγκριτικά δεδομένα ασφαλείας για μεμονωμένα ΜΣΑΦ πέραν της δικλοφαινάκης και της ναπροξένης και, ως εκ τούτου, καθίσταται δύσκολος ο καθορισμός των κινδύνων για την ετορικοξίμπη σε σύγκριση με την ιβουπροφαίνη, την κετοπροφαίνη ή άλλα λιγότερο συχνά χρησιμοποιούμενα ΜΣΑΦ.

Τα δεδομένα χορήγησης φαρμάκων κατέδειξαν ότι κάποιοι ασθενείς με υπέρταση έχουν ξεκινήσει θεραπεία με ετορικοξίμπη. Ως εκ τούτου, η CHMP εισηγείται την ενίσχυση των αντενδείξεων σε υπερτασικούς ασθενείς και προειδοποιεί τους συνταγογράφους ότι η αρτηριακή πίεση χρήζει ελέγχου, ειδικότερα το διάστημα των 2 πρώτων εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Οι επαγγελματίες στον τομέα της υγείας επρόκειτο να ενημερωθούν για τα εν λόγω μέτρα με επιστολή κοινοποίησης.



Τα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες κατέδειξαν κλινικά σημαντική θεραπευτική δράση για τη δόση των 90mg ετορικοξίμπης άπαξ ημερησίως για την ένδειξη ΑΣ. Ωστόσο, υπάρχουν κάποια δεδομένα που καταδεικνύουν ότι μικρότερες δόσεις ενδέχεται να έχουν την ίδια δράση. Ως εκ τούτου, η CHMP εισηγείται τη διεξαγωγή μελετών εξεύρεσης της κατάλληλης δοσολογίας με σκοπό να εξαχθεί συμπέρασμα σχετικά με το εάν η θεραπεία με 60mg άπαξ ημερησίως θα ήταν επαρκής για ορισμένους ασθενείς.

Με βάση την επανεξέταση των διαθέσιμων δεδομένων, η CHMP κρίνει ότι τα οφέλη της ετορικοξίμπης υπερτερούν των κινδύνων για τη θεραπεία της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας.

## ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή για το Arcoxia και τις συναφείς ονομασίες, με βάση το άρθρο 6 παράγραφος 12 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1084/2003 της Επιτροπής.

Εκτιμώντας ότι:

- Λαμβανομένων υπόψη των διαθέσιμων δεδομένων, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για τη δόση των 90mg Arcoxia (ετορικοξίμπης) για την ένδειξη της ΑΣ είναι θετική. Ωστόσο, στα τμήματα «αντενδείξεις» και «προειδοποιήσεις» της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης σχετικά με την καρδιονεφρική ασφάλεια προστέθηκαν τροποποιήσεις.

Η CHMP εισηγήθηκε την έγκριση της τροποποίησης των αδειών κυκλοφορίας, των οποίων οι περιλήψεις χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης, παρατίθενται στο παράρτημα III και στους όρους χορήγησης που παρατίθενται στο παράρτημα IV.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

< ARCOXIA (βλέπε Παράρτημα Ι)> 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
< ARCOXIA (βλέπε Παράρτημα Ι) > 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
< ARCOXIA (βλέπε Παράρτημα Ι) > 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
< ARCOXIA (βλέπε Παράρτημα Ι) > 120 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

[βλέπε Παράρτημα Ι- Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30, 60, 90 ή 120 mg ετορικοξίμης.

Εκδοχο:

30 mg : λακτόζη 1.4 mg

60 mg : λακτόζη 2.8 mg

90 mg : λακτόζη 4.2 mg

30 mg : λακτόζη 5.6 mg

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Δισκία 30 mg: Χρώματος μπλέ-πράσινου, σε σχήμα μήλου, αμφίκυρτα δισκία, <με σημειωμένο στη μία πλευρά το “ 101” και το “ ACX 30” στην άλλη>.

Δισκία 60 mg: Χρώματος σκούρου πράσινου, σε σχήμα μήλου, αμφίκυρτα δισκία, <με σημειωμένο στη μία πλευρά το “ 200” και “ ARCOXIA 60” στην άλλη>.

Δισκία 90 mg: Χρώματος λευκού, σε σχήμα μήλου, αμφίκυρτα δισκία, <με σημειωμένο στη μία πλευρά το “ 202 ” και “ ARCOXIA 90” στην άλλη>.

Δισκία 120 mg: Χρώματος ανοιχτού πράσινου, σε σχήμα μήλου, αμφίκυρτα δισκία, <με σημειωμένο στη μία πλευρά το “ 204” και “ ARCOXIA 120” στην άλλη>.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Για την ανακούφιση από τα συμπτώματα της οστεοαρθρίτιδας (ΟΑ), της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ), της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, και του άλγους και των σημείων της φλεγμονής που σχετίζονται με την οξεία ουρική αρθρίτιδα.

Η απόφαση για να συνταγογραφηθεί ένας εκλεκτικός COX-2 αναστολέας θα πρέπει να βασίζεται στην εκτίμηση των συνολικών ατομικών κινδύνων του ασθενούς (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4.).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το < ARCOXIA > χορηγείται από το στόμα. και μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Η έναρξη της δράσης του φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να επιτευχθεί ταχύτερα όταν το < ARCOXIA >

χορηγείται χωρίς τροφή. Το γεγονός αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν απαιτείται ταχεία ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Επειδή οι κίνδυνοι για το καρδιαγγειακό σύστημα με την ετορικοξίμη μπορεί να αυξηθούν με τη δόση και τη διάρκεια της έκθεσης, πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική ημερήσια δόση για τη μικρότερη δυνατή διάρκεια θεραπείας. Η ανάγκη του ασθενούς για συμπτωματική ανακούφιση και η απόκριση στη θεραπεία, πρέπει να επανεκτιμάται περιοδικά, ιδιαίτερα σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4., 4.8 και 5.1).

#### *Οστεοαρθρίτιδα*

Η συνιστώμενη δόση είναι 30 mg άπαξ ημερησίως. Σε ορισμένους ασθενείς με ανεπαρκή ανακούφιση από τα συμπτώματα, μία αυξημένη δόση των 60 mg μία φορά ημερησίως μπορεί να αυξήσει την αποτελεσματικότητα. Εάν δεν υπάρξει αύξηση του θεραπευτικού οφέλους, πρέπει να ληφθούν υπόψιν άλλες εναλλακτικές θεραπείες

#### *Ρευματοειδής αρθρίτιδα*

Η συνιστώμενη δόση είναι 90 mg άπαξ ημερησίως.

#### *Οξεία ουρική αρθρίτιδα*

Η συνιστώμενη δόση είναι 120 mg άπαξ ημερησίως. Η ετορικοξίμη 120 mg πρέπει να χορηγείται μόνο για την περίοδο της οξείας φάσης των συμπτωμάτων. Στις κλινικές μελέτες για την οξεία ουρική αρθρίτιδα, η ετορικοξίμη χορηγήθηκε για 8 ημέρες.

#### *Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα*

Η συνιστώμενη δόση είναι 90 mg άπαξ ημερησίως

Δόσεις μεγαλύτερες από αυτές που συνιστώνται για κάθε ένδειξη είτε δεν έχουν εμφανίσει επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα ή δεν έχουν μελετηθεί. Για αυτό το λόγο:

Η δοσολογία για ΟΑ δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 60 mg ημερησίως..

Η δοσολογία για RA και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 90 mg ημερησίως.

Η δοσολογία για οξεία ουρική αρθρίτιδα δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 120 mg ημερησίως, που περιορίζεται σε μέγιστη διάρκεια θεραπείας 8 ημερών.

#### *Ηλικιωμένοι:*

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους ασθενείς. Όπως και με άλλα φάρμακα, συνιστάται προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς ( βλέπε παράγραφο 4.4).

#### *Ηπατική ανεπάρκεια:*

Ανεξάρτητα από την ένδειξη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 5-6) δεν πρέπει να υπερβαίνεται η δόση των 60 mg άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 7-9), ανεξάρτητα από την ένδειξη, η δόση των 60 mg **κάθε δεύτερη μέρα** δεν πρέπει να υπερβαίνεται. Η χορήγηση της δόσης των 30 mg μπορεί επίσης να ληφθεί υπόψιν.

Η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη ιδιαίτερα στους ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και ως εκ τούτου συνιστάται προσοχή. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία στους ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh ≥10), για αυτό το λόγο, η χορήγηση του αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

#### *Νεφρική ανεπάρκεια:*

Δεν είναι απαραίτητη οποιαδήποτε αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη ≥30 ml/min (βλέπε παράγραφο 5.2). Αντενδείκνυται η χορήγηση της ετορικοξίμης σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη < 30 ml/min ( βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

*Παιδιατρικοί ασθενείς:*

Η ετορικοξίμη αντενδείκνυται για χορήγηση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας μικρότερης των 16 ετών ( βλέπε παράγραφο 4.3 ).

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαίσθησία στην δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα (βλέπε παράγραφο 6.1).

Ενεργό πεπτικό έλκος ή ενεργή αιμορραγία από το γαστρεντερικό

Ασθενείς που έχουν παρουσιάσει βρογχόσπασμο, οξεία ρινίτιδα, ρινικούς πολύποδες, αγγειονευρωτικό οίδημα, κνίδωση, αντιδράσεις αλλεργικού τύπου μετά τη χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων COX-2 (κυκλοοξυγενάση-2).

Κύηση και γαλουχία (βλέπε παραγράφους 4.6 και 5.3 ).

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (αλβουμίνη του ορού < 25 g/l ή βαθμολογία Child-Pugh  $\geq$  10)

Προσδιορισθείσα τιμή κάθαρσης κρεατινίνης <30 ml/min.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας μικρότερης των 16 ετών

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA II-IV).

Ασθενείς με υπέρταση, οι οποίοι έχουν εμμένουσες αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης πάνω από 140/90 mmHg και οι οποίες δεν έχουν ελεγχθεί επαρκώς.

Διαγνωσμένη ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριοπάθεια και/ ή αγγειακή εγκεφαλική νόσος.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

*Επιδράσεις στο γαστρεντερικό*

Έχουν παρουσιασθεί, σε ασθενείς που έλαβαν ετορικοξίμη, επιπλοκές του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος (διατρήσεις, έλκη ή αιμορραγίες (ΔΕΑ), μερικές από τις οποίες οδήγησαν σε θανατηφόρο αποτέλεσμα.

Συνιστάται προσοχή κατά την θεραπεία ασθενών που είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν γαστρεντερικές επιπλοκές με ΜΣΑΦ. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς που λαμβάνουν κάποιο άλλο ΜΣΑΦ ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ ταυτόχρονα, ή ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό γαστρεντερικής νόσου, όπως εξέλκωση και γαστρεντερική αιμορραγία.

Υπάρχει περαιτέρω αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών του γαστρεντερικού (γαστρεντερική εξέλκωση ή άλλες επιπλοκές από το γαστρεντερικό) όταν η ετορικοξίμη λαμβάνεται ταυτόχρονα με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ακόμη και σε χαμηλές δόσεις). Σε κλινικές μελέτες μακράς διάρκειας δεν έχει τεκμηριωθεί σημαντική διαφορά στην ασφάλεια από το γαστρεντερικό μεταξύ εκλεκτικών αναστολέων COX-2 + ακετυλοσαλικυλικού οξέος έναντι ΜΣΑΦ + ακετυλοσαλικυλικού οξέος (βλέπε παράγραφο 5.1).

*Καρδιαγγειακές επιδράσεις*

Οι κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 ως κατηγορία φαρμάκων μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων (ιδιαίτερως έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΜ) και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και ορισμένα ΜΣΑΦ. Επειδή οι κίνδυνοι για το καρδιαγγειακό σύστημα με την ετορικοξίμη μπορεί να

αυξηθούν με τη δόση και τη διάρκεια της έκθεσης, πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική ημερήσια δόση για τη μικρότερη δυνατή διάρκεια θεραπείας. Η ανάγκη του ασθενούς για συμπτωματική ανακούφιση και η απόκριση στη θεραπεία πρέπει να επανεκτιμάζεται περιοδικά, ιδιαίτερα σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα. (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3, 4.8 και 5.1).

Οι ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κίνδυνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα) πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με ετορικοξίμπη μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 δεν μπορεί να υποκαταστήσουν το ακετυλοσαλικυλικό οξύ για προφύλαξη καρδιαγγειακών θρομβοεμβολικών παθήσεων λόγω έλλειψης αντιαιμοπεταλιακής δράσης. Επομένως, η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν πρέπει να διακόπτεται. (βλέπε παραπάνω παράγραφο 4.5 και 5.1).

#### *Επιδράσεις στη νεφρική λειτουργία.*

Οι νεφρικές προσταγλανδίνες είναι δυνατόν να παίζουν αντιρροπιστικό ρόλο στη διατήρηση της νεφρικής διήθησης. Για αυτόν το λόγο σε καταστάσεις επιβαρυνμένης νεφρικής διήθησης, η χορήγηση της ετορικοξίμπης μπορεί να προκαλέσει μείωση στο σχηματισμό των προσταγλανδινών και δευτερογενώς μείωση της νεφρικής αιμάτωσης και ως εκ τούτου να οδηγήσει σε περαιτέρω επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας. Οι ασθενείς που είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο εν προκειμένω, είναι εκείνοι με προϋπάρχουσα σημαντική επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας, μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια ή κίρρωση. Σε τέτοιους ασθενείς πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία.

#### *Κατακράτηση υγρών, οίδημα και υπέρταση.*

Όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την σύνθεση των προσταγλανδινών έχει παρατηρηθεί κατακράτηση υγρών, οίδημα και υπέρταση σε ασθενείς που ελάμβαναν ετορικοξίμπη. Όλα τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένης της ετορικοξίμπης, μπορούν να συσχετισθούν με νέα εμφάνιση ή επανεμφάνιση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Για πληροφορίες σχετικά με την δοσοεξαρτώμενη απόκριση για την ετορικοξίμπη, βλέπε παράγραφο 5.1. Πρέπει να δίνεται προσοχή στους ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας ή υπέρταση και σε ασθενείς με προϋπάρχον οίδημα οποιασδήποτε άλλης αιτιολογίας. Εάν παρατηρηθεί επιδείνωση της κλινικής κατάστασης αυτών των ασθενών θα πρέπει να γίνονται απαραίτητοι έλεγχοι, και εάν χρειασθεί μπορεί να διακοπεί η ετορικοξίμπη.

Η ετορικοξίμπη μπορεί να σχετίζεται με πιο συχνά εμφανιζόμενη και σοβαρή υπέρταση έναντι άλλων ΜΣΑΦ και εκλεκτικών COX-2 αναστολέων, ιδιαίτερα σε μεγάλες δόσεις. Για αυτό το λόγο, η υπέρταση πρέπει να ελέγχεται πριν από την θεραπεία με ετορικοξίμπη (βλέπε παράγραφο 4.3) και θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ετορικοξίμπη. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθείται για διάστημα δύο εβδομάδων μετά από την έναρξη της θεραπείας και κατόπιν σε περιοδικά διαστήματα. Εάν η αρτηριακή πίεση αυξηθεί σημαντικά, τότε θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν εναλλακτική θεραπεία.

#### *Επιδράσεις στο ήπαρ.*

Αυξήσεις επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και /ή της αμινοτρανσφεράσης ασπαρτάμης (AST) (περίπου τρεις ή περισσότερες φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο) έχουν αναφερθεί σε περίπου 1 % των ασθενών που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες και στους οποίους χορηγήθηκε για διάστημα μέχρι ένα έτος ετορικοξίμπη 30, 60 και 90 mg ημερησίως.

Εάν κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα και/ή σημεία που δεικνύουν ηπατική δυσλειτουργία, ή καταγραφεί κάποια μη φυσιολογική εργαστηριακή δοκιμασία της ηπατικής λειτουργίας, τότε ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά. Εάν εμφανισθούν σημεία ηπατικής ανεπάρκειας, ή εάν εξακολουθούν να καταγράφονται μη φυσιολογικές τιμές των εργαστηριακών δοκιμασιών (τρεις φορές πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο), η ετορικοξίμπη θα πρέπει να διακοπεί.



### Γενικές

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας οι ασθενείς παρουσιάσουν επιδείνωση της λειτουργίας οποιουδήποτε οργανικού συστήματος που αναφέρθηκε παραπάνω, πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα και να εξετασθεί η διακοπή της θεραπείας με ετορικοξίμη.

Πρέπει να υφίσταται κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση όταν η ετορικοξίμη δίδεται σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με νεφρική, ηπατική, ή καρδιακή δυσλειτουργία.

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν γίνεται έναρξη της θεραπείας με ετορικοξίμη σε ασθενείς με αφυδάτωση. Συνιστάται η ενυδάτωση των ασθενών πριν την έναρξη της θεραπείας με ετορικοξίμη.

- Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, ορισμένες από τις οποίες θανατηφόρες, που περιλαμβάνουν αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, και τοξική επιδερμική νεκρόλυση σε σχέση με την χρήση των ΜΣΑΦ και ορισμένων εκλεκτικών αναστολέων COX-2 κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία (βλέπε παράγραφο 4.8). Φαίνεται ότι οι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση τέτοιων αντιδράσεων στην αρχή της θεραπείας όπου η έναρξη της αντίδρασης λαμβάνει χώρα, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, μέσα στον πρώτο μήνα θεραπείας.. Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (όπως αναφυλαξία, και αγγειοοίδημα) σε ασθενείς που λαμβάνουν ετορικοξίμη (βλέπε παράγραφο. 4.8). Μερικοί εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 έχουν σχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο δερματικών αντιδράσεων σε ασθενείς με ιστορικό φαρμακευτικής αλλεργίας κάθε τύπου. Η χορήγηση της ετορικοξίμης θα πρέπει να διακοπεί με την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, βλάβης του βλεννογόνου, ή οποιουδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας.

Η ετορικοξίμη μπορεί να καλύψει τον πυρετό και άλλα συμπτώματα της φλεγμονής.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συγχωρηγείται ετορικοξίμη με βαρφαρίνη ή άλλα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η χρήση της ετορικοξίμης, όπως και κάθε φαρμακευτικού προϊόντος που είναι γνωστό ότι αναστέλλει την σύνθεση κυκλοοξυγενάσης / προσταγλανδίνης δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν (βλέπε παραγράφους 4.6, 5.1, και 5.3).

Τα δισκία < ARCOXIA > περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, με έλλειψη της Lapp λακτάσης ή δυσασπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

## 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

**Αντιπηκτικά από του στόματος:** Σε άτομα σταθεροποιημένα, σε χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη, η χορήγηση ετορικοξίμης 120 mg ημερησίως συνδέθηκε με περίπου 13% αύξηση στο χρόνο προθρομβίνης (International Normalised Ration, INR). Για αυτόν το λόγο σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία αντιπηκτικών από του στόματος πρέπει να παρακολουθείται στενά ο χρόνος προθρομβίνης INR, ειδικά τις πρώτες ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας με ετορικοξίμη ή όταν η δόση της ετορικοξίμης μεταβληθεί (βλέπε παράγραφο 4.4).

**Διουρητικά, αναστολείς ΜΕΑ και Ανταγωνιστές της Αγγειοτασίνης II:** Τα ΜΣΑΦ ενδέχεται να μειώσουν την επίδραση των διουρητικών και άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων. Σε ορισμένους ασθενείς με επιβαρυσμένη νεφρική ανεπάρκεια (όπως π.χ ασθενείς με αφυδάτωση ή ηλικιωμένοι ασθενείς με επιβαρυσμένη νεφρική λειτουργία) η συγχωρήγηση αναστολέα ΜΕΑ ή ανταγωνιστή της Αγγειοτασίνης II: με παράγοντες που αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία συνήθως είναι αντιστρεπτή. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις θα πρέπει να

λαμβάνονται υπόψη σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ετορικοξίμπη ταυτόχρονα με αναστολείς ΜΕΑ ή ανταγωνιστές της Αγγειοτασίνης II. Γι' αυτό, ο συνδυασμός πρέπει να χορηγηθεί με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών και πρέπει να ληφθεί υπόψη η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της συνδυασμένης θεραπείας, και κατόπιν σε περιοδικά διαστήματα.

*Ακετυλοσαλικυλικό οξύ*: Σε μια κλινική μελέτη σε υγιή άτομα, σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η ετορικοξίμπη 120 mg μια φορά ημερησίως δεν είχε επίδραση στην αντισταθμιστική δράση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος (81 mg μια φορά ημερησίως). Η ετορικοξίμπη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε δόσεις που χορηγούνται για την καρδιαγγειακή προφύλαξη (χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος). Πάντως, η ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος με ετορικοξίμπη μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του ρυθμού εμφάνισης των ελκών του γαστρεντερικού ή άλλων επιπλοκών σε σχέση με την χρήση μόνο ετορικοξίμπη. Ταυτόχρονη χορήγηση της ετορικοξίμπης με δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος υψηλότερες αυτών που χορηγούνται για καρδιαγγειακή προφύλαξη ή με άλλα ΜΣΑΦ δεν συνιστάται. (βλέπε παραγράφους 5.1 και 4.4)

*Κυκλοσπορίνη και tacrolimus*: Παρόλο που αυτή η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με ετορικοξίμπη, η συγχορήγηση κυκλοσπορίνης ή tacrolimus με οποιοδήποτε ΜΣΑΦ είναι δυνατόν να αυξήσει τη νεφροτοξική δράση της κυκλοσπορίνης ή του tacrolimus. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται τακτικά όταν η ετορικοξίμπη και κάποιο από αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό.

#### *Φαρμακοκινητικές επιδράσεις*

##### *Η επίδραση της ετορικοξίμπης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων*

*Λίθιο*: Τα ΜΣΑΦ μειώνουν την νεφρική απέκκριση του λιθίου και για αυτό το λόγο αυξάνουν τα επίπεδα του λιθίου στο πλάσμα. Εάν χρειαστεί θα πρέπει να ελέγχονται συστηματικά τα επίπεδα του λιθίου στο αίμα και να γίνει ρύθμιση της δόσης του λιθίου κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης και μετά την διακοπή του ΜΣΑΦ.

*Μεθοτρεξάτη*: Σε δύο μελέτες διερευνήθηκαν οι επιδράσεις της ετορικοξίμπης 60, 90, ή 120 mg με χορηγούμενη την κάθε δόση μία φορά ημερησίως για επτά ημέρες, σε ασθενείς που ελάμβαναν εφάπαξ εβδομαδιαίες δόσεις μεθοτρεξάτης των 7.5 έως 20 mg για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Τα 60 και 90 mg ετορικοξίμπη δεν είχαν καμιά επίδραση στην συγκέντρωση της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα ή την νεφρική κάθαρση. Στην μια μελέτη η ετορικοξίμπη 120 mg δεν είχε επίδραση, ενώ στην άλλη μελέτη, η ετορικοξίμπη 120 mg αύξησε τις συγκεντρώσεις της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα κατά 28 % και μείωσε την νεφρική κάθαρση της μεθοτρεξάτης κατά 13 %. Όταν συγχορηγούνται ετορικοξίμπη και μεθοτρεξάτη πρέπει να υπάρχει επαρκής παρακολούθηση για τοξικότητα σχετιζόμενη με τη μεθοτρεξάτη.

*Από του στόματος αντισυλληπτικά*: Η χορήγηση της ετορικοξίμπης 60 mg μαζί με ένα από του στόματος χορηγούμενο αντισυλληπτικό που περιέχει 35 micrograms ethinyl estradiol (EE) και 0.5 έως 1 mg norethindrone για 21 ημέρες, αύξησε την AUC<sub>(0-24h)</sub> της EE σε σταθεροποιημένη κατάσταση κατά 37 %. Η ετορικοξίμπη 120 mg χορηγούμενη με το ίδιο από του στόματος χορηγούμενο αντισυλληπτικό ταυτόχρονα είτε χωριστά κάθε 12 ώρες, αύξησε την AUC<sub>(0-24h)</sub> σε σταθεροποιημένη κατάσταση της EE κατά 50 έως 60 %. Αυτή η αύξηση της συγκέντρωσης της EE θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν επιλέγεται το από του στόματος αντισυλληπτικό για χρήση μαζί με ετορικοξίμπη. Αύξηση της χορήγησης της EE μπορεί να προκαλέσει αύξηση της εμφάνισης των ανεπιθυμητών ενεργειών που σχετίζονται με τα από του στόματος αντισυλληπτικά (π.χ φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια σε γυναίκες που βρίσκονται σε κίνδυνο).

*Θεραπεία Υποκατάστασης Ορμονών(ΘΥΟ)*: Η χορήγηση της ετορικοξίμπης 120 mg με θεραπεία υποκατάστασης ορμονών, που αποτελείται από συζευγμένα οιστρογόνα (0.625 mg PREMARIN™ <) για 28 ημέρες, αύξησε την μέση συγκέντρωση AUC<sub>0-24hr</sub> σε σταθεροποιημένη κατάσταση των μη

συζευγμένων οιστρογόνων (41%),equilin (76%) και 17-β-οιστραδιόλη (22%). Η επίδραση των χρόνιων συνιστώμενων δόσεων ετορικοξίμπης (30, 60 και 90 mg ) δεν έχει μελετηθεί. Οι επιδράσεις της ετορικοξίμπης 120 mg κατά την έκθεση ( $AUC_{0-24hr}$ ) σ'αυτά τα συστατικά οιστρογόνων του PREMARIN<sup>TM</sup> ήταν λιγότερο από το ήμισυ αυτών που παρατηρήθηκαν όταν χορηγήθηκε το PREMARIN<sup>TM</sup> μόνον και η δόση αυξήθηκε από 0.62 ως 1.25 mg. Η κλινική σημασία αυτών των αυξήσεων είναι άγνωστη, και δεν έχουν μελετηθεί μεγαλύτερες δόσεις του PREMARIN ή σε συνδυασμό με ετορικοξίμπη. Αυτές οι αυξήσεις στην συγκέντρωση των οιστρογόνων πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την επιλογή μετεμμηνοπαυσιακής ορμονικής θεραπείας κατά την χορήγηση με ετορικοξίμπη, επειδή η αύξηση στην έκθεση των οιστρογόνων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την ΘΥΟ.

*Πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη* : Σε μελέτες αλληλεπίδρασης, η ετορικοξίμπη δεν είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην φαρμακοκινητική των πρεδνιζόνης/πρεδνιζολόνης.

*Διγοξίνη* : Η ετορικοξίμπη 120 mg όταν χορηγείται μια φορά ημερησίως για 10 ημέρες σε υγιείς εθελοντές δεν μεταβάλλει την  $AUC_{(0-24h)}$  σε σταθεροποιημένη κατάσταση ή την νεφρική απομάκρυνση της διγοξίνης. Σημειώθηκε μια αύξηση στην τιμή της  $C_{max}$  της διγοξίνης (περίπου 33 %). Αυτή η αύξηση δεν είναι γενικά σημαντική για τους περισσότερους ασθενείς. Παρόλα αυτά ασθενείς με υψηλό κίνδυνο από την τοξικότητα της διγοξίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά όταν χορηγούνται ταυτόχρονα η ετορικοξίμπη με την διγοξίνη.

*Επίδραση της ετορικοξίμπης στα φάρμακα που μεταβολίζονται από τις σουλφοτρανσφεράσες.*

Η ετορικοξίμπη είναι ένας αναστολέας της δράσης των ανθρώπινων σουλφοτρανσφερασών, ειδικά της SULT1E1 και έχει παρατηρηθεί ότι αυξάνει τις συγκεντρώσεις της ethinyl estradiol στο πλάσμα. Παρόλο που μέχρι σήμερα είναι περιορισμένες οι πληροφορίες σχετικά με τις δράσεις των πολλαπλών σουλφοτρανσφερασών και ακόμα μελετώνται οι κλινικές συνέπειες για πολλά φάρμακα, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν χορηγείται ετορικοξίμπη ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται πρωτίστως από τις ανθρώπινες σουλφοτρανσφεράσες.(π.χ από του στόματος χορηγούμενες σαλβουταμόλη και μινοξιδίνη.)

*Επίδραση της ετορικοξίμπης στα φάρμακα που μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα CYP :*

Σύμφωνα με *in vitro* μελέτες, η ετορικοξίμπη δεν αναμένεται να αναστέλλει τα κυτοχρώματα P450(CYP) ,1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ή 2E1 ή 3A4. Σε μια μελέτη σε υγιή άτομα , η ημερήσια χορήγηση της ετορικοξίμπης 120 mg δεν τροποποίησε την ηπατική δράση του CYP3A4, όπως εκτιμήθηκε με την αναπνευστική δοκιμασία μετά από χορήγηση ερυθρομυκίνης.

*Επιδράσεις άλλων φαρμάκων στη φαρμακοκινητική της ετορικοξίμπης*

Η κύρια μεταβολική οδός της ετορικοξίμπης εξαρτάται από τα ένζυμα CYP. Το CYP3A4 φαίνεται να εμπλέκεται στον μεταβολισμό της ετορικοξίμπης *in vivo*. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι το CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 και το CYP2C19 μπορούν επίσης να συμμετέχουν ως καταλύτες στην κύρια μεταβολική οδό, όμως δεν έχει μελετηθεί *in vivo* η ποσοτική αναλογία τους.

*Κετοконаζόλη*: Η κετοконаζόλη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4, χορηγούμενο σε δόση 400 mg μια φορά ημερησίως για 11 ημέρες σε υγιείς εθελοντές, δεν είχε σημαντική κλινικά επίδραση στην εφάπαξ δόση φαρμακοκινητική της ετορικοξίμπης των 60 mg (43 % αύξηση της  $AUC$ ).

*Ριφαμπικίνη*: Η συγχορήγηση της ετορικοξίμπης με ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα των ενζύμων του CYP, οδηγεί σε μείωση των συγκεντρώσεων της ετορικοξίμπης στο πλάσμα περίπου κατά 65 %. Αυτή η αλληλεπίδραση μπορεί να οδηγήσει στην επανεμφάνιση των συμπτωμάτων όταν η ετορικοξίμπη συγχορηγείται με την ριφαμπικίνη. Παρόλο που βάσει της συγκεκριμένης πληροφορίας μπορεί να προταθεί μια αύξηση της δόσης, δόσεις της ετορικοξίμπης μεγαλύτερες από αυτές που έχουν καθοριστεί για κάθε ένδειξη δεν έχουν μελετηθεί σε συνδυασμό με τη ριφαμπικίνη και για αυτό το λόγο δεν συνιστώνται. (βλέπε παράγραφο 4.2).

*Αντιόξινα:* Τα αντιόξινα δεν επηρεάζουν την φαρμακοκινητική της ετορικοξίμης σε κλινικά σημαντικό ποσοστό.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

##### *Κύηση*

Η χορήγηση της ετορικοξίμης, όπως και κάθε φαρμακευτικής ουσίας που είναι γνωστό ότι αναστέλλει την COX-2, δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν

Δεν διατίθενται κλινικά στοιχεία σχετικά με την έκθεση εγκυμοσυνών για την ετορικοξίμη. Μελέτες σε ζώα έδειξαν τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (βλέπε παράγραφο 5.3). Η πιθανότητα κινδύνου για την εγκυμοσύνη στους ανθρώπους δεν είναι γνωστή. Η ετορικοξίμη όπως και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την σύνθεση των προσταγλανδινών μπορεί να προκαλέσει αδράνεια της μήτρας και πρόωρη σύγκλιση του αρτηριακού πόρου κατά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης. Η ετορικοξίμη αντενδείκνυται στην κύηση (βλέπε παράγραφο 4.3). Εάν κάποια γυναίκα μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια θεραπείας, η ετορικοξίμη πρέπει να διακοπεί.

##### *Γαλουχία*

Δεν είναι γνωστό εάν η ετορικοξίμη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η ετορικοξίμη εκκρίνεται στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν. Οι γυναίκες που λαμβάνουν ετορικοξίμη δεν πρέπει να θηλάζουν (βλέπε παραγράφους 4.3 και 5.3).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με την επίδραση της ετορικοξίμης στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Πάντως οι ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη, ίλιγγο ή υπνηλία ενώ λαμβάνουν ετορικοξίμη, πρέπει να απέχουν από την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σε κλινικές μελέτες, η ετορικοξίμη αξιολογήθηκε ως προς την ασφάλεια σε 7152 άτομα, συμπεριλαμβανομένων 4614 ασθενών με ΟΑ, ΡΑ, χρόνια χαμηλή οσφυαλγία ή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (περίπου 600 ασθενείς με ΟΑ ή ΡΑ ακολουθούσαν αγωγή για ένα έτος ή περισσότερο).

Σε κλινικές μελέτες, το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιο σε ασθενείς με ΟΑ ή ΡΑ στην θεραπεία με ετορικοξίμη για ένα χρόνο ή περισσότερο

Σε μια κλινική μελέτη για οξεία ουρική αρθρίτιδα, οι ασθενείς έλαβαν ετορικοξίμη 120 mg μια φορά ημερησίως για οκτώ ημέρες. Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτή την μελέτη ήταν παρόμοιο με αυτό που έχει αναφερθεί στις συνδυασμένες μελέτες για ΟΑ,ΡΑ και χρόνια χαμηλή οσφυαλγία.

Σε ένα πρόγραμμα αποτελεσμάτων ασφάλειας του καρδιαγγειακού, συγκεντρωτικών στοιχείων από τρεις ελεγχόμενες με ενεργό συγκριτικό παράγοντα μελέτες, 17.412 ασθενείς με ΟΑ ή ΡΑ έλαβαν θεραπεία με ετορικοξίμη (60 mg ή 90 mg) για μέση διάρκεια περίπου 18 μηνών. Τα στοιχεία ασφάλειας και πληροφοριών από το πρόγραμμα αυτό παρουσιάζονται στην παράγραφο 5.1.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες σε ποσοστό μεγαλύτερο από το εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς με ΟΑ, ΡΑ χρόνια χαμηλή οσφυαλγία ή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, που λάμβαναν αγωγή με ετορικοξίμη 30 mg, 60 mg ή 90 mg για διάστημα έως 12 εβδομάδες ή κατά το πρόγραμμα των μελετών MEDAL ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου:

[Πολύ Συχνές ( $\geq 1/10$ ) Συχνές ( $\geq 1/100$ , έως  $< 1/10$ ) , Όχι συχνές ( $\geq 1/1000$ , έως  $< 1/100$ ), Σπάνιες ( $\geq 1/10,000$ , έως  $< 1/1,000$ ), Πολύ Σπάνιες ( $< 1/10,000$ ), ; μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)]

#### **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις**

Όχι συχνές: γαστρεντερίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος.

#### **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος :**

Πολύ Σπάνιες: αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου του αγγειοιδήματος, αναφυλακτικές / αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας.

#### **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης :**

Συχνές: οίδημα/κατακράτηση υγρών

Όχι συχνές: αύξηση ή μείωση της όρεξης, αύξηση βάρους.

#### **Ψυχιατρικές διαταραχές :**

Όχι συχνές: ανησυχία, κατάθλιψη, μειωμένη πνευματική οξύτητα.

Πολύ Σπάνιες: σύγχυση, παραισθήσεις.

#### **Διαταραχές του νευρικού συστήματος:**

Συχνές: ζάλη, κεφαλαλγία.

Όχι συχνές: δυσγευσία, αϋπνία, παραισθησία/υπαισθησία, υπνηλία.

#### **Οφθαλμικές διαταραχές:**

Όχι συχνές: θάμβος οράσεως, επιπεφυκίτιδα

#### **Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου :**

Όχι συχνές: εμβοές, ίλιγγος

#### **Καρδιακές διαταραχές :**

Συχνές: αίσθημα παλμών

Όχι συχνές: κολπική μαρμαρυγή, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μη ειδικές αλλαγές του ΗΚΓ, έμφραγμα του μυοκαρδίου\*.

|

#### **Αγγειακές διαταραχές :**

Συχνές: υπέρταση

Όχι συχνές: έξαψη, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο\*, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο .

Πολύ Σπάνιες : κρίση υπέρτασης.

#### **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου :**

Όχι συχνές: βήχας, δύσπνοια, επίσταξη.

Πολύ Σπάνιες : βρογχόσπασμος.

#### **Διαταραχές του γαστρεντερικού :**

Συχνές: γαστρεντερικές διαταραχές (π.χ. κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός, οπισθοστερνικός καύσος) διάρροια, δυσπεψία, δυσφορία από το επιγάστριο, ναυτία.

Όχι συχνές: κοιλιακή διάταση, παλινδρόμηση οξέος, μεταβολή της κινητικότητας του εντέρου δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου , οισοφαγίτιδα, στοματικές εξελκώσεις, έμετος, γαστρίτιδα.

Πολύ σπάνιες: πεπτικά έλκη συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερικής διάτρησης και αιμορραγίας(κυρίως στους ηλικιωμένους)

-----  
\* Σύμφωνα με αναλύσεις μακροχρόνιων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο ή με ενεργό φάρμακο κλινικών μελετών, οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών θρομβωτικών αρτηριακών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του

μυοκαρδίου και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η απόλυτη αύξηση του κινδύνου για τέτοια συμβάματα δεν φαίνεται να υπερβαίνει το 1% ανά έτος με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα (όχι συχνή)

#### ***Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:***

*Πολύ Σπάνιες* :ηπατίτιδα.

#### ***Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού :***

*Συχνές*: εκχύμωση

*Οχι συχνές*: οίδημα του προσώπου, κνησμός, εξάνθημα.

*Πολύ Σπάνιες*: κνίδωση, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

#### ***Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:***

*Οχι συχνές*: μυϊκή κράμπα/σπασμός, μυοσκελετικός πόνος /ακαμψία.

#### ***Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:***

*Οχι συχνές*:πρωτεϊνουρία

*Πολύ σπάνιες*: νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας, συνήθως αντιστρεπτή μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### ***Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης :***

*Συχνές*: ασθένεια/κόπωση, νόσος παρόμοια της γρίπης.

*Οχι συχνές*: θωρακικό άλγος

#### ***Ερευνες:***

*Συχνές*: αυξημένη ALT, αυξημένη AST

*Οχι συχνές*: αύξηση του αζώτου ουρίας αίματος, αυξημένη φωσφοκινάση της κρεατινίνης, μειωμένος αιματοκρίτης, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, υπερκαλαιμία, μειωμένα λευκοκύτταρα, μειωμένα αιμοπετάλια, αυξημένη κρεατινίνη ορού, αυξημένο ουρικό οξύ.

*Σπάνιες*: αυξημένο νάτριο στο αίμα.

Οι ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί ως σχετιζόμενες με τη χορήγηση των ΜΣΑΦ και δεν μπορούν να αποκλεισθούν για την ετορικοξίμη: νεφροτοξικότητα συμπεριλαμβανομένης της ενδιάμεσης νεφρίτιδας, και του νεφροσικού συνδρόμου, ηπατοτοξικότητα συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας, του ίκτερου, και παγκρεατίτιδας.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Στις κλινικές μελέτες, η χορήγηση εφ'άπαξ δόσης ετορικοξίμης έως 500 mg και πολλαπλών δόσεων έως 150 mg / ημέρα για 21 ημέρες, δεν είχε ως αποτέλεσμα σημαντική τοξικότητα.

Έχουν γίνει αναφορές οξείας υπερδοσολογίας με ετορικοξίμη, παρόλο που δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν σύμφωνες με το προφίλ ασφαλείας της ετορικοξίμης (π.χ. συμβάματα από το γαστρεντερικό, συμβάματα από το καρδιονεφρικό).

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, απαιτείται να εφαρμοσθούν τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα όπως απομάκρυνση του μη απορροφηθέντος υλικού από το γαστρεντερικό, κλινική παρακολούθηση και έναρξη υποστηρικτικής θεραπείας, εάν απαιτείται.

Η ετορικοξίμη δεν απομακρύνεται με την αιμοδιύλυση και δεν είναι γνωστό εάν η ετορικοξίμη απομακρύνεται με περιτοναϊκή κάθαρση.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

*Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία* : Αντιφλεγμονώδη και αντιρευματικά προϊόντα , μη στεροειδή,

### **Μηχανισμός δράσης**

Η ετορικοξίμπη, είναι ένας από του στόματος χορηγούμενος εκλεκτικός αναστολέας της κυκλο-οξυγενάσης-2 (COX-2) στο εύρος της κλινικής δοσολογίας..

Σε όλο το φάσμα φαρμακολογικών κλινικών μελετών, το ARCOXIA > παρουσίασε δοσοεξαρτώμενη αναστολή της COX-2 χωρίς αναστολή της COX-1 σε δόσεις έως 150 mg ημερησίως. Η ετορικοξίμπη δεν ανέστειλλε την σύνθεση της γαστρικής προσταγλανδίνης και δεν είχε επίδραση στην λειτουργία των αιμοπεταλίων.

Η κυκλοοξυγενάση είναι υπεύθυνη για τη σύνθεση των προσταγλανδινών. Έχουν αναγνωρισθεί δύο ισομορφές οι COX-1 και COX-2. Η COX-2 αποτελεί την ισομορφή του ενζύμου το οποίο φαίνεται να επάγεται από προ-φλεγμονώδη διέγερση και έχει τεκμηριωθεί ότι είναι κυρίως υπεύθυνη για την σύνθεση των προστανοειδών, διαμεσολαβητών του πόνου, της φλεγμονής και του πυρετού. Η COX-2 εμπλέκεται επίσης στην ωορρηξία, την εμφύτευση, τη σύγκλειση του αρτηριακού πόρου, την ρύθμιση της νεφρικής λειτουργίας και σε λειτουργίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (επαγωγή πυρετού, η αίσθηση του πόνου, και νοητική λειτουργία). Μπορεί επίσης να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην επούλωση του έλκους. Η COX-2 έχει εντοπισθεί στον άνθρωπο σε ιστούς παρακείμενους των γαστρικών ελκών, δεν έχει αποδειχθεί η σχέση της με την επούλωση του έλκους.

### **Αποτελεσματικότητα**

Σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (OA) Η ετορικοξίμπη 60 mg χορηγούμενη μια φορά ημερησίως επέδειξε σημαντική βελτίωση του πόνου στους ασθενείς και της εκτίμησης αυτών για την πορεία της νόσου. Αυτές οι ευεργετικές επιδράσεις παρατηρήθηκαν νωρίτερα από την δεύτερη ημέρα της θεραπείας και διατηρήθηκαν έως και 52 εβδομάδες. Μελέτες με ετορικοξίμπη 30 mg μία φορά ημερησίως έδειξαν εξαιρετική αποτελεσματικότητα ως προς το εικονικό φάρμακο σε διάστημα θεραπείας πάνω από 12 εβδομάδες (χρησιμοποιώντας παρόμοιες αξιολογήσεις όπως στις παραπάνω μελέτες). Σε μία μελέτη με κυμαινόμενη δοσολογία, η ετορικοξίμπη 60 mg έδειξε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση από ότι τα 30 mg και για τους 3 πρωταρχικούς στόχους σε διάστημα θεραπείας πάνω από 6 εβδομάδες. Η δοσολογία των 30 mg δεν έχει μελετηθεί για την οστεοαρθρίτιδα των χεριών.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA) η χορήγηση 90 mg μια φορά ημερησίως επέδειξε σημαντική βελτίωση του πόνου, της φλεγμονής και της κινητικότητας. Αυτές οι ευεργετικές επιδράσεις διατηρήθηκαν σε διάστημα θεραπείας πάνω από 12 εβδομάδες.

Σε ασθενείς με συμπτώματα οξείας ουρικής αρθρίτιδας, η χορήγηση ετορικοξίμπης 120 mg μια φορά ημερησίως για περίοδο θεραπείας πάνω από οκτώ ημέρες, ανακούφισε από τον μέτριο έως ισχυρό πόνο του ισχίου και την φλεγμονή, σε σύγκριση με την ινδομεθακίνη 50 mg τρεις φορές ημερησίως. Η ανακούφιση του πόνου παρατηρήθηκε νωρίτερα από τέσσερις ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, η ετορικοξίμπη 90 mg μία φορά ημερησίως παρείχε σημαντική βελτίωση στον πόνο της σπονδυλικής στήλης, της φλεγμονής, της ακαμψίας και της λειτουργικότητας. Το κλινικό όφελος της ετορικοξίμπης παρατηρήθηκε νωρίτερα από την δεύτερη ημέρα, μετά την έναρξη της θεραπείας και διατηρήθηκε κατά την διάρκεια των 52-εβδομάδων της περιόδου θεραπείας.

Σύμφωνα με μελέτες ειδικά σχεδιασμένες για τον καθορισμό της έναρξης δράσης της ετορικοξίμπης, η έναρξη της δράσης εμφανίστηκε νωρίτερα από 24 λεπτά μετά την χορήγηση της δόσης

### **Ασφάλεια**

Πρόγραμμα της μακράς διάρκειας πολυεθνικής μελέτης (MEDAL ) με ετορικοξίμπη και δικλοφενάκη για την αρθρίτιδα.

Το πρόγραμμα της μελέτης MEDAL ήταν ένα πρόγραμμα προοπτικά σχεδιασμένο για τα αποτελέσματα ασφάλειας του καρδιαγγειακού με συγκεντρωτικά στοιχεία από τρεις τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με ήδη εγκεκριμένο προϊόν θεραπείας μελέτες, η μελέτη MEDAL, οι μελέτες EDGE II και EDGE.

Η μελέτη MEDAL ήταν μία μελέτη με τελικό στόχο καρδιαγγειακά αποτελέσματα, που διεξήχθη σε 17.804 ασθενείς με ΟΑ και 5700 ασθενείς με ΡΑ που έλαβαν ετορικοξίμπη 60 mg ημερησίως (ΟΑ) ή 90 mg ημερησίως (ΟΑ και ΡΑ) ή δικλοφενάκη 150 mg ημερησίως για ένα μέσο διάστημα διάρκειας 20.3 μηνών ( το μέγιστο 42.3 μήνες, κατά μέσο όρο 21.3μήνες). Στη μελέτη αυτή, αναφέρθηκαν μόνο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και καταγράφηκε η διακοπή λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι μελέτες EDGE και EDGE II συνέκριναν την ανεκτικότητα από το γαστρεντερικό με ετορικοξίμπη έναντι δικλοφενάκη .

Η μελέτη EDGE συμπεριέλαβε 7.111 ασθενείς με ΟΑ που έλαβαν μία δόση ετορικοξίμπης 90 mg ημερησίως ( 1.5 φορές τη συνιστώμενη δόση για ΟΑ) ή δικλοφενάκη 150 mg ημερησίως για ένα μέσο διάστημα 9.1 μηνών (το μέγιστο 16.6 μήνες, κατά μέσο όρο 11.4 μήνες). Η μελέτη EDGE II συμπεριέλαβε 4086 ασθενείς με ΡΑ που έλαβαν ετορικοξίμπη 90 mg ημερησίως ή δικλοφενάκη 150 mg ημερησίως για ένα μέσο διάστημα 19.2 μηνών (το μέγιστο 33.1μήνες, κατά μέσο όρο 24 μήνες).

Σε ένα πρόγραμμα συγκεντρωτικών στοιχείων της μελέτης MEDAL, 34.701 ασθενείς με ΟΑ ή ΡΑ. έλαβαν θεραπεία για ένα μέσο διάστημα διάρκειας 17.9 μήνες (το μέγιστο 42.3 μήνες , κατά μέσο όρο 16.3 μήνες), περίπου με 12.800 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για περισσότερο από 24 μήνες. Οι ασθενείς που εισήχθησαν στο πρόγραμμα είχαν κατά την έναρξη μεγάλο εύρος καρδιαγγειακών και γαστρεντερικών παραγόντων κινδύνου. Οι ασθενείς με ιστορικό πρόσφατου εμφράγματος μυοκαρδίου, με bypass στεφανιαίας αρτηρίας με μόσχευμα ή διαδερμική παρέμβαση της στεφανιαίας έως και 6 μήνες πριν την εισαγωγή στη μελέτη, αποκλείστηκαν. Η χρήση γαστροπροστατευτικών σκευασμάτων και χαμηλών δόσεων ασπιρίνης επιτράπη κατά τις μελέτες αυτές.

**Συνολική ασφάλεια:**

Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ ετορικοξίμπης και δικλοφενάκης ως προς το ποσοστό των καρδιαγγειακών θρομβωτικών επεισοδίων. Καρδιονεφρικά επεισόδια παρατηρήθηκαν πολύ συχνότερα με ετορικοξίμπη από ότι με δικλοφενάκη, και αυτό το αποτέλεσμα ήταν δοσοεξαρτώμενο ( βλέπε τα συγκεκριμένα αποτελέσματα παρακάτω). Ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού και ήπατος παρατηρήθηκαν σημαντικά συχνότερα με δικλοφενάκη από ότι με ετορικοξίμπη. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στη μελέτη EDGE και EDGE II και των ανεπιθύμητων ενεργειών που θεωρήθηκαν σοβαρές ή οδήγησαν σε διακοπή κατά τη μελέτη MEDAL ήταν μεγαλύτερη με ετορικοξίμπη από ότι με δικλοφενάκη.

**Αποτελέσματα ασφάλειας από το καρδιαγγειακό:**

Το ποσοστό των επιβεβαιωμένων θρομβωτικών καρδιαγγειακών σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (που αποτελούνται από καρδιακά, αγγειοεγκεφαλικά, και επεισόδια των περιφερικών αγγείων ) ήταν συγκρίσιμο μεταξύ της ετορικοξίμπης και της δικλοφενάκης και τα στοιχεία συγκεντρώνονται στον παρακάτω πίνακα.

Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα ποσοστά θρομβωτικών επεισοδίων μεταξύ της ετορικοξίμπης και της δικλοφενάκης μεταξύ όλων των υποομάδων που έχουν αναλυθεί , συμπεριλαμβανομένων κατηγοριών ασθενών καθ' όλο το εύρος του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά την έναρξη. Όταν αξιολογήθηκαν ξεχωριστά, ο σχετικός κίνδυνος επιβεβαιωμένων θρομβωτικών καρδιαγγειακών σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών με ετορικοξίμπη 60 mg και 90 mg σε σύγκριση με δικλοφενάκη 150 mg ήταν παρόμοιος.



| <b>Πίνακας 1: Ποσοστά των Επιβεβαιωμένων Θρομβωτικών Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων (Συγκεντρωτικά στοιχεία του προγράμματος της μελέτης MEDAL)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                            |                                                            |                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Ετορικοξίμπη<br/>(N=16.819)<br/>25.836 Ασθενείς-έτη</b> | <b>Δικλοφενάκη<br/>(N= 16.483)<br/>24.766 Ασθενείς-έτη</b> | <b>Σύγκριση μεταξύ<br/>των θεραπειών</b> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Ποσοστό<sup>†</sup><br/>(95%CI)</b>                     | <b>Ποσοστό<sup>†</sup><br/>(95%CI)</b>                     | <b>Σχετικός κίνδυνος<br/>(95%CI)</b>     |
| <b>Επιβεβαιωμένα Θρομβωτικά Καρδιαγγειακά Σοβαρά Συμβάματα</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                            |                                                            |                                          |
| Ανά-πρωτόκολο                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1.24 (1.11, 1.38)                                          | 1.30 (1.17, 1.45)                                          | 0.95 (0.81, 1.11)                        |
| Στόχος-για-θεραπεία                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1.25 (1.14, 1.36)                                          | 1.19 (1.08, 1.30)                                          | 1.05 (0.93, 1.19)                        |
| <b>Επιβεβαιωμένα Καρδιακά Συμβάματα</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                            |                                                            |                                          |
| Ανά-πρωτόκολο                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0.71 (0.61, 0.82)                                          | 0.78 (0.68, 0.90)                                          | 0.90 (0.74, 1.10)                        |
| Στόχος-για-θεραπεία                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0.69 (0.61, 0.78)                                          | 0.70 (0.62, 0.79)                                          | 0.99 (0.84, 1.17)                        |
| <b>Επιβεβαιωμένα Αγγειοεγκεφαλικά Συμβάματα</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                            |                                                            |                                          |
| Ανά-πρωτόκολο                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0.34 (0.28, 0.42)                                          | 0.32 (0.25, 0.40)                                          | 1.08 (0.80, 1.46)                        |
| Στόχος-για-θεραπεία                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0.33 (0.28, 0.39)                                          | 0.29 (0.24, 0.35)                                          | 1.12 (0.87, 1.44)                        |
| <b>Επιβεβαιωμένα Συμβάματα των Περιφερικών Αγγείων</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                            |                                                            |                                          |
| Ανά-πρωτόκολο                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0.20 (0.15, 0.27)                                          | 0.22 (0.17, 0.29)                                          | 0.92 (0.63, 1.35)                        |
| Στόχος-για-θεραπεία                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0.24 (0.20, 0.30)                                          | 0.23 (0.18, 0.28)                                          | 1.08 (0.81, 1.44)                        |
| <sup>†</sup> Επεισόδια ανά 100 ασθενείς-έτη, CI = διάστημα εμπιστοσύνης<br>N= συνολικός αριθμός ασθενών που συμπεριελήφθησαν στον πληθυσμό Ανά-πρωτόκολο.<br><br>Ανά-πρωτόκολο: όλα τα συμβάματα της θεραπείας κατά τη μελέτη ή μέσα σε 14 ημέρες μετά την διακοπή (εξαιρέθηκαν: ασθενείς που έλαβαν < 75% του φαρμάκου της μελέτης, ΜΣΑΦ > 10% του χρόνου).<br><br>Στόχος-για-θεραπεία: όλα τα επιβεβαιωμένα συμβάματα ως το τέλος της μελέτης (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που εκτέθηκαν δυνητικά σε παρεμβάσεις όχι της μελέτης κατόπιν διακοπής της θεραπείας). Συνολικός αριθμός τυχαιοποιημένων ασθενών, n = 17412 με ετορικοξίμπη και 17289 με δικλοφενάκη. |                                                            |                                                            |                                          |

Η θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών συμβαμάτων, καθώς και η συνολική θνησιμότητα ,ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων με ετορικοξίμπη και δικλοφενάκη.

**Συμβάματα του Καρδιονεφρικού:**

Περίπου 50% των ασθενών που εισήχθησαν στη μελέτη MEDAL είχαν ιστορικό υπέρτασης κατά την έναρξη της θεραπείας. Στη μελέτη, η συχνότητα διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την υπέρταση ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη με ετορικοξίμπη από ότι με δικλοφενάκη

Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (διακοπές και σοβαρά συμβάματα) εμφανίσθηκαν με τα ίδια ποσοστά με ετορικοξίμπη 60 mg σε σύγκριση με δικλοφενάκη 150 mg αλλά ήταν μεγαλύτερη για την ετορικοξίμπη 90 mg σε σύγκριση με την δικλοφενάκη 150 mg (στατιστικά σημαντική γιά την ετορικοξίμπη 90 mg σε σύγκριση με την δικλοφενάκη

Η συχνότητα επιβεβαιωμένων ανεπιθύμητων ενεργειών συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ( επεισόδια που ήταν σοβαρά και κατέληξαν σε νοσοκομείο ή σε επίσκεψη σε τμήμα επειγόντων) δεν ήταν σημαντικά μεγαλύτερη με ετορικοξίμπη από ότι με δικλοφενάκη 150 mg.και αυτό το

αποτέλεσμα ήταν δοσοεξαρτώμενο.

Η συχνότητα διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με οίδημα ήταν μεγαλύτερη με ετορικοξίμπη από ότι με δικλοφενάκη 150 mg και αυτό το αποτέλεσμα ήταν δοσοεξαρτώμενο. (στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη με ετορικοξίμπη 90 mg αλλά όχι με ετορικοξίμπη 60 mg).

Τα αποτελέσματα του καρδιονεφρικού της μελέτης EDGE και EDGE II ήταν σύμφωνα με αυτά που αναφέρθηκαν στη μελέτη MEDAL.

Στα ξεχωριστά προγράμματα της μελέτης MEDAL με ετορικοξίμπη (60 mg ή 90 mg) η απόλυτη συχνότητα διακοπής σε οποιαδήποτε ομάδα θεραπείας ήταν ως 2.6% για υπέρταση, ως 1.9% για οίδημα, και ως 1.1% για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, με μεγαλύτερη συχνότητα διακοπής που παρατηρήθηκε με ετορικοξίμπη 90 mg από ότι με ετορικοξίμπη 60 mg.

Αποτελέσματα ανεκτικότητας από το γαστρεντερικό του προγράμματος της μελέτης MEDAL:

Παρατηρήθηκε σημαντικά μικρότερη συχνότητα διακοπής της θεραπείας για οποιαδήποτε κλινική ανεπιθύμητη ενέργεια από το γαστρεντερικό (π.χ. δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, έλκος) με ετορικοξίμπη από ότι με δικλοφενάκη στα πλαίσια καθεμίας των τριών μελετών του προγράμματος MEDAL.

Το ποσοστό διακοπής της θεραπείας λόγω κλινικών ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό ανα εκατό ασθενείς-έτη καθ' όλη την διάρκεια τη μελέτης ήταν ως ακολούθως: 3.23 με ετορικοξίμπη και 4.96 με δικλοφενάκη στη μελέτη MEDAL: 9.12 με ετορικοξίμπη και 12.28 με δικλοφενάκη στη μελέτη EDGE και 3.71 με ετορικοξίμπη και 4.81 με δικλοφενάκη στη μελέτη EDGE II

Αποτελέσματα ασφάλειας από το γαστρεντερικό της μελέτης MEDAL:

Συνολικά τα επεισόδια του ανώτερου γαστρεντερικού προσδιορίστηκαν ως διατρήσεις, έλκη και αιμορραγίες. Η υποομάδα των συνολικών επεισοδίων του ανώτερου γαστρεντερικού που θεωρήθηκε επιπλεγμένη συμπεριελάμβανε διατρήσεις, αποφράξεις και επιπλεγμένες αιμορραγίες: η υποομάδα των συνολικών επεισοδίων του ανώτερου γαστρεντερικού που θεωρήθηκε ανεπίπλεκτη συμπεριελάμβανε ανεπίπλεκτες αιμορραγίες και ανεπίπλεκτα έλκη .

Παρατηρήθηκε σημαντικά μικρότερο ποσοστό συμβαμάτων του ανώτερου γαστρεντερικού με ετορικοξίμπη από ότι με δικλοφενάκη.

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ ετορικοξίμπης και δικλοφενάκης στη συχνότητα των επιπλεγμένων επεισοδίων. Για την υποομάδα με επεισόδια αιμορραγίας του ανώτερου γαστρεντερικού (επιπλεγμένων και ανεπίπλεκτων συνδυασμένων), δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ ετορικοξίμπης και δικλοφενάκης. Το όφελος του ανώτερου γαστρεντερικού με ετορικοξίμπη σε σύγκριση με δικλοφενάκη δεν ήταν στατιστικά σημαντικό σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα μικρές δόσεις ασπιρίνης ( περίπου 33% των ασθενών).

Το ποσοστό ανά εκατό ασθενείς-έτη των επιβεβαιωμένων επιπλεγμένων και μη επιπλεγμένων κλινικών επεισοδίων του ανώτερου γαστρεντερικού( διατρήσεις, έλκη, και αιμορραγίες, ΔΕΑ) ήταν 0.67(95% CI 0.57, 0.77) με ετορικοξίμπη και 0.97 (95% CI 0.85, 1.10) με δικλοφενάκη, καταλήγοντας στο σχετικό κίνδυνο του 0.69(95% CI 0.57, 0.83) .

Το ποσοστό των επιβεβαιωμένων επεισοδίων του ανώτερου γαστρεντερικού σε ηλικιωμένους ασθενείς αξιολογήθηκε και η μεγαλύτερη μείωση παρατηρήθηκε σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών (1.35 (95% CI 0.94, 1.87) έναντι 2.78 (95% CI 2.14, 3.56) επεισόδια ανά εκατό ασθενείς-έτη για την ετορικοξίμπη και δικλοφενάκη αντίστοιχα.

Τα ποσοστά των επιβεβαιωμένων κλινικών επεισοδίων του ανώτερου γαστρεντερικού (μικρής ή μεγαλύτερης έκτασης διάρρηξη, απόφραξη ή αιμορραγία,(ΔΑΑ)) δεν ήταν σημαντικά διαφορετικά μεταξύ ετορικοξίμπης και δικλοφενάκης.

Αποτελέσματα του προγράμματος ασφάλειας του ήπατος συστήματος της μελέτης MEDAL:

Η ετορικοξίμπη έχει συσχετισθεί με ένα στατιστικά σημαντικά μικρότερο ποσοστό διακοπών λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το ήπαρ από ότι η δικλοφενάκη .

Στα συγκεντρωτικά στοιχεία του προγράμματος της μελέτης MEDAL , 0.3% των ασθενών με

ετορικοξίμπη και 2.7% των ασθενών με δικλοφενάκη διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το ήπαρ. Το ποσοστό ανά εκατό ασθενείς-έτη ήταν 0.22 με ετορικοξίμπη και 1.84 με δικλοφενάκη (p-value ήταν < 0.001 με ετορικοξίμπη έναντι δικλοφενάκης). Ωστόσο, οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του ηπατικού συστήματος στο πρόγραμμα της μελέτης MEDAL δεν ήταν σοβαρές.

#### Επιπρόσθετα στοιχεία ασφάλειας Θρομβωτικών Καρδιαγγειακών επεισοδίων

Σε κλινικές μελέτες εκτός του προγράμματος της μελέτης MEDAL περίπου 3100 ασθενείς έλαβαν ετορικοξίμπη  $\geq 60$  mg ημερησίως για 12 εβδομάδες ή και περισσότερο. Δεν παρατηρήθηκε διακριτή διαφορά στο ποσοστό των επιβεβαιωμένων καρδιαγγειακών θρομβωτικών ανεπιθυμητών ενεργειών ανάμεσα στους ασθενείς που λάμβαναν ετορικοξίμπη  $\geq 60$  mg, placebo, ή ΜΣΑΦ εκτός ναπροξένης. Παρόλα αυτά το ποσοστό αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερο σε ασθενείς που λάμβαναν ετορικοξίμπη σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν ναπροξένη 500 mg δύο φορές ημερησίως. Η διαφορά στην αντιαιμοπεταλιακή δράση μεταξύ ορισμένων ΜΣΑΦ που αναστέλλουν την COX-1 και των αναστολέων της COX-2 μπορεί να είναι κλινικά σημαντική για τους ασθενείς με κίνδυνο θρομβο-εμβολικών επεισοδίων. Οι εκλεκτικοί αναστολείς COX-2 μειώνουν το σχηματισμό της συστηματικής (και για αυτό το λόγο πιθανώς και ενδοθηλιακής) προστακυκλίνης χωρίς να επηρεάζουν το θρομβοξάνιο των αιμοπεταλίων. Δεν έχει καθοριστεί η κλινική σημασία των παρατηρήσεων αυτών.

#### Επιπρόσθετα στοιχεία ασφάλειας του γαστρεντερικού

Σε δύο διπλές τυφλές μελέτες ενδοσκόπησης διάρκειας 12 εβδομάδων, η συνολική συχνότητα γαστροδωδεκαδακτυλικών εξελκώσεων ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που λάμβαναν ετορικοξίμπη 120 mg μια φορά ημερησίως σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν είτε ναπροξένη 500 mg δύο φορές την ημέρα ή ιμπουπροφένη 800 mg τρεις φορές ημερησίως. Στην ομάδα της ετορικοξίμπης η συχνότητα εμφάνισης των εξελκώσεων ήταν μεγαλύτερη σε σύγκριση με το placebo.

#### Μελέτη σε ηλικιωμένους σχετικά με την νεφρική λειτουργία

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων μελέτη αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις της θεραπείας 15 ημερών με ετορικοξίμπη (90 mg), σελεκοξίμπη (200 mg bid), ναπροξένη (500 mg bid) και placebo σχετικά με την αποβολή νατρίου μέσω της ούρησης, την αρτηριακή υπέρταση, και άλλες παραμέτρους της νεφρικής λειτουργίας σε άτομα ηλικίας 60 ως 85 ετών, που ήταν σε διαιτητική λήψη νατρίου 200-mEq/ ημερησίως. Η ετορικοξίμπη, σελεκοξίμπη, και ναπροξένη είχαν παρόμοιες επιδράσεις στην αποβολή νατρίου μέσω της ούρησης, κατά το διάστημα των 2 εβδομάδων θεραπείας. Όλοι οι δραστικοί παράγοντες που συγκρίθηκαν, έδειξαν μία αύξηση σε σύγκριση με το placebo ως προς τη συστολική αρτηριακή πίεση. Ωστόσο, η ετορικοξίμπη σχετίστηκε με στατιστικά σημαντική αύξηση κατά την ημέρα 14, συγκρινόμενη με τη σελεκοξίμπη και τη ναπροξένη (μέση διαφορά σε σύγκριση με την αρχική τιμή για τη συστολική αρτηριακή πίεση: ετορικοξίμπη 7,7 mmHg, σελεκοξίμπη 2,4 mmHg, ναπροξένη 3,6 mmHg).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### *Απορρόφηση*

Η ετορικοξίμπη μετά από χορήγηση από το στόμα απορροφάται καλά. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 100 %. Μετά από δόση 120 mg εφάπαξ ημερησίως σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (μέση γεωμετρική  $C_{max}$ =3.6  $\mu$ g/ml) παρατηρήθηκε σε 1 ώρα περίπου ( $T_{max}$ ) μετά τη χορήγηση σε ενήλικες εν νηστεία. Η γεωμετρική μέση περιοχή κάτω από την καμπύλη ( $AUC_{0-24hr}$ ) ήταν 37.8  $\mu$ g hr/ml. Η φαρμακοκινητική της ετορικοξίμπης είναι γραμμική καθ' όλο το εύρος της κλινικής δοσολογίας.

Η συγχορήγηση με τροφή (γεύμα με υψηλά λιπαρά ) δεν είχε επίδραση στο ποσοστό απορρόφησης του ετορικοξίμπη μετά από χορήγηση δόσης 120 mg. Ο ρυθμός απορρόφησης επηρεάστηκε με αποτέλεσμα να μειωθεί η  $C_{max}$  κατά 36 % και να αυξηθεί η  $T_{max}$  κατά 2 ώρες. Αυτά τα στοιχεία θεωρείται ότι δεν είναι κλινικά σημαντικά. Στις κλινικές μελέτες η ετορικοξίμπη χορηγήθηκε χωρίς να ληφθεί υπόψη η λήψη τροφής.

### *Κατανομή*

Η ετορικοξίμπη δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 92 % περίπου σε συγκεντρώσεις 0.05 µg/ml έως 5 µg/ml. Ο ογκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση ( $V_{dss}$ ) στον άνθρωπο είναι 120 λίτρα περίπου.

Η ετορικοξίμπη διαπερνά τον πλακούντα στους αρουραίους και τα κουνέλια και τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό στους αρουραίους.

### *Μεταβολισμός*

Η ετορικοξίμπη μεταβολίζεται εκτεταμένα με περίπου < 1 % της δόσης να ανακτάται στα ούρα ως αμετάβλητο φάρμακο. Η κύρια μεταβολική οδός ώσπου να παραχθεί το 6'-hydroxymethylo-παράγωγο, καταλύεται μέσω των ενζύμων CYP. Το CYP3A4 φαίνεται να εμπλέκεται στον μεταβολισμό της ετορικοξίμπης *in vivo*. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι το CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 και το CYP2C19 μπορούν επίσης να συμμετέχουν ως καταλύτες στην κύρια μεταβολική οδό, όμως δεν έχει μελετηθεί *in vivo* η ποσοτική αναλογία.

Στον άνθρωπο έχουν εντοπισθεί πέντε μεταβολίτες. Ο κύριος μεταβολίτης είναι το παράγωγο του 6'-καρβοξυλικού οξέος της ετορικοξίμπης, που παράγεται από την περαιτέρω οξειδωση του 6'-υδροξυμεθυλο παραγώγου. Οι κύριοι αυτοί μεταβολίτες είτε δεν έχουν καμμία δραστηριότητα ή έχουν μόνο ασθενή δράση ως αναστολείς της COX-2. Κανένας από αυτούς τους μεταβολίτες δεν αναστέλλει την COX-1.

### *Απομάκρυνση*

Μετά από χορήγηση από το στόμα μίας εφάπαξ ενδοφλέβιας ραδιοσημασμένης δόσης 25 mg ετορικοξίμπης σε υγιή άτομα, 70 % της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και 20 % στα κόπρανα, κατά το πλείστον ως μεταβολίτες. Λιγότερο από 2 % ανακτήθηκε ως αμετάβλητο φάρμακο.

Η απομάκρυνση του ετορικοξίμπη επισυμβαίνει σχεδόν αποκλειστικά μέσω του μεταβολισμού του, ακολουθούμενη από νεφρική απέκκριση. Οι συγκεντρώσεις της ετορικοξίμπης σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται εντός επτά ημερών, με εφάπαξ ημερήσια χορήγηση 120 mg, με ρυθμό συσσώρευσης περίπου 2, που αντιστοιχεί σε χρόνο ημίσειας ζωής 22 ώρες περίπου. Η κάθαρση στο πλάσμα μετά από μία ενδοφλέβια χορήγηση 25 mg, υπολογίζεται ότι είναι περίπου 50 ml/min.

### *Χαρακτηριστικά σε Ασθενείς*

**Ηλικιωμένοι:** Η φαρμακοκινητική του φαρμάκου στους ηλικιωμένους ασθενείς (65 ετών και άνω) είναι παρόμοια με αυτή σε νεότερους ασθενείς.

**Γένος:** Η φαρμακοκινητική της ετορικοξίμπης είναι παρόμοια σε άνδρες και γυναίκες.

**Ηπατική ανεπάρκεια:** Οι ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 5-6) στους οποίους χορηγήθηκε εφ'άπαξ δόση ετορικοξίμπη 60 mg ημερησίως, είχαν περίπου 16% υψηλότερη μέση τιμή AUC σε σχέση με αυτή των υγιών ατόμων στα οποία χορηγήθηκε η ίδια δόση. Ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 7-9) στους οποίους χορηγήθηκε ετορικοξίμπη 60 mg **κάθε δεύτερη ημέρα**, είχαν παρόμοια μέση τιμή της AUC με εκείνη των υγιών ατόμων στα οποία χορηγήθηκε 60 mg ετορικοξίμπη μία φορά ημερησίως.

Δεν υπάρχουν κλινικά ή στοιχεία φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh  $\geq 10$ ) (βλέπε 4.2 και 4.3).

**Νεφρική ανεπάρκεια:** Η φαρμακοκινητική εφ'άπαξ δόσης 120 mg ετορικοξίμπης σε ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, που υποβάλλονται σε αιμοδιύλωση, δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από αυτή σε υγιή άτομα. Η συμβολή της αιμοδιάλυσης στην απομάκρυνση (κάθαρση διάλυσης περίπου 50 ml/min) ήταν αμελητέα (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

**Παιδιατρικοί ασθενείς:** Δεν έχει μελετηθεί η φαρμακοκινητική της ετορικοξίμπης σε παιδιατρικούς

ασθενείς (ηλικίας <12 ετών).

Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής (n=16) που διεξήχθη σε εφήβους (ηλικίας 12 έως 17 ετών) η φαρμακοκινητική στους εφήβους που ζυγίζουν 40 ως 60 kg, που τους χορηγήθηκε ετορικοξίμπη 60 mg μία φορά ημερησίως και στους εφήβους που ζυγίζουν > 60 kg, που τους χορηγήθηκε ετορικοξίμπη 90 mg μία φορά ημερησίως, ήταν παρόμοια με την φαρμακοκινητική στους ενήλικες, στους οποίους χορηγήθηκε 90 mg ημερησίως. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ετορικοξίμπη σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί (βλέπε παράγραφο 4.2,)

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σε προκλινικές μελέτες, αποδείχθηκε ότι η ετορικοξίμπη δεν είναι γενοτοξική. Η ετορικοξίμπη δεν ήταν καρκινογόνος στα ποντίκια. Οι αρουραίοι παρουσίασαν ηπατοκυτταρικό και θυλακιώδες κυτταρικό αδένωμα του θυρεοειδούς σε δόσεις >2 φορές την ημερήσια ανθρώπινη δόση [90 mg], με βάση τη συστηματική έκθεση, όταν χορηγήθηκε περίπου για δύο χρόνια. Ηπατοκυτταρικά και θυλακιώδη αδενώματα του θυρεοειδούς που παρατηρήθηκαν στους αρουραίους, θεωρούνται ότι είναι το αποτέλεσμα ενός ειδικού μηχανισμού στους αρουραίους που σχετίζεται με την επαγωγή του ηπατικού ενζύμου CYP. Η ετορικοξίμπη δεν έδειξε ότι προκαλεί επαγωγή του ηπατικού ενζυμικού συστήματος CYP3A στον άνθρωπο.

Στους αρουραίους, η τοξικότητα της ετορικοξίμπης στο γαστρεντερικό αυξήθηκε με τη δόση και το χρόνο έκθεσης. Σε μια 14 εβδομάδων μελέτη τοξικότητας, η ετορικοξίμπη προκάλεσε γαστρεντερικά έλκη (σε έκθεση μεγαλύτερη από την ανθρώπινη στη θεραπευτική δόση). Σε μελέτες τοξικότητας 53 και 106 εβδομάδων, παρατηρήθηκαν επίσης γαστρεντερικά έλκη (σε έκθεση συγκρίσιμη της ανθρώπινης στη θεραπευτική δόση). Σε υψηλά επίπεδα έκθεσης έχουν παρουσιασθεί νεφρικές και γαστρεντερικές ανωμαλίες στους σκύλους.

Η ετορικοξίμπη δεν ήταν τερατογόνος σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας, που διεξήχθησαν σε αρουραίους με 15 mg/kg/ημέρα (αυτό αντιστοιχεί περίπου σε 1.5 φορές στην ημερήσια ανθρώπινη δόση [90 mg] βάσει της συστηματικής έκθεσης). Στα κουνέλια, παρατηρήθηκε μια σχετιζόμενη με τη θεραπεία εμφάνιση καρδιαγγειακών δυσμορφιών σε επίπεδα έκθεσης, που είναι μικρότερα από ότι της κλινικής έκθεσης της ημερήσιας ανθρώπινης δόσης (90 mg). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν εξωτερικές ή σκελετικές εμβρυϊκές δυσμορφίες σχετιζόμενες με την θεραπεία. Στους αρουραίους και στα κουνέλια υπήρξε μία δόσοεξαρτώμενη αύξηση αποβολών μετά την σύλληψη σε εκθέσεις μεγαλύτερες ή ίσες με 1.5 φορές της ανθρώπινης έκθεσης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Η ετορικοξίμπη εκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν σε συγκεντρώσεις περίπου διπλάσιες από αυτές στο πλάσμα. Υπήρξε μείωση στο σωματικό βάρος των νεογνών μετά από την έκθεση αυτών στο γάλα της μητέρας που ελάμβανε ετορικοξίμπη κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

*Πυρήνας :*

Calcium hydrogen phosphate (anhydrous)

Croscarmellose sodium

Magnesium stearate

Microcrystalline cellulose.

*Επικάλυψη δισκίου :*

Carnauba wax

Lactose monohydrate

Hypromellose

Titanium dioxide (E-171)

Triacetin

Τα δισκία 30-, 60- και 120- mg περιέχουν επίσης indigo carmine lake (E132), και yellow ferric oxide (E172).

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φιάλες: Να φυλάσσεται ο περιέκτης ερμητικά κλειστός για να προστατεύεται από την υγρασία.

Blisters Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

30 mg

Aluminium/aluminium blisters σε συσκευασίες που περιέχουν 7 και 28 δισκία.

60, 90, και 120 mg

Aluminium/aluminium blisters σε συσκευασίες που περιέχουν 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98, ή 100 δισκία.

Aluminium/aluminium blisters (unit dose) σε συσκευασίες των 50 ή 100 δισκίων.

Λευκές, στρογγυλές φιάλες HDPE με λευκό πώμα πολυπροπυλενίου, που περιέχουν 30 δισκία και 2 περιέκτες με 1 g αποξηραντικού ή 90 δισκία και ένα περιέκτη με 1 g αποξηραντικού.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Βλέπε Παράρτημα I. Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Ονομα και Διεύθυνση}

{τηλ}

{fax}

{e-mail}

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

## **ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**



## ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

### ΚΟΥΤΙ

#### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

< ARCOXIA (βλέπε Παράρτημα Ι)> 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
< ARCOXIA (βλέπε Παράρτημα Ι) > 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
< ARCOXIA (βλέπε Παράρτημα Ι) > 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
< ARCOXIA (βλέπε Παράρτημα Ι) > 120 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

[βλέπε Παράρτημα Ι- Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Ετορικοξίμη

#### 2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg ετορικοξίμη  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 60 mg ετορικοξίμη  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 90 mg ετορικοξίμη  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 120 mg ετορικοξίμη

#### 3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Lactose (βλέπε Φύλλο Οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες)

#### 4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 mg

7 Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

28 Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

60 mg-90 mg-120 mg

2 Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5 Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

7 Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

10 Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

20 Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

28 Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

30 Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

50 Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

84 Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

98 Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

100 Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

50 Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (unit dose)

100 Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (unit dose)

30 Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (Φιάλες HDPE)

90 Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (Φιάλες HDPE )

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**Φιάλες**

Να φυλάσσεται ο περιέκτης ερμητικά κλειστός για να προστατεύεται από την υγρασία.

**Blisters**

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

<[Βλέπε Παράρτημα Ι. Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο] >

{Όνομα και Διεύθυνση}

<{τηλ}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

ΠΑΡΤΙΔΑ

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ</b> |
|-------------------------------------------|

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

|                           |
|---------------------------|
| <b>15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ</b> |
|---------------------------|

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

< ARCOXIA (βλέπε Παράρτημα Ι) > 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
< ARCOXIA (βλέπε Παράρτημα Ι) > 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
< ARCOXIA (βλέπε Παράρτημα Ι) > 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
< ARCOXIA (βλέπε Παράρτημα Ι) > 120 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

[βλέπε Παράρτημα Ι- Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Ετορικοξίμη

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[βλέπε Παράρτημα Ι- Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

MSD

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

ΠΑΡΤΙΔΑ

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΕ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΜΟΝΑΔΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΗ HDPE

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

< ARCOXIA (βλέπε Παράρτημα Ι) > 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
< ARCOXIA (βλέπε Παράρτημα Ι) > 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
< ARCOXIA (βλέπε Παράρτημα Ι) > 120 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

[βλέπε Παράρτημα Ι- Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Ετορικοξίμη

|                            |
|----------------------------|
| <b>2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ</b> |
|----------------------------|

Από στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ</b> |
|----------------------------|

ΛΗΞΗ

|                            |
|----------------------------|
| <b>4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ</b> |
|----------------------------|

ΠΑΡΤΙΔΑ

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΣΕ ΒΑΡΟΣ, ΣΕ ΟΓΚΟ Η ΣΕ ΜΟΝΑΔΑ</b> |
|-----------------------------------------------------|

30 Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (φιάλες HDPE)

90 Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (Φιάλες HDPE)

|                         |
|-------------------------|
| <b>6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ</b> |
|-------------------------|

## **ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ

< >

<

< ARCOXIA >30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
< ARCOXIA >60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
< ARCOXIA >90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
< ARCOXIA >120 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

[Βλέπε Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Ετορικοξίμητη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε οποιοδήποτε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο συμπληρώθηκε για σας. Δεν πρέπει να το δώσετε σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

### **Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:**

1. Τί είναι το < ARCOXIA> και ποιά είναι η χρήση του;
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε < ARCOXIA >
3. Πώς να πάρετε < ARCOXIA >
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πως να φυλάσσεται το< ARCOXIA >
6. Λοιπές πληροφορίες

### **1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ < ARCOXIA ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ**

- Το <ARCOXIA> είναι ένα φάρμακο της κατηγορίας των φαρμάκων που ονομάζονται εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2. Αυτά ανήκουν σε μία κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται μη στεροειδή αντι-φλεγμονώδη φάρμακα(ΜΣΑΦ).
- Το <ARCOXIA> βοηθά στη μείωση του πόνου και του οιδήματος(φλεγμονής) στις αρθρώσεις και τους μύες σε άτομα με οστεοαρθρίτιδα, ρευματοειδή αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και ουρική αρθρίτιδα.

#### **Τί είναι η οστεοαρθρίτιδα:**

Η οστεοαρθρίτιδα είναι μία πάθηση των αρθρώσεων. Προέρχεται από τη σταδιακή αποικοδόμηση του χόνδρου που προστατεύει τα άκρα (επιφύσεις) των οστών. Αυτό προκαλεί οίδημα (φλεγμονή), πόνο, ευαισθησία των αρθρώσεων, δυσκαμψία και περιορισμό κινητικότητας

#### **Τί είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα;**

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων που διαρκεί μεγάλο χρονικό διάστημα. Προκαλεί πόνο, δυσκαμψία, οίδημα και αυξάνει την απώλεια της

κινητικότητας των αρθρώσεων που έχουν προσβληθεί. Επίσης προκαλεί φλεγμονή σε άλλα σημεία του σώματος .

### **Τί είναι η ουρική αρθρίτιδα;**

Η ουρική αρθρίτιδα είναι μία πάθηση από ξαφνικές υποτροπιάζουσες κρίσεις πολύ επώδυνης, φλεγμονής και ερυθρότητα των αρθρώσεων . Προκαλείται από την εναπόθεση μεταλλικών κρυστάλλων στις αρθρώσεις.

### **Τί είναι η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα;**

Η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος της σπονδυλικής στήλης και των μεγάλων αρθρώσεων

## **2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ <ARCOXIA>**

### **Μην πάρετε το <ARCOXIA> :**

- Εάν είστε αλλεργικοί (υπερευαίσθητοι) στην ετορικοξίμη ή σε κάποιο από άλλα τα συστατικά του <ARCOXIA> (βλέπε Λοιπές πληροφορίες, παράγραφος 6).
- εάν είστε αλλεργικοί σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα(ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης και των αναστολέων COX-2 (βλέπε Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες παράγραφος 4).
- Εάν έχετε πρόσφατα πεπτικό έλκος ή αιμορραγία στο στομάχι σας ή το γαστρεντερικό
- Εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο
- Εάν έχετε σοβαρή νεφρική νόσο
- Εάν είστε έγκυος, ή σκοπεύετε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε (βλέπε Χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης και κατά τη διάρκεια του θηλασμού
- Εάν είστε ηλικίας κάτω των 16 ετών
- Εάν έχετε φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, όπως νόσο του Crohn, ελκώδη κολίτιδα,ή κολίτιδα
- εάν ο γιατρός σας έχει διαγνώσει καρδιακά προβλήματα συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας (μέτριου ή σοβαρού βαθμού), στηθάγχη (θωρακικό άλγος) ή εάν είχατε στο παρελθόν ένα καρδιακό επεισόδιο, χειρουργική επέμβαση με by pass, περιφερική αρτηριοπάθεια, (κακή κυκλοφορία στις κνήμες ή στα κάτω άκρα λόγω στένωσης ή απόφραξης αρτηριών), ή οποιουδήποτε είδους επεισόδιο (συμπεριλαμβανομένου του ήπιου εγκεφαλικού επεισοδίου, παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, ΤΙΑ ).Η ετορικοξίμη μπορεί να αυξήσει λίγο τον κίνδυνο καρδιακού επεισοδίου και εγκεφαλικού επεισοδίου και γι αυτό δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σ' αυτούς που έχουν ήδη καρδιακά προβλήματα ή εγκεφαλικό επεισόδιο.
- εάν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση που δεν έχει ελεγχθεί με θεραπεία ( να ελέγξετε με το γιατρό σας ή νοσοκόμο εάν δεν είστε σίγουροι ότι η πίεσή σας έχει ελεγχθεί επαρκώς).
- Εάν πιστεύετε ότι κάποιο από τα παραπάνω σας αφορά, μη λαμβάνετε τα δισκία έως ότου συμβουλευθείτε το γιατρό σας.

### **Προσέξτε ιδιαίτερα με το < ARCOXIA >**

Το <ARCOXIA> μπορεί να μην είναι κατάλληλο για σας ή να είναι αναγκαίο να παρακολουθείστε τακτικά όσο το παίρνετε εάν οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σας αφορά :

- Έχετε ιστορικό στομαχικών αιμορραγιών ή ελκών
- Έχετε αφυδάτωση, προκαλούμενη π.χ. από παρατεταμένους έμετους ή διάρροια;
- Έχετε οίδημα λόγω κατακράτησης υγρών;
- Έχετε ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, καρδιακού επεισοδίου ή άλλου τύπου, καρδιαγγειακού νοσήματος;
- Έχετε ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή ήπιου εγκεφαλικού επεισοδίου;



- Έχετε ιστορικό αυξημένης αρτηριακής πίεσης. Το <ARCOXIA> μπορεί να αυξήσει σε ορισμένα άτομα την αρτηριακή πίεση, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις και ο γιατρός σας θα θελήσει να ελέγξει την πίεσή σας κατά διαστήματα
- Εάν έχετε ιστορικό ηπατικής ή νεφρικής νόσου;
- Έχετε λάβει θεραπεία για κάποια λοίμωξη. Το <ARCOXIA> είναι δυνατόν να καλύψει ή να αποκρύψει τον πυρετό που είναι ένδειξη λοίμωξης.
- Είστε γυναίκα που προσπαθεί να μείνει έγκυος ;
- Εάν είστε ηλικιωμένοι (π.χ. άνω των 65 ετών)
- Εάν έχετε διαβήτη, υψηλή χοληστερόλη ή είστε καπνιστής. Αυτές οι καταστάσεις μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για καρδιακή νόσο.

Εάν δεν είστε σίγουροι ότι οποιοδήποτε από τα παραπάνω σας αφορά, **μιλήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε <ARCOXIA>** για να αποφασισθεί εάν το φάρμακο είναι κατάλληλο για σας.

Το <ARCOXIA> ενεργεί το ίδιο καλά σε ηλικιωμένους και νεώτερους ενήλικες ασθενείς. Εάν είστε ηλικιωμένοι ( π.χ. άνω των 65 ετών) ο γιατρός σας θα θέλει να σας κάνει ένα κατάλληλο έλεγχο. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ARCOXIAλικιωμένους ασθενείς.

### Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλούμε ενημερώστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας, εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει οποιοδήποτε άλλο φάρμακο, συμπεριλαμβανομένων αυτών που παίρνετε χωρίς συνταγή.

Ιδιαίτερως, εάν λαμβάνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα, ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθήσει για να ελέγξει εάν το φάρμακο σας είναι κατάλληλο, μόλις αρχίσετε να παίρνετε <ARCOXIA>:

- φάρμακα που αραιώνουν το αίμα (αντιπηκτικά), όπως βαρφαρίνη
- Ριφαμπικίνη (ένα αντιβιοτικό)
- Μεθοτρεξάτη( ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος και συχνά χρησιμοποιείται στην ρευματοειδή αρθρίτιδα).
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να βοηθήσουν στον έλεγχο της υψηλής αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής ανεπάρκειας) και ονομάζονται αναστολείς ΜΕΑ και ανταγωνιστές της Αγγειοτασίνης π.χ. εναλαπρίλη, και ραμιπρίλη και λοζαρτάνη και βαλσαρτάνη.
- λίθιο (φάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία κάποιων τύπων κατάθλιψης).
- διουρητικά (water tablets
- κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους(tacrolimus, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος ).
- διγοξίνη (φάρμακο που χρησιμοποιείται για την καρδιακή ανεπάρκεια και τον άτακτο καρδιακό ρυθμό)
- μινοξιδίλη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της υπέρτασης)
- σαλβουταμόλη δισκία ή πόσιμο διαλυμα (ένα φάρμακο για το άσθμα)
- από του στόματος αντισυλληπτικά.
- θεραπεία Υποκατάστασης Ορμονών
- ασπιρίνη, ο κίνδυνος για στομαχικά έλκη είναι μεγαλύτερος εάν λαμβάνεται ταυτόχρονα <ARCOXIA> με ασπιρίνη.  
Το <ARCOXIA> μπορεί να λαμβάνεται ταυτόχρονα με ασπιρίνη σε χαμηλές δόσεις. Εάν λαμβάνετε ήδη χαμηλή δόση ασπιρίνης για καρδιαγγειακή προστασία ή εγκεφαλικό, δεν θα πρέπει να διακόψετε χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας  
-Δεν πρέπει να λαμβάνετε μεγάλες δόσεις ασπιρίνης με άλλα αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή ενώ λαμβάνετε <ARCOXIA> .

### Κύηση και θηλασμός

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται <ARCOXIA> κατά τη διάρκεια της κύησης. Εάν είστε ή νομίζετε ότι

είστε έγκυος ή σκοπεύετε να μείνετε έγκυος, μην λαμβάνετε αυτά τα δισκία. Εάν μείνετε έγκυος σταματήστε να λαμβάνετε τα δισκία και συμβουλευτείτε το γιατρό σας. Συμβουλευθείτε το γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουροι ή χρειάζεσθε περισσότερες οδηγίες.

Δεν είναι γνωστό εάν η <ARCOXIA> απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε συμβουλευτείτε το γιατρό σας, πριν πάρετε <ARCOXIA>. Εάν λαμβάνετε <ARCOXIA> δεν πρέπει να θηλάζετε.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών:**

Ζάλη και υπνηλία έχουν αναφερθεί για κάποιους ασθενείς που ελάμβαναν <ARCOXIA>. Μην οδηγείτε εάν παρουσιάσετε ζάλη ή υπνηλία. Μην χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανές εάν παρουσιάσετε ζάλη ή υπνηλία.

### **Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του <ARCOXIA>**

Το <ARCOXIA> περιέχει λακτόζη. Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

## **3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ <ARCOXIA>**

Να παίρνετε <ARCOXIA> πάντοτε αυστηρώς σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Θα πρέπει να ελέγξετε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας εάν δεν είστε σίγουροι.

Τα δισκία <ARCOXIA> δεν πρέπει να λαμβάνονται από παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 16 ετών.

Το <ARCOXIA> πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα, μια φορά την ημέρα.  
Το <ARCOXIA> μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Να μην λαμβάνετε περισσότερα δισκία από τη συνιστώμενη δόση για την κατάστασή σας. Ο γιατρός σας θα θέλει από καιρό σε καιρό να συζητάτε για τη θεραπεία σας. Είναι σημαντικό να παίρνετε την χαμηλότερη δόση που ελέγχει τον πόνο και δεν πρέπει να λάβετε <ARCOXIA> για μεγαλύτερο διάστημα από ότι είναι απαραίτητο. Αυτό συμβαίνει διότι ο κίνδυνος καρδιακών επεισοδίων και εγκεφαλικών μπορεί να αυξηθεί με παρατεταμένη θεραπεία, ιδιαίτερα, με μεγάλες δόσεις.

#### *Οστεοαρθρίτιδα*

Η συνιστώμενη δόση είναι 30 mg, μία φορά την ημέρα, που αυξάνεται σε 60 mg μία φορά την ημέρα εάν είναι απαραίτητο.

#### *Ρευματοειδής Αρθρίτιδα*

Η συνιστώμενη δόση είναι 90 mg μία φορά την ημέρα

#### *Ουρική αρθρίτιδα*

Η συνιστώμενη δόση είναι 120 mg μία φορά την ημέρα, η οποία πρέπει να λαμβάνεται μόνο κατά τη διάρκεια του οξύ πόνου που περιορίζεται στο μέγιστο θεραπείας 8 ημερών.

#### *Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα*

Η συνιστώμενη δόση είναι 90 mg μία φορά την ημέρα.

### **Άτομα με ηπατικά προβλήματα**

- Εάν έχετε ήπια ηπατική νόσο, δεν θα πρέπει να λάβετε περισσότερο από 60 mg ημερησίως.

- Εάν έχετε μέτρια ηπατική νόσο, δεν πρέπει να λάβετε περισσότερο από 60 mg **κάθε δεύτερη** ημέρα ή 30 mg ημερησίως.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση <ARCOXIA> από την κανονική**

Μην πάρετε περισσότερα δισκία από ό,τι σας συνταγογράφησε ο γιατρός σας. Εάν πήρατε περισσότερα δισκία <ARCOXIA>, επικοινωνείτε αμέσως με το γιατρό σας.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε <ARCOXIA>**

Είναι σημαντικό να λαμβάνετε <ARCOXIA> όπως έχει συνταγογραφηθεί από το γιατρό σας. Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, παραλείψετε τελείως τη δόση αυτή, μην πάρετε επιπλέον δόση για να την καλύψετε, αλλά συνεχίστε με το κανονικό σας δοσολογικό σχήμα την επόμενη ημέρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να την καλύψετε τη δοσολογία που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περαιτέρω απορίες για τη χρήση του προϊόντος, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

### **4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το <ARCOXIA> μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία πρέπει να σταματήσετε το <ARCOXIA> και να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας**

- δύσπνοια, θωρακικό άλγος, ή οίδημα των αστραγάλων ή εάν αυτοί χειροτερεύουν
- κιτρίνισμα του προσώπου και των οφθαλμών (ίκτερος)-αυτά είναι σημεία ηπατικών προβλημάτων
- σοβαρός ή συνεχόμενος στομαχικός πόνος ή τα κόπρανα γίνονται μαύρα
- μία αλλεργική αντίδραση που μπορεί να συμπεριλαμβάνει δερματικά προβλήματα όπως έλκη ή κυνελίδωση ή οίδημα του προσώπου, των χειλέων, της γλώσσας ή του λαιμού που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να παρουσιαστούν στη διάρκεια της θεραπείας με <ARCOXIA> :

#### **Συχνές (που εμφανίζονται τουλάχιστον σε περισσότερο από 1 στα 100 και λιγότερο από 1 σε 10 άτομα)**

Αδυναμία, και κόπωση, ζάλη, κεφαλαλγία, ασθένεια παρόμοια με τη γρίπη, διάρροια, αέρια, ναυτία, δυσπεψία, στομαχικός άλγος ή δυσφορία, οπισθοστερνικός καύσος, αλλαγές στον αιματολογικό έλεγχο σχετικά με το ήπαρ, οίδημα των κνημών και/ή των κάτω άκρων λόγω της κατακράτησης υγρών, αυξημένη αρτηριακή πίεση, αίσθημα παλμών, μώλωπες.

#### **Όχι συχνές (που εμφανίζονται τουλάχιστον σε περισσότερο από 1 στα 1000 και λιγότερο από 1 σε 100 άτομα)**

Στομαχικός ή εντερικός τυμπανισμός, θωρακικό άλγος, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακό επεισόδιο, εγκεφαλικό επεισόδιο, ήπιο εγκεφαλικό επεισόδιο (παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο),

μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός (κολπική μαρμαρυγή), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, αυξημένα επίπεδα καλίου στο αίμα, αλλαγές στους ελέγχους αίματος ή ούρων σχετικά με τους νεφρούς, αλλαγές στην εντερική κίνηση, χαρακτηριστικές συνήθειες συμπεριλαμβανομένης της δυσκοιλιότητας, ξηροστομία, στοματικά έλκη, μεταβολές στη γεύση, γαστρεντερίτιδα, γαστρίτιδα, στομαχικό έλκος, αίσθημα ασθένειας (έμετος), σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, φλεγμονή του οισοφάγου, θολή όραση, ερεθισμός των οφθαλμών και ερυθρότητα, αιμορραγία μύτης, εμβοές ώτων, ίλιγγος, αύξηση ή μείωση της όρεξης, αύξηση βάρους, μυϊκές κράμπες / σπασμοί, μυϊκός πόνος / δυσκαμψία, δυσκολία στον ύπνο, υπνηλία, αιμωδία ή μυρμηκίαση, ανησυχία, κατάθλιψη, μείωση της νοητικής οξύτητας, δυσκολία στην αναπνοή, βήχας, οίδημα του προσώπου, έξαψη, δερματικό εξάνθημα ή κνησμός του δέρματος, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος.

**Σπάνιες (που εμφανίζονται σε περισσότερο από 1 στους 10.000 και λιγότερο από 1 σε 1.000 άτομα)**

Χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα.

**Πολύ σπάνιες (που εμφανίζονται σε λιγότερο από 1 σε 10.000 άτομα)**

Αλλεργικές αντιδράσεις, (που μπορεί να είναι αρκετά σοβαρές, ώστε να απαιτηθεί άμεσα ιατρική βοήθεια) συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης, οίδημα του προσώπου, των χειλέων, της γλώσσας, και/ή του λαιμού, που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση, βρογχόσπασμο, (συριγμό ή δύσπνοια), σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, φλεγμονή του επιθηλίου του στομάχου ή στομαχικά έλκη που μπορεί να γίνουν σοβαρά και να αιμορραγήσουν, ηπατικά προβλήματα, σοβαρά νεφρικά προβλήματα, σοβαρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης, σύγχυση, αίσθημα να βλέπει, να αισθάνεται, και να ακούει πράγματα που δεν υπάρχουν (ψευδαισθήσεις).

Εάν κάποια από τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνεται σοβαρή, ή εάν αισθανθείτε οποιοσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν αναφέρονται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

## **5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ <ARCOXIA>**

Να φυλάσσετε τα δισκία σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείται το <ARCOXIA> μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη συσκευασία. Η ημερομηνία λήξης αναφέρεται στην τελευταία ημέρα του μηνός.

Φιάλες: Να φυλάσσεται ο περιέκτης ερμητικά κλειστός για να προστατεύεται από την υγρασία

Blisters: Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πως να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **Τι περιέχει το <ARCOXIA>**

- Η δραστική ουσία είναι η ετορικοξίμη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30, 60, 90 ή 120 mg ετορικοξίμη.
- Τα άλλα συστατικά είναι:

Πυρήνας : calcium hydrogen phosphate (anhydrous), croscarmellose sodium, magnesium stearate, microcrystalline cellulose

Επικάλυψη δισκίου: carnauba wax, lactose monohydrate, hypromellose, titanium dioxide (E-171), triacetin. Τα δισκία 30-, 60-και 120- mg επίσης περιέχουν yellow ferric oxide (E172, παράγοντας χρώσης) και indigo carmine lake (E132 παράγοντας χρώσης)

### **Εμφάνιση του <ARCOXIA> και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Τα δισκία <ARCOXIA> διατίθενται σε τέσσερις περιεκτικότητες:

Δισκία 30 mg χρώματος μπλε-πράσινου επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, σε σχήμα μήλου, αμφίκυρτα, με σημειωμένο στη μία πλευρά το “ ACX 30” και “ 101” στην άλλη.

Δισκία 60 mg χρώματος σκούρου πράσινου επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, σε σχήμα μήλου, αμφίκυρτα, με σημειωμένο στη μία πλευρά το “ARCOXIA 60 ” και “200 ” στην άλλη.

Δισκία 90 mg χρώματος λευκού, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, σε σχήμα μήλου, αμφίκυρτα, με σημειωμένο στη μία πλευρά το “ ARCOXIA 90 ” και “202 ” στην άλλη.

Δισκία 120 mg χρώματος ανοιχτού πράσινου, σε σχήμα μήλου, αμφίκυρτα, με σημειωμένο στη μία πλευρά το “ ARCOXIA 120 ” και “204 ” την άλλη.

Μεγέθη συσκευασιών :

30 mg

Μεγέθη συσκευασίας των 7 και 28 δισκίων σε blisters.

60 , 90 , 120 mg

Μεγέθη συσκευασίας των 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 ή 100 δισκίων σε blisters ή 30 και 90 δισκίων σε φιάλες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος της Αδειας Κυκλοφορίας και Παραγωγός**

*Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο*

{Ονομα και διεύθυνση}

{τηλ}

{fax}

{e-mail}

### **Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (EOX) με τις ακόλουθες ονομασίες:**

|             |                                                           |
|-------------|-----------------------------------------------------------|
| Austria     | Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg-Filmtabletten         |
| Belgium     | Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés |
| Bulgaria    | ARCOXIA                                                   |
| Czech Rep.  | ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg                       |
| Cyprus      | Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg                                |
| Denmark     | Arcoxia                                                   |
| Estonia     | Arcoxia                                                   |
| Finland     | Arcoxia 30, 60, 90 ja 120 mg tabletti, kalvopäällysteinen |
| France      | Arcoxia 30 mg, comprimé pelliculé                         |
| Germany     | ARCOXIA 30/60/90/120 mg Filmtabletten                     |
| Greece      | ARCOXIA 30mg, 60mg, 90mg, 120mg film-coated tablets       |
| Hungary     | Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg filmdoboz             |
| Iceland     | Arcoxia                                                   |
| Ireland     | Arcoxia 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets          |
| Italy       | Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg compresse rivestite con film   |
| Latvia      | Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg un 120 mg apvalkotās tabletes |
| Lithuania   | Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg plėvele dengtos tabletės       |
| Luxembourg  | Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés |
| Malta       | ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets          |
| Netherlands | Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg                       |

|                |                                                                         |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Norway         | Arcoxia                                                                 |
| Poland         | ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg tabletki powlekane                  |
| Portugal       | ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg comprimidos revestidos por película |
| Romania        | ARCOXIA 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimate filmate                        |
| Slovakia       | ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg                                     |
| Slovenia       | Arcoxia 30/60/90/120 mg filmsko obložene tablete                        |
| Spain          | Arcoxia 30, 60, 90 y 120 mg comprimidos recubiertos con película        |
| Sweden         | Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg och 120 mg filmdragerade tabletter          |
| United Kingdom | ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets                        |

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις (ΜΜ/ΕΕΕΕ)**

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV**  
**ΟΡΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## ΟΡΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Οι εθνικές αρμόδιες αρχές πρέπει να διασφαλίσουν ότι οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας πληρούν τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

- Σε όλους τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας οι οποίοι συνταγογραφούν ετορικοξίμη σύμφωνα με τις εθνικές πρακτικές πρέπει να αποσταλεί άμεση κοινοποίηση (*DHPC-Direct Healthcare Professional Communication*). Οι πληροφορίες πρέπει να ενημερώνουν τους επαγγελματίες στον τομέα της υγείας σχετικά με τους καρδιονεφρικούς κινδύνους που σχετίζονται με το Arcoxia και πρέπει να εναρμονίζονται με την εγκεκριμένη από την CHMP άμεση κοινοποίηση.