

**LISA I**

**RAVIMITE NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, TUGEVUSTE, MANUSTAMISVIISIDE,  
TAOTLEJATE, MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

| <b>Liikmesriik</b> | <b>Müügiloa hoidja</b>   | <b>Ravimi väljamõeldud nimetus</b> | <b>Tugevus</b> | <b>Ravimvorm</b>                  | <b>Manustamisviis</b> |
|--------------------|--|------------------------------------|----------------|-----------------------------------|-----------------------|
| Austria            | Merck Sharp & Dohme GmbH<br>Donau - City - Straße 6<br>A-1220 Wien<br>Austria                      | Arcoxia                            | 90 mg          | õhukese polümeerikattega tabletid | suukaudne             |
| Belgia             | Merck Sharp and Dohme<br>Chasussée de Waterloo 1135<br>B-1180 Brussels<br>Belgium                  | Arcoxia                            | 90 mg          | õhukese polümeerikattega tabletid | suukaudne             |
| Tšehhi             | Merck Sharp & Dohme B.V.<br>Waanderweg 39<br>NL-2031 BN Haarlem<br>The Netherlands                 | Arcoxia                            | 90 mg          | õhukese polümeerikattega tabletid | suukaudne             |
| Küpros             | Merck Sharp & Dohme BV. Waarderweg<br>39<br>NL-2031 BN Haarlem<br>The Netherlands                  | Arcoxia                            | 90 mg          | õhukese polümeerikattega tabletid | suukaudne             |
| Taani              | Merck Sharp & Dohme B.V.<br>Waarderweg 39<br>Postbox 581<br>NL 2031 BN Haarlem<br>The Netherlands  | Arcoxia                            | 90 mg          | õhukese polümeerikattega tabletid | suukaudne             |
| Eesti              | Merck Sharp & Dohme OÜ<br>Peterburi tee 46<br>11415 Tallinn<br>Estonia                             | Arcoxia                            | 90 mg          | õhukese polümeerikattega tabletid | suukaudne             |
| Soome              | Merck Sharp & Dohme B.V.<br>Waarderweg 39,<br>P.O Box 581<br>NL-2031 BN Haarlem<br>The Netherlands | Arcoxia                            | 90 mg          | õhukese polümeerikattega tabletid | suukaudne             |

| <b>Liikmesriik</b> | <b>Müügiloa hoidja</b>   | <b>Ravimi väljamõeldud nimetus</b> | <b>Tugevus</b> | <b>Ravimvorm</b>                  | <b>Manustamisviis</b> |
|--------------------|--|------------------------------------|----------------|-----------------------------------|-----------------------|
| Prantsusmaa        | Merck Sharp Dohme<br>Chibret<br>3 avenue Hoche<br>75114 Paris Cedex 8<br>France                | Arcoxia                            | 90 mg          | õhukese polümeerikattega tabletid | suukaudne             |
| Saksamaa           | MSD Sharp & Dohme GmbH<br>Lindenplatz 1<br>D-85540 Haar<br>Germany                             | Arcoxia                            | 90 mg          | õhukese polümeerikattega tabletid | suukaudne             |
| Kreeka             | VIANEX S.A.<br>Tatoiou Street<br>Nea Erythrea 14671<br>Greece                                  | Arcoxia                            | 90 mg          | õhukese polümeerikattega tabletid | suukaudne             |
| Ungari             | Merck Sharp & Dohme Magyarország Kft.<br>Alkotás utca 50<br>1123 Budapest<br>Hungary           | Arcoxia                            | 90 mg          | õhukese polümeerikattega tabletid | suukaudne             |
| Island             | Merck Sharp & Dohme - Regulatory Affairs Iceland<br>Smedeland 8<br>DK-2600 Glostrup<br>Danmark | Arcoxia                            | 90 mg          | õhukese polümeerikattega tabletid | suukaudne             |
| Iirimaa            | Merck Sharp and Dohme Ltd<br>Hertford Road<br>Hoddesdon<br>Hertfordshire EN11 9B4<br>England   | Arcoxia                            | 90 mg          | õhukese polümeerikattega tabletid | suukaudne             |
| Itaalia            | Merck Sharp & Dohme S.p.A.<br>Via G. Fabbroni, 6<br>00191 Roma<br>Italy                        | Arcoxia                            | 90 mg          | õhukese polümeerikattega tabletid | suukaudne             |

| <b>Liikmesriik</b> | <b>Müügiloa hoidja</b>  | <b>Ravimi väljamõeldud nimetus</b> | <b>Tugevus</b> | <b>Ravimvorm</b>                  | <b>Manustamisviis</b> |
|--------------------|---|------------------------------------|----------------|-----------------------------------|-----------------------|
| Läti               | SIA Merck Sharp & Dohme Latvija<br>Skanstes 13<br>Rīga, LV-1013<br>Latvia                                     | Arcoxia                            | 90 mg          | õhukese polümeerikattega tabletid | suukaudne             |
| Leedu              | UAB „Merck Sharp & Dohme“<br>Lenktoji str. 27/ Kestucio str. 59<br>LT-08124 Vilnius<br>Lithuania              | Arcoxia                            | 90 mg          | õhukese polümeerikattega tabletid | suukaudne             |
| Luksemburg         | Merck Sharp & Dohme<br>Chaussee de Waterloo 1135<br>B – 1180 Bruxelles<br>Belgium                             | Arcoxia                            | 90 mg          | õhukese polümeerikattega tabletid | suukaudne             |
| Malta              | Merck, Sharp & Dohme Ltd.<br>Hertfordshire Road<br>Hoddesdon<br>Hertsfordshire<br>EN11 9BU<br>United Kindgdom | Arcoxia                            | 90 mg          | õhukese polümeerikattega tabletid | suukaudne             |
| Holland            | Merck Sharp & Dohme B.V.<br>Waanderweg 39<br>NL-2031 BN Haarlem<br>The Netherlands                            | Arcoxia                            | 90 mg          | õhukese polümeerikattega tabletid | suukaudne             |
| Norra              | Merck Sharp & Dohme B.V.<br>Waarderweg 39<br>NL-2031 BN Haarlem<br>The Netherlands                            | Arcoxia                            | 90 mg          | õhukese polümeerikattega tabletid | suukaudne             |
| Poola              | MSD Polska Sp. z o.o.<br>ul. Chłodna 51<br>00-867 Warsaw<br>Poland  | Arcoxia                            | 90 mg          | õhukese polümeerikattega tabletid | suukaudne             |

| <b>Liikmesriik</b> | <b>Müügiloa hoidja</b>   | <b>Ravimi väljamõeldud nimetus</b> | <b>Tugevus</b> | <b>Ravimvorm</b>                  | <b>Manustamisviis</b> |
|--------------------|--|------------------------------------|----------------|-----------------------------------|-----------------------|
| Portugal           | Merck Sharp & Dohme, Lda.<br>PRT Quinta da Fonte –<br>Edifício Vasco da Gama,<br>19 - Porto Salvo<br>Paço d' Arcos<br>Portugal | Arcoxia                            | 90 mg          | õhukese polümeerikattega tabletid | suukaudne             |
| Slovakkia          | Merck Sharp & Dohme B.V.<br>Waarderweg 39<br>P.O. Box 581<br>NL-2031 BN Haarlem<br>The Netherlands                             | Arcoxia                            | 90 mg          | õhukese polümeerikattega tabletid | suukaudne             |
| Sloveenia          | Merck Sharp & Dohme<br>inovativna zdravila d.o.o.<br>Šmartinska 140<br>1000 Ljubljana<br>Slovenia                              | Arcoxia                            | 90 mg          | õhukese polümeerikattega tabletid | suukaudne             |
| Hispaania          | Merck Sharp & Dohme de España, S.A.<br>Josefa Valcárcel, 38<br>28027 Madrid<br>Spain   | Arcoxia                            | 90 mg          | õhukese polümeerikattega tabletid | suukaudne             |
| Rootsi             | Merck Sharp & Dohme BV<br>PO Box 581<br>NL-2003 PC Haarlem<br>The Netherlands  | Arcoxia                            | 90 mg          | õhukese polümeerikattega tabletid | suukaudne             |
| Ühendkuningriik    | Merck Sharpe & Dohme Limited<br>Hertford Road<br>Hoddesdon<br>Hertfordshire EN11 9BU<br>United Kingdom                         | Arcoxia                            | 90 mg          | õhukese polümeerikattega tabletid | suukaudne             |

## **II LISA**

### **EUROOPA RAVIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED**

## TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

### Sissejuhatus

Etorikoksiib on COX-2 (tsüklooksügenaas-2) selektiivne inhibiitor, mis on näidustatud kasutamiseks osteoartriidi (OA, 30...60 mg üks kord päevas), reumatoidartriidi (RA, 90 mg üks kord päevas) ning ägeda podagra kaasneva valu ja põletikunähtude (120 mg üks kord päevas) sümptomaatiliseks leevendamiseks.

Etorikoksiibi on käsitletud inimravimite komitee varasemates esildistes COX-2 selektiivsete inhibiitorite ohutuse kohta, mille suhtes võeti vastu otsus 2004. ja 2005. aastal. Mõlemad esildismenetlused olid seotud COX-2 inhibiitorite, sealhulgas etorikoksiibi ohutusega, kusjuures tähelepanu keskmes oli seedetrakti ja südame-veresoonkonna ohutus. Menetluse tulemusena uuendati ravimi kohta käivat teavet, ning lisati klasse käsitlevaid hoiatusi COX-2 selektiivsete inhibiitoritega seotud kardiovaskulaarse tromboosi, seedetrakti kõrvaltoimete ja raske nahareaktsiooni riski kohta. Lisaks klasse käsitlevatele hoiatustele ja vastunäidustustele, mis on sisse viidud kõikide COX-2 selektiivsete inhibiitorite puhul, lisati konkreetselt etorikoksiibi puhul vastunäidustus hüpertensiooniga patsientide jaoks, kelle vererõhk ei allu piisavalt kontrollile, sest etorikoksiibi kasutamise korral oli südame-ja neeruhäirete esinemissagedus suurem kui teiste COX-2 inhibiitorite puhul.

2006. aasta märtsis esitas Arcoxia (etorikoksiibi) müügiloo hoidja taotluse laiendada litsentsitud näidustust nii, et see hõlmaks ka anküloseeriva spondüliidi ravi soovitatavas päevaannuses 90 mg. Menetluse hindamise käigus kerkisid esile küsimused etorikoksiibi 90 mg pikaajalise ohutuse kohta kasutamisel patsientidel anküloseeriva spondüliidi ravis. Etorikoksiibi 90 mg annuse kasutamisega seotud südame- ja veresoonkonnaga seotud riskide võimaliku suurenemise probleemi tõttu otsustas Prantsusmaa, et Arcoxia kasu ja riski suhe on vaja läbi vaadata. Seetõttu saatis Prantsusmaa Euroopa ravimiametile teate, mille ravimiamet sai kätte 19. septembril 2007. aastal ja mille alusel algatati 2007. aasta 20. septembril esildismenetlus vastavalt komisjoni määruse (EÜ) nr 1084/2003 artikli 6 lõikele 12.

Inimravimite komitee vaatas läbi müügiloo hoidja esitatud andmed kliiniliste uuringute, ravimi kasutamise uuringute ja spontaanselt teatatud kõrvaltoimete kohta. Inimravimite komitee hindas anküloseeriva spondüliidi ravi kohta esitatud tõhususandmeid ja anküloseeriva spondüliidi kohta kogutud ohutusandmeid, samuti andmeid reumatoidartriidiga populatsiooni kohta, kelle raviks on heaks kiidetud samasugune annus.

26. juunil 2008. aastal jõudis inimravimite komitee järeldusele, et andmed kinnitavad etorikoksiibi teadaolevat suhteliselt ebasoodsat südame ja neerude talitluse ohutusprofiili (hüpertensioon, turse ja südame paispuudulikkus), ning diklofenakiga samalaadset kardiovaskulaarse tromboosi riski ning mõningal määral paremat ohutusprofiili seedetrakti ülaosa suhtes võrreldes naprokseeni ja diklofenakiga (kuid mitte erilisel paremat ohutusprofiili seedetrakti alaosa suhtes). Peale diklofenaki ja naprokseeni oli erinevate mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kohta vähe otseseid võrreldavaid ohutusandmeid ning seetõttu oli etorikoksiibi puhul raske määrata riske võrreldes ibuprofeeni, ketoprofeeni või teiste harvemini kasutatavate mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega.

Andmed ravimi kasutamise kohta näitasid, et mõned kõrge vererõhuga patsiendid on alustanud etorikoksiibi kasutamist. Seetõttu soovib inimravimite komitee vastunäidustuste tugevdamist kõrge vererõhuga patsientidel ja hoiatab ravimi väljakirjutajaid, et on vaja jälgida vererõhku, eriti 2 nädala jooksul pärast ravi alustamist. Tervishoiutöötajaid tuli nendest meetmetest ettenähtud kirja saatmise teel teavitada.

Kliiniliste uuringute andmed näitasid etorikoksiibi 90 mg üks kord päevas kasutamise kliiniliselt olulist ravitoimet anküloseeriva spondüliidi korral, siiski näitavad osad andmed, et toimima peaksid ka väiksemad annused. Seetõttu soovib inimravimite komitee hinnata annuse leidmise uuringutes, kas mõnedele patsientidele mõjub tõhusalt ravi ka annusega 60 mg üks kord päevas.

Tuginedes esitatud andmete analüüsile jõudis inimravimite komitee järeldusele, et etorikoksiibi kasulikkus anküloseeriva spondüliidi raviks patsientidel on suurem kui sellega kaasnevad riskid.

### **RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED**

- inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee kaalus komisjoni määruse (EÜ) nr 1084/2003 artikli 6 lõike 12 kohaselt saadetud esildist Arcoxia ja sarnaste nimetuste kohta.

Arvestades, et

- inimravimite komitee jõudis olemasolevate andmete põhjal järeldusele, et Arcoxia (etorikoksiibi) 90 mg annuse kasulikkuse ja riski suhe kasutamisel anküloseeriva spondüliidi ravis on positiivne; siiski on ravimi omaduste kokkuvõttele ning pakendi infolehele vastunäidustuste ja hoiatuste punktidesse viidud sisse muudatused seoses ohutusega südame ja neerude talitlusele.

Inimravimite komitee võttis vastu otsuse soovitada teha müügiloasse muudatus III lisas esitatud ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja pakendi infolehe alusel ning IV lisas esitatud tingimuste kohaselt.



**LISA III**

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE  
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

<ARCOXIA (vt Lisa I)> 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
<ARCOXIA (vt Lisa I)> 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
<ARCOXIA (vt Lisa I)> 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
<ARCOXIA (vt Lisa I)> 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
[vt Lisa I - Täidetakse riiklikult]

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg, 60 mg, 90 mg või 120 mg etorikoksiibi.

Abiaine:

30 mg: laktoos 1,4 mg

60 mg: laktoos 2,8 mg

90 mg: laktoos 4,2 mg

120 mg: laktoos 5,6 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

30 mg: sinakasroheline õunakujulised kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on „101“ ja teisel „ARC 30“.

60 mg: tumerohelised õunakujulised kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on „200“ ja teisel „ARCOXIA 60“.

90 mg: valged õunakujulised kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on „202“ ja teisel „ARCOXIA 90“.

120 mg: kahvatrohelised õunakujulised kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on „204“ ja teisel „ARCOXIA 120“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

<ARCOXIA> on näidustatud osteoartroosi, reumatoidartriidi, jäigastava lülisambapõletiku ning ägeda podagrahooga seotud valu ja põletikunähtude sümptomaatiliseks raviks.

Selektiivse COX-2 inhibiitori väljakirjutamise üle otsustades tuleb hinnata patsiendi kõiki riskifaktoreid (vt lõigud 4.3, 4.4).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

< ARCOXIA 't > manustatakse suu kaudu. Ravimit võib manustada söögiaegadest sõltumatult.

<ARCOXIA> toime võib saabuda kiiremini tühja kõhuga manustamisel. Kiire sümptomaatilise toime vajadusel tuleb seda arvestada.

Kuna etorikoksiibist tingitud kardiovaskulaarsed riskid võivad olla suuremad kõrgema annuse ja pikema ravi puhul, tuleb kasutada väikseimat toimivat päevaannust võimalikult lühikest aega. Patsiendi sümptomaatilise ravi vajadust ning ravivastust tuleb regulaarselt hinnata, eriti osteoartroosiga patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.8 ja 5.1).

#### *Osteoartroos*

Soovitav annus on 30 mg üks kord ööpäevas. Mõnedel patsientidel, kes ei ole saavutanud haigusnähtude piisavat vähenemist, võib tugevama toime tagada annuse suurendamine 60 mg-ni üks kord päevas. Kui ravitoime ei suurene, tuleb kaaluda muid ravivõimalusi.

#### *Reumatoidartriit*

Soovitav annus on 90 mg üks kord ööpäevas.

#### *Äge podagrahoog*

Soovitav annus on 120 mg üks kord ööpäevas. Etorikoksiibi 120 mg tohib kasutada ainult ägeda valu perioodil. Ägeda podagrahoogi ravi kliinilistes uuringutes manustati etorikoksiibi 8 päeva.

#### *Jäigastav lülisambapõletik*

Soovitav annus on 90 mg üks kord ööpäevas.

Soovitatust suuremate annuste kasutamisel ei ole ühegi näidustuse puhul demonstreeritud toime tugevnemist või ei ole seda uuritud. Seetõttu:

Osteoartroosi raviks kasutatav annus ei tohi olla suurem kui 60 mg ööpäevas.

Reumatoidartriidi ja jäigastava lülisambapõletiku raviks kasutatav annus ei tohi olla suurem kui 90 mg ööpäevas.

Ägeda podagrahoogi raviks kasutatav annus ei tohi olla suurem kui 120 mg ööpäevas, maksimaalne ravi kestus 8 ööpäeva.

#### *Eakad*

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust muuta. Nagu ka teiste ravimitega, tuleb eakate patsientide puhul olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

#### *Maksapuudulikkus*

Vaatamata näidustusele, ei tohi kergekujulise maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh skoor 5...6) ületada annust 60 mg üks kord ööpäevas. Keskmise raskusega maksapuudulikkuse korral on vaatamata näidustusele (Child-Pugh skoor 7...9) maksimaalne annus 60 mg *ülepäeviti*; kaaluda võib ka 30 mg manustamist üks kord ööpäevas.

Mõõduka maksapuudulikkusega patsientide kliiniline ravikogemus on vähene, mistõttu peab olema ettevaatlik. Raskekujulise maksapuudulikkusega patsientide (Child-Pugh skoor  $\geq 10$ ) kohta kliinilised andmed puuduvad, seetõttu on ravimi kasutamine nendel patsientidel vastunäidustatud (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### *Neerupuudulikkus*

Patsientidel kreatiniini kliirensiga  $\geq 30$  ml/min ei ole vaja annust korrigeerida (vt lõik 5.2).

Etorikoksiibi kasutamine on vastunäidustatud patsientidel kreatiniini kliirensiga  $< 30$  ml/min (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Lapsed*

Etorikoksiibi kasutamine on vastunäidustatud lastel ja alla 16-aastastel noorukitel (vt lõik 4.3).

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes (vt lõik 6.1).

Peptilise haavandi või seedetrakti verejooksu esinemine.

Patsiendid, kellel on atsetüülsalitsüülhappe või teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite, sh COX-2 (tsüklooksügenaas-2) inhibiitorite manustamise järgselt tekkinud bronhospasm, äge nohu, ninapolüübid, angioneurootiline turse, nõgestõbi või allergilist tüüpi reaktsioonid.

Rasedus ja imetamine (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

Ranked maksafunktsiooni häired (seerumi albumiin <25 g/l või Child-Pugh skoor ≥10).

Kreatiniini kliirens <30 ml/min.

Lapsed ja alla 16-aastased noorukid.

Põletikuline soolehaigus.

Südame paispuudulikkus (NYHA II-IV).

Hüpertensiooniga patsiendid, kelle vererõhk on püsivalt üle 140/90mmHg ja ei ole raviga hästi kontrollitud.

Südame isheemiatõbi, perifeesete arterite haigus ja/või tserebrovaskulaarne haigus.

#### **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

##### *Toime seedetraktile*

Etorikoksiibiga ravitud patsientidel on tekkinud seedetrakti ülaosa komplikatsioonid (perforatsioonid, haavandid või verejooksud), millest mõned on lõppenud surmaga.

Ettevaatusega tuleb ravida patsiente, kellel on suurim oht MSPVAdest tingitud seedetrakti komplikatsiooni tekkeks: eakad inimesed, samaaegselt mõnda teist MSPVA-d või atsetüülsalitsüülhapet kasutavad patsiendid või patsiendid, kellel on anamneesis seedetrakti haigus, näiteks haavand või seedetrakti verejooks.

Seedetrakti kõrvaltoimete (seedetrakti haavandi või teiste seedetrakti tüsistuste) tekke risk suureneb veelgi etorikoksiibi kasutamisel koos atsetüülsalitsüülhappega (iseegi väikeste annuste puhul). Pikaajalistes kliinilistes uuringutes ei ole tõestatud olulist erinevust seedetrakti ohutuse osas selektiivsete COX-2 inhibiitorite + atsetüülsalitsüülhappe koosmanustamise ja MSPVAde + atsetüülsalitsüülhappe koosmanustamise vahel (vt lõik 5.1).

##### *Kardiovaskulaarsed toimed*

Kliinilised uuringud viitavad, et COX-2 selektiivsete inhibiitorite ravimrühm võib olla seotud trombootiliste kõrvaltoimete (eriti müokardiinfarkti ja insuldi) riskiga võrreldes platseebo ja mõnede MSPVA-dega. Kuna etorikoksiibist tingitud kardiovaskulaarsed riskid võivad olla suuremad kõrgema annuse ja pikema ravi puhul, tuleb kasutada väikseimat toimivat päevaannust võimalikult lühikest aega. Patsiendi sümptomaatilise ravi vajadust ning ravivastust tuleb regulaarselt hinnata, eriti osteoartrroosiga patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Etorikoksiibravi määramist tuleb hoolikalt kaaluda neil patsientidel, kel esinevad kardiovaskulaarsete sündmuste olulised riskifaktorid (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, suhkurtõbi, suitsetamine) (vt lõik 5.1).

COX-2 selektiivsed inhibiitorid ei asenda kardiovaskulaarse trombemboolilise haiguse profülaktika eesmärgil kasutatavat atsetüülsalitsüülhapet, kuna neil puudub toime trombotsüütidele. Seetõttu ei tohi antitrombootilist ravi katkestada (vt lõigud 4.5 ja 5.1.)

#### *Toime neerudele*

Renaalsetel prostaglandiinidel võib olla neeruperfusiooni säilitamisel kompensatoorne roll. Seetõttu võib etorikoksiibi manustamine neeruperfusiooni häirete korral põhjustada prostaglandiinide moodustumise vähenemist ning sekundaarselt halvendada neerude verevarustust ja funktsiooni. Viimase tekkerisk on suurem eelneva väljendunud neerufunktsiooni häire, dekompenseeritud südamepuudulikkuse või maksatsirroosiga patsientidel. Neil patsientidel tuleb ravi ajal jälgida neerufunktsiooni näitajaid.

#### *Vedelikupeetus, tursed ja hüpertensioon*

Nagu teistegi prostaglandiinide sünteesi inhibeerivate ravimite puhul, on etorikoksiibi kasutataval patsientidel täheldatud vedelikupeetust, turseid ja hüpertensiooni. Kõiki mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVAd), kaasa arvatud etorikoksiibi, võib seostada südame paispuudulikkuse tekkega. Informatsiooni etorikoksiibi annusega seotud toime kohta vt lõigust 5.1. Tähelepanelik peab olema nende patsientide ravimisel, kellel on anamneesis südamepuudulikkus, vasaku vatsakese düsfunktsioon või hüpertensioon ning samuti olemasolevate, muul põhjusel tekkinud tursetega patsientide puhul. Kui patsientidel sümptomid süvenevad, tuleb rakendada vajalikke abinõusid, sealhulgas kaaluda etorikoksiibravi lõpetamist.

Etorikoksiibi, eriti suurtes annustes, seostatakse sagedamini esineva ja raskema hüpertensiooniga kui mõnesid teisi MSPVAid ja selektiivseid COX-2 inhibiitoreid. Seetõttu tuleb enne ravi etorikoksiibiga kontrollida hüpertensiooni (vt lõik 4.3) ja etorikoksiibi ravi ajal pöörata erilist tähelepanu vererõhu jälgimisele. Vererõhku tuleb jälgida kahe nädala jooksul peale ravi algust ja edaspidi perioodiliselt. Kui vererõhk tõuseb olulisel määral, tuleks kaaluda teist ravi.

#### *Toime maksale*

Kliinilistes uuringutes täheldatialaniinaminotransferaasi (ALAT) ja/või aspartaaminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemist (umbes kolm või enam korda normväärtuse ülempiirist) umbes 1% patsientidest, keda raviti kuni ühe aasta jooksul etorikoksiibiga 30, 60 ja 90 mg päevas.

Maksafunktsiooni näitajaid tuleb pidevalt kontrollida patsientidel, kellel esinevad maksakahjustusele viitavad haigusnähud ja sümptomid või kellel on leitud kõrvalekaldeid maksafunktsiooni testides. Maksapuudulikkuse sümptomite või püsivalt normist kõrgemate maksafunktsiooni näitajate (vähemalt kolm korda kõrgemad normväärtuse ülempiirist) puhul tuleb ravi etorikoksiibiga katkestada.

#### *Üldine*

Kui patsientidel ravi ajal mõne ülal nimetatud organsüsteemi funktsioonid halvenevad, siis tuleb kasutusele võtta sobivad meetmed ning kaaluda etorikoksiibi ravi lõpetamist. Etorikoksiibi kasutamine eakatel ning neeru-, maksa- või südamefunktsiooni häiretega patsientidel vajab meditsiinilist järelevalvet.

Dehüdratsiooniga haigetel peab ravi alustamisel etorikoksiibiga olema ettevaatlik. Enne ravi alustamist soovitatakse haiget rehüdreerida.

Turustamisjärgsel jälgimisel on MSPVAde ja mõnede COX-2 selektiivsete inhibiitorite kasutamisega seoses kirjeldatud väga harva raskekujulisi nahareaktsioone, milledest mõned lõppesid surmaga, sealhulgas eksfoliativset dermatiiti, Stevens-Johnsoni sündroomi ja toksilist epidermaalnekrolüüsi (vt lõik 4.8). Patsientidel on nende reaktsioonide tekkerisk kõige suurem ravikuuri alguses. Enamusel juhtudest on reaktsioon alanud ravi esimesel kuul. Etorikoksiibi kasutataval patsientidel on kirjeldatud tõsiseid ülitundlikkusreaktsioone (nagu nt anafülaksia ja angioödeem) (vt lõik 4.8). Patsientidel, kellel on varem esinenud allergiat mõne ravimi suhtes, on mõningaid COX-2 selektiivseid inhibiitoreid

seostatud suurenenud nahareaktsioonide tekkeriskiga. Esimeste nahalööbe, limaskestast kahjustuste või ükskõik milliste teiste ülitundlikkusnähtude ilmnemisel tuleb etorikoksiibravi katkestada.

Etorikoksiib võib varjata palavikku ja teisi põletikunähtusid.

Etorikoksiibi tuleb ettevaatusega kasutada koos varfariini või teiste suukaudsete antikoagulantidega (vt lõik 4.5).

Nagu ka teisi COX-2/prostaglandiinide sünteesi inhibeerivaid ravimeid, ei soovitata etorikoksiibi kasutamist rasedust planeerivatele naistele (vt lõigud 4.6, 5.1 ja 5.3).

<<ARCOXIA> tabletid sisaldavad laktoosi. Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel esineb harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, Lapp'i laktaasidetsiit või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

##### *Farmakodünaamilised koostoimed*

*Suukaudsed antikoagulandid:* pikaajalisel stabiliseerunud varfariinravigil olnud patsientidele 120 mg etorikoksiibi manustamisel pikenes protrombiiniaja INR (*International Normalized Ratio*) umbes 13%. Seetõttu tuleb suukaudseid antikoagulante saavatel patsientidel etorikoksiibiga ravi alustamisel või selle annuse muutmisel (eriti esimestel ravipäevadel) sageli määrata ja jälgida protrombiiniaja INRi (vt lõik 4.4).

*Diureetikumid, AKE inhibiitorid ja angiotensiin II antagonistid (AIIA):* MSPVA-d võivad vähendada diureetikumide ja teiste antihüpertensiivsete ravimite toimet. Mõnel neerufunktsiooni langusega patsiendil (nt dehüdratsiooniga patsiendid või neerufunktsiooni häiretega eakad patsiendid) võib AKE inhibiitori või AIIA ja tsüklooksügenaasi pärssivate ravimite koosmanustamise tagajärjel neerufunktsioon veelgi halveneda (sealhulgas on võimalik ägeda neerupuudulikkuse tekkimine), mis on tavaliselt pöörduv. Etorikoksiibi kasutamisel koos AKE inhibiitorite või AIIA-dega tuleb nende koostoimete võimalusega arvestada. Seetõttu tuleb sellist kombinatsiooni manustada ettevaatusega, eriti vanuritele. Patsiendid peavad olema asjakohaselt dehüdreeritud ja tuleb kaaluda neerufunktsiooni jälgimist pärast samaaegse ravi alustamist ning edaspidi perioodiliselt.

*Atsetüülsalitsüülhape:* tervetel katsealustel teostatud uuringus puudus 120 mg etorikoksiibil püsikontsentratsiooni tingimustes toime atsetüülsalitsüülhappe (81 mg üks kord ööpäevas) tromboosivastasele toimele. Etorikoksiibi võib kasutada samaaegselt koos atsetüülsalitsüülhappe madalate annustega, mida kasutatakse kardiovaskulaarseks profülaktikaks. Samas võib madalas annuses atsetüülsalitsüülhappe ja etorikoksiibi koosmanustamisel seedetrakti haavandite või muude komplikatsioonide esinemissagedus olla suurem kui ainult etorikoksiibi kasutades. Etorikoksiibi ei soovitata kasutada koos kardiovaskulaarseks profülaktikaks tarvitavatest annustest suuremate atsetüülsalitsüülhappe annustega või teiste MSPVA-dega samaaegselt. (Vt lõigud 5.1 ja 4.4.)

*Tsüklosporiin ja takrolimus:* kuigi nende ravimite koostoimet etorikoksiibiga ei ole uuritud, võib tsüklosporiini või takrolimuse manustamine koos MSPVA-dega suurendada esimeste nefrotoksilist toimet. Etorikoksiibi kasutamisel koos kummagi nimetatud ravimiga tuleb kontrollida neerufunktsiooni.

##### *Farmakokineetilised koostoimed*

*Etorikoksiibi toime teiste ravimite farmakokineetikale*

*Liitium:* MSPVAd vähendavad liitiumi eritumist neerude kaudu, mille tagajärjel suureneb liitiumi plasmakontsentratsioon. Vajadusel tuleb hoolikalt jälgida vere liitiumisisaldust ja korrigeerida liitiumi annust kombineeritud ravi ajal või MSPVA ärajätmisel.

*Metotreksaat:* etorikoksiibi 60, 90 või 120 mg toimet hinnati kahes uuringus, kus seda manustati üks kord päevas seitsme päeva jooksul patsientidele, kes said reumatoidartriidi raviks üks kord nädalas metotreksaati annustes 7,5...20 mg. Etorikoksiibi 60 ja 90 mg-l puudus toime metotreksaadi plasmakontsentratsioonile või renaalsele kliirensile. Ühes uuringus puudus ka etorikoksiibi 120 mg-l toime metotreksaadi plasmakontsentratsioonile või renaalsele kliirensile. Teises uuringus suurenes etorikoksiib 120 mg kasutamisel metotreksaadi plasmakontsentratsioon keskmiselt 28%, samas vähenes metotreksaadi renaalne kliirens 13%. Etorikoksiibi ja metotreksaadi koosmanustamisel tuleb patsiente jälgida metotreksaadiga seotud toksilisuse suhtes.

*Suukaudsed rasestumisvastased vahendid:* 60 mg etorikoksiibi manustamine 21 päeva jooksul samaaegselt suukaudse rasestumisvastase vahendiga, mis sisaldas 35 mikrogrammi etinüülöstradioli ja 0,5...1 mg noretindrooni, suurendas etinüülöstradioli püsikontsentratsiooni kontsentratsioonikõvera alust pindala ( $AUC_{0-24h}$ ) 37%. Etorikoksiibi 120 mg manustamisel 21 päeva jooksul koos sama suukaudse rasestumisvastase tabletiga, kas koos või 12-tunnise vahega, suurendas etinüülöstradioli püsikontsentratsiooni kontsentratsioonikõvera alust pindala ( $AUC_{0-24h}$ ) 50...60%. Sobiva suukaudse kontratseptiivi valimisel etorikoksiibravi ajal tuleb arvestada sellise etinüülöstradioli kontsentratsiooni suurenemisega. Etinüülöstradioli kontsentratsiooni suurenemine võib kaasa tuua suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega seotud kõrvaltoimete (nt venoosne trombemboolia riskigrupi naistel) esinemissageduse suurenemise.

*Hormoonasendusravi (HAR):* 120 mg etorikoksiibi manustamisel 28 päeva jooksul koos hormoonasendusraviga, mis koosnes konjugeeritud östrogeenidest (0,625 mg Premarin), suurendas püsikontsentratsiooni  $AUC_{0-24h}$  konjugeerimata östroonil (41%), ekviliinil (76%) ja 17- $\beta$ -östradioolil (22%). Etorikoksiibi kroonilise ravi soovitatud annuste (30 mg, 60 mg ja 90 mg) mõju ei ole uuritud. 120 mg etorikoksiibi mõjud ( $AUC_{0-24h}$ ) nendele Premarin'i östrogeensetele komponentidele olid poole väiksemad, kui Premarin'i manustati üksi ja annust suurendati 0,625 mg-lt 1,25 mg-ni. Nende suurenemiste kliiniline tähtsus on teadmata ning Premarin'i suuremaid annuseid ei uuritud manustamisel koos etorikoksiibiga. Nende östrogeensete kontsentratsioonide suurenemist tuleb arvestada, kui valitakse menopausijärgset hormoonravi kasutamiseks koos etorikoksiibiga, sest östrogeeni mõju suurenemine võib suurendada hormoonasendusraviga seonduvate kõrvaltoimete tekkeriski.

*Prednisoon/prednisoloon:* koostoimeuuringutes puudus etorikoksiibil kliiniliselt oluline toime prednisooni/prednisolooni farmakokineetikale.

*Digoksiin:* 120 mg etorikoksiibi manustamine üks kord ööpäevas tervetele vabatahtlikele 10 päeva jooksul ei muutnud püsikontsentratsiooni tingimustes digoksiini kontsentratsioonikõvera alust pindala ( $AUC_{0-24h}$ ) ega eritumist neerude kaudu. Täheledata digoksiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni suurenemist (ligikaudu 33%). See tõus ei ole enamike patsientide puhul üldiselt oluline. Ent seda tuleb arvesse võtta etorikoksiibi ja digoksiini samaaegselt kasutavate patsientide puhul, kellel on kõrge risk digoksiinimürgistuse tekkeks.

#### *Etorikoksiibi toime sulfotransferaaside poolt metaboliseeritavatele ravimitele*

Etorikoksiib on inimese sulfotransferaaside (eriti SULT1E1) aktiivsuse inhibiitor ning on näidatud, et ta suurendab etinüülöstradioli kontsentratsiooni seerumis. Kuna teadmised sulfotransferaaside toime kohta on hetkel piiratud ning nende kliinilist tähtsust paljude ravimite puhul veel uuritakse, peaks ettevaatlik olema etorikoksiibi manustamisel koos peamiselt inimese sulfotransferaaside poolt metaboliseeritavate ravimitega (nt suukaudne salbutamool ja minoksidiil).



### *Etorikoksiibi toime CYP isoensüümide poolt metaboliseeritavatele ravimitele*

*In vitro* uuringute põhjal ei ole oodata tsütokroom P450 (CYP) isoensüümide 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 või 3A4 pärssimist etorikoksiibi toimet. Tervetel isikutel teostatud uuringus ei muutnud 120 mg etorikoksiibi manustamine päevas maksa CYP3A4 aktiivsust, mida hinnati erütromütsiini hingamistesti põhjal.

### *Teiste ravimite toime etorikoksiibi farmakokineetikale*

Etorikoksiibi metabolism sõltub CYP ensüümidest. CYP3A4 soodustab etorikoksiibi metabolismi *in vivo*. *In vitro* uuringud näitavad, et CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 ja CYP2C19 võivad samuti katalüüsida põhilist metaboolset teed, kuid nende kvantitatiivset rolli ei ole *in vivo* uuritud.

*Ketokonasool*: tugeval CYP3A4 inhibiitoril ketokonasoolil, mida manustati tervetele vabatahtlikele annuses 400 mg üks kord ööpäevas 11 päeva jooksul, ei olnud kliiniliselt olulist toimet 60 mg etorikoksiibi ühekordse annuse farmakokineetikale (*AUC* suurenes 43%).

*Rifampitsiin*: etorikoksiibi manustamisel koos rifampitsiiniga, mis on tugev CYP ensüümide induktor, vähenes etorikoksiibi plasmakontsentratsioon 65%. Selle koostoime tulemusel võivad etorikoksiibi ja rifampitsiini samaaegsel kasutamisel haiguse sümptomid uuesti avalduda. Kuigi need andmed võivad tähendada etorikoksiibi annuse suurendamise vajadust, ei ole etorikoksiibi iga näidustuse puhul uuritud soovitatust suuremate annuste manustamist koos rifampitsiiniga, mistõttu seda ei soovitata (vt lõik 4.2).

*Antatsiidid*: antatsiidid ei mõjuta etorikoksiibi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

## **4.6 Rasedus ja imetamine**

### *Rasedus*

Etorikoksiibi, nagu ka teisi COX-2 inhibeerivaid ravimeid, ei soovitata rasedust planeerivatel naistel kasutada.

Etorikoksiibi kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad kliinilised andmed. Loomkatsetes on ilmnenud reproduktsioonitoksilisus (vt lõik 5.3). Oht inimese raseduse puhul ei ole teada. Nagu teisedki prostaglandiinide sünteesi inhibeerivad ravimid, võib etorikoksiib põhjustada emaka inertsust ja arterioosjuha enneaegset sulgumist raseduse viimasel trimestril. Etorikoksiib on kogu raseduse vältel vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui naine ravi ajal rasestub, tuleb ravi etorikoksiibiga lõpetada.

### *Imetamine*

Ravimi rinnapiima eritumise kohta inimesel andmed puuduvad. Imetavatel rottidel eritub etorikoksiib piima. Etorikoksiibi kasutavad naised ei tohi last rinnaga toita. (Vt lõigud 4.3 ja 5.3.)

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Etorikoksiibi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Patsiendid, kellel esineb etorikoksiibi kasutamise ajal pearinglust või uimasust, ei tohi autot juhtida ega masinatega töötada.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Kliinilistes uuringutes on hinnatud etorikoksiibi ohutust 7152 inimesel, sealhulgas umbes 4614-l osteoartriooni, reumatoidartriidi, kroonilise alaseljavalu või jäigastava lülisambapõletikuga patsiendil (umbes 600 osteoartriooni või reumatoidartriidiga patsienti sai ravi ühe aasta jooksul või kauem).

Kliinilistes uuringutes oli kõrvaltoimete profiil sarnane osteoartrroosi või reumatoidartriidiga patsientidel, keda raviti etorikoksiibiga ühe aasta jooksul või kauem.

Ägedate podagrahoogude kliinilises uuringus said patsiendid 120 mg etorikoksiibi üks kord päevas kaheksa päeva jooksul. Selles uuringus täheldatud kõrvaltoimed olid üldiselt sarnased nendega, mida kirjeldati kombineeritud osteoartrroosi, reumatoidartriidi ja kroonilise alaseljavalu uuringutes.

Kolmest aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringust saadud kombineeritud andmete kardiovaskulaarse ohutuse hindamise programmis said 17412 OA või RA patsienti ravi etorikoksiibiga (60 mg või 90 mg) keskmiselt 18 kuu vältel. Sellest programmist saadud ohutusandmed on toodud lõigus 5.1.

Kliinilistes uuringutes kirjeldati järgmisi kõrvaltoimeid suurema esinemissagedusega kui platseebo puhul osteoartrroosi, reumatoidartriidi, kroonilise alaseljavalu või jäigastava lülisambapõletikuga patsientidel, kes said etorikoksiibi annuses 30 mg, 60 mg või 90 mg kuni 12 nädala jooksul või MEDAL programmi uuringutes või on nendest kõrvaltoimetest teatatud pärast turule toomist:

*(Väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ), Väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel))*

*Infektsioonid ja infestatsioonid:*

*Aeg-ajalt:* gastroenteriit, ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon.

*Immuunsüsteemi häired:*

*Väga harv:* ülitundlikkusreaktsioonid, sh angioödeem, anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid, kaasaarvatud šokk.

*Ainevahetus- ja toitumishäired:*

*Sage:* tursed/vedelikupeetus.

*Aeg-ajalt:* söögiisu suurenemine või vähenemine, kehakaalu suurenemine.

*Psühhiaatrilised häired:*

*Aeg-ajalt:* ärevus, depressioon, vaimse teravuse langus.

*Väga harv:* segiolek, hallutsinatsioonid.

*Närvisüsteemi häired:*

*Sage:* pearinglus, peavalu.

*Aeg-ajalt:* maitsehäire, unetus, paresteesia/hüpesteesia, somnolentsus.

*Silma kahjustused:*

*Aeg-ajalt:* ähmane nägemine, konjunktiviit.

*Kõrva ja labürindi kahjustused:*

*Aeg-ajalt:* tinnitus, peapööritus.

*Südame häired:*

*Sage:* südame pekslemine

*Aeg-ajalt:* absoluutne arütmia, südame paispuudulikkus, mittespetsiifilised muutused EKG-s, müokardiinfarkt\*.

---

\* Platseebo ja võrdlusravimiga kontrollitud pikaajaliste kliiniliste uuringute analüüside põhjal on mõningaid COX-2 selektiivseid inhibiitoreid seostatud suurenenud riskiga tõsiste arteriaalsete trombootiliste kahjustuste, sealhulgas müokardiinfarkti ja ajuinsuldi tekkeks. Olemasolevate andmete

*Vaskulaarsed häired:*

*Sage:* hüpertensioon.

*Aeg-ajalt:* näopunetus, tserebrovaskulaarne haigusjuht\*, transitoorne ajuisheemia.

*Väga harv:* hüpertensiivne kriis.

*Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:*

*Aeg-ajalt:* köha, hingeldus, ninaverejooks.

*Väga harv:* bronhospasm.

*Seedetrakti häired:*

*Sage:* seedetrakti häired (nt kõhuvalu, kõhupuhitus, kõrvetised), kõhulahtisus, düspepsia, ebamugavustunne ülakõhus, iiveldus.

*Aeg-ajalt:* pingetunne kõhus, happe refluks, sooletalitluse muutused, kõhukinnisus, suukuivus, seedetrakti haavand, ärritatud soole sündroom, ösofagiit, suuõõne haavand, oksendamine, gastriit.

*Väga harv:* peptilised haavandid, sh seedetrakti perforatsioon ja verejooks (peamiselt eakatel).

*Maksa ja sapiteede häired:*

*Väga harv:* hepatiit.

*Naha ja nahaaluskoe kahjustused:*

*Sage:* verevalum

*Aeg-ajalt:* näoturse, sügelus, lööve.

*Väga harv:* urtikaaria, Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalnekrolüüs.

*Lihaskoe, sidekoe ja luude kahjustused:*

*Aeg-ajalt:* lihaskrambid/spasmid, lihas-skeleti valu/jäikus.

*Neerude ja kuseteede häired:*

*Aeg-ajalt:* proteiinuuria.

*Väga harv:* neerupuudulikkus, mis on ravi lõpetamise järgselt tavaliselt pöörduv (vt lõik 4.4).

*Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:*

*Sage:* jõetus/väsimus, gripitaoline haigus.

*Aeg-ajalt:* valu rinnus.

*Uuringud:*

*Sage:* maksaensüümide (ALAT, ASAT) aktiivsuse suurenemine.

*Aeg-ajalt:* vere urea sisalduse suurenemine, kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine, hematokriti langus, hemoglobiini sisalduse vähenemine, hüperkaleemia, leukotsüütide ja trombotsüütide arvu vähenemine, seerumi kreatiniini sisalduse suurenemine, kusihappe sisalduse suurenemine.

*Harv:* vere naatriumisisalduse langus.

Järgmisi raskeid kõrvaltoimeid on kirjeldatud seoses MSPVAde kasutamisega ja neid ei saa välistada etorikoksiibi puhul: nefrotoksilisus, sh interstitsiaalne nefriit ja nefrootiline sündroom; hepatotoksilisus, sh maksapuudulikkus, ikterus ja pankreatiit.

## **4.9 Üleannustamine**

Etorikoksiibi manustamisel kliinilistes uuringutes ühekordsetes kuni 500 mg annustes ja korduvates kuni 150 mg päevaannustes kuni 21 päeva jooksul ei ilmnenud olulist toksilisust. Kirjeldatud on etorikoksiibi ägedat üleannustamist, kuigi enamikel juhtudel kõrvaltoimeid ei esinenud. Kõige

---

põhjal ei ületa selliste haigusjuhtude absoluutse riski suurenemine aasta kohta tõenäoliselt 1% (aeg-ajalt).

sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid kooskõlas etorikoksiibi ohutusprofiiliga (nt seedetrakti kõrvaltoimed, kardiorenaalsed kõrvaltoimed).

Üleannustamise korral tuleb rakendada tavalisi meetmeid: imendumata ravim tuleb seedetraktist eemaldada, patsienti tuleb kliiniliselt jälgida ja vajadusel sümptomaatiliselt ravida.

Etorikoksiib ei ole hemodialüüsitav; ei ole teada, kas ravim on eemaldatav peritoneaaldialüüsi teel.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained, koksiibid;  
ATC-kood: M01AH05

#### Toimemehhanism

Etorikoksiib on terapeutiliste annuste juures suukaudselt toimiv selektiivne tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitor.

Kliinilise farmakoloogia uuringutes inhibeeris <ARCOXIA > annustes kuni 150 mg ööpäevas annusest sõltuvalt COX-2, mõjutamata oluliselt COX-1 aktiivsust. Etorikoksiib ei pärssinud mao prostaglandiinide sünteesi ega mõjutanud trombotsüütide funktsiooni.

Tsüklooksügenaas vastutab prostaglandiinide sünteesi eest. On identifitseeritud kaks isovormi – COX-1 ja COX-2. COX-2 on ensüümi isovorm, mida indutseerivad põletikueelsed stiimulid ja mis vastutab valu-, põletiku- ja palavikumediaatorite sünteesi eest. COX-2 osaleb ka ovulatsiooni, implantatsiooni ja arterioosjuha sulgumise protsessis, neerufunktsiooni regulatsioonis ja kesknärvisüsteemi funktsioonides (palaviku induktsioon, valu tajumine ja kognitiivne funktsioon). Sellel võib olla roll ka haavaparanemises. COX-2 on inimesel leitud maohaavandeid ümbritsevast koest, kuid selle tähtsus haavaparanemises ei ole kindlaks tehtud.

#### Efektiivsus

Osteoartroosiga patsientidele etorikoksiibi 60 mg üks kord ööpäevas manustamisel vähenes oluliselt valu ja paranes patsiendi hinnang haigusele. Ravimi toimet täheldati juba teisel ravipäeval ja see jäi püsima kuni 52 nädala jooksul. Uuringutes oli etorikoksiib 30 mg üks kord ööpäevas efektiivsem platseebost 12-nädalase raviperioodi jooksul (kasutati sarnaseid hindamisi nagu ülalnimetatud uuringutes). Erinevate annuste uuringus tagas etorikoksiib 60 mg kõigi kolme esmase tulemusnäitaja oluliselt suurema paranemise kui 30 mg 6-nädalase ravi jooksul. Käe osteoartroosi korral ei ole 30 mg annuse kasutamist uuritud.

Reumatoidartriidiga patsientidele etorikoksiibi 90 mg üks kord ööpäevas manustamisel paranesid oluliselt valu, põletik ja liikuvus. Soodsad toimed püsisid 12-nädalaste raviperioodide vältel.

Ägeda podagrahooga patsientidel leevendas etorikoksiib 120 mg üks kord ööpäevas 8-päevase raviperioodi jooksul mõõdukalt ja tugevat liigesevalu ja põletikku võrreldavalt indometatsiiniga annuses 50 mg 3 korda ööpäevas. Valuvaigistav toime ilmnis juba 4 tundi pärast ravi alustamist.

Jäigastava lülisambapõletikuga patsientidel 90 mg etorikoksiibi manustamisel üks kord ööpäevas paranes oluliselt valu lülisambas, põletik, kangus ja funktsioon. Etorikoksiibi kliiniline kasu oli täheldatav juba järgmisel päeval pärast ravi alustamist ja säilis kogu 52-nädalase ravikuuri jooksul.

Uuringutes, mille eesmärk oli kindlaks määrata etorikoksiibi toime algus, avaldus ravimi toime juba 24 minutit pärast manustamist.

### Ohutus

#### Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programm

MEDAL programm oli kolmest randomiseeritud topeltpimedast aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringust (MEDAL uuring, EDGE II ja EDGE) saadud kombineeritud andmete prospektiivse ülesehitusega kardiovaskulaarse (KV) ohutuse hindamise programm.

MEDAL uuring oli tulemusnäitaja põhine KV lõpptulemuste uuring, kus osalenud 17804 OA ja 5700 RA patsienti raviti etorikoksiibiga annuses 60 mg (OA) või 90 mg (OA ja RA) või diklofenakiga annuses 150 mg ööpäevas keskmiselt 20,3 kuu jooksul (maksimaalselt 42,3 kuud, mediaan 21,3 kuud). Selles uuringus registreeriti ainult tõsised kõrvaltoimed ja ravi katkestamised mistahes kõrvaltoimete tõttu.

Uuringutes EDGE ja EDGE II võrreldi etorikoksiibi ja diklofenaki talutavust seedetrakti poolt. EDGE uuringus osales 7111 OA patsienti, keda raviti etorikoksiibiga annuses 90 mg ööpäevas (1,5 korda suurem OA korral soovitatavast annusest) või 150 mg diklofenakiga ööpäevas keskmiselt 9,1 kuu jooksul (maksimaalselt 16,6 kuud, mediaan 11,4 kuud). EDGE II uuringus osales 4086 RA patsienti, keda raviti etorikoksiibiga annuses 90 mg ööpäevas või 150 mg diklofenakiga keskmiselt 19,2 kuu jooksul (maksimaalselt 33,1 kuud, mediaan 24 kuud).

Kombineeritud MEDAL programmis said 34701 OA või RA patsienti ravi keskmiselt 17,9 kuu jooksul (maksimaalselt 42,3 kuud, mediaan 16,3 kuud), ligikaudu 12800 patsienti said ravi kauem kui 24 kuud. Programmi kaasatud patsientidel esines ravi eelset mitmesuguseid kardiovaskulaarseid ja seedetrakti riskitegureid. Ei kaasatud patsiente, kes olid uuringule eelneva 6 kuu jooksul põdenud müokardiinfarkti või kellele oli tehtud koronaararteri šunteerimine või perkutaanne koronaarangioplastika. Uuringutes oli lubatud gastroprotektiivsete ainete ja väikeses annuses aspiriini kasutamine.

#### Üldine ohutus:

Kardiovaskulaarsete trombootiliste tüsistuste esinemissageduse osas puudus oluline erinevus etorikoksiibi ja diklofenaki vahel. Kardiorenaalseid kõrvaltoimeid täheldati sagedamini etorikoksiibi kui diklofenaki puhul ning see toime oli sõltuv annusest (vt spetsiifilised tulemused allpool). Seedetrakti ja maksa kõrvaltoimeid täheldati oluliselt sagedamini diklofenaki kui etorikoksiibi puhul. Uuringutes EDGE ja EDGE II täheldatud kõrvaltoimete ning MEDAL uuringus täheldatud tõsiste ja ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimete esinemissagedus oli suurem etorikoksiibi kui diklofenaki puhul.

#### Kardiovaskulaarse ohutuse tulemused:

Kinnitatud trombootiliste kardiovaskulaarsete tõsiste tüsistuste (sh kardiaalsed, tserebrovaskulaarsed ja perifeersed vaskulaarsed tüsistused) esinemissagedus oli võrreldav etorikoksiibi ja diklofenaki puhul ning andmete kokkuvõtte on esitatud allpool toodud tabelis. Puudusid trombootiliste tüsistuste esinemissageduse statistiliselt olulised erinevused etorikoksiibi ja diklofenaki vahel kõigis analüüsitud alagruppides, sealhulgas erineva ravieelse kardiovaskulaarse riskiga patsientidel. Eraldi hinnatuna oli kinnitatud trombootiliste kardiovaskulaarsete tõsiste tüsistuste suhteline risk sarnane etorikoksiibi 60 mg või 90 mg ja 150 mg diklofenaki puhul.

| <b>Tabel 1: Kinnitatud trombootiliste KV tüsistuste esinemissagedused (kombineeritud MEDAL programm)</b>   |   |   |                                    |
|--|---|---|------------------------------------|
|  | <b>Etorikoksiib<br/>(N=16819)<br/>25836 patsiendiaastat</b> | <b>Diklofenak<br/>(N=16483)<br/>24766 patsiendiaastat</b> | <b>Ravide vaheline<br/>võrdlus</b> |
|  | <b>Esinemissagedus<sup>†</sup><br/>(95% CI)</b>             | <b>Esinemissagedus<sup>†</sup><br/>(95% CI)</b>           | <b>Suhteline risk<br/>(95% CI)</b> |
| Kinnitatud trombootilised kardiovaskulaarsed tõsised kõrvaltoimed  |   |   |                                    |
| <i>Per-protocol</i>  | 1,24 (1,11, 1,38)   | 1,30 (1,17, 1,45)   | 0,95 (0,81, 1,11)                  |
| <i>Intent-to-treat</i>   | 1,25 (1,14, 1,36)   | 1,19 (1,08, 1,30)   | 1,05 (0,93, 1,19)                  |
| Kinnitatud kardiaalsed tüsistused  |   |   |                                    |
| <i>Per-protocol</i>  | 0,71 (0,61, 0,82)   | 0,78 (0,68, 0,90)   | 0,90 (0,74, 1,10)                  |
| <i>Intent-to-treat</i>   | 0,69 (0,61, 0,78)   | 0,70 (0,62, 0,79)   | 0,99 (0,84, 1,17)                  |
| Kinnitatud tserebrovaskulaarsed tüsistused   |   |   |                                    |
| <i>Per-protocol</i>  | 0,34 (0,28, 0,42)   | 0,32 (0,25, 0,40)   | 1,08 (0,80, 1,46)                  |
| <i>Intent-to-treat</i>   | 0,33 (0,28, 0,39)   | 0,29 (0,24, 0,35)   | 1,12 (0,87, 1,44)                  |
| Kinnitatud perifeersed vaskulaarsed tüsistused   |   |   |                                    |
| <i>Per-protocol</i>  | 0,20 (0,15, 0,27)   | 0,22 (0,17, 0,29)   | 0,92 (0,63, 1,35)                  |
| <i>Intent-to-treat</i>   | 0,24 (0,20, 0,30)   | 0,23 (0,18, 0,28)   | 1,08 (0,81, 1,44)                  |
| <sup>†</sup> Tüsistused 100 patsiendiaasta kohta; CI=usaldusintervall<br>N= <i>Per-protocol</i> populatsiooni kaasatud patsientide koguarv<br><br><i>Per-protocol</i> : kõik tüsistused uuritava ravi ajal või 14 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist (välja arvatud patsiendid, kes võtsid <75% uuringuravimist või võtsid mitte-uuritavaid MSPVAid rohkem kui 10% ajast).<br><br><i>Intent-to-treat</i> : kõik kinnitatud tüsistused kuni uuringu lõpuni (hõlmas patsiente, kellele võidi teha mitte-uuritavaid protseduure pärast uuringuravimi ärajätmist). Randomiseeritud patsientide arv kokku, n= 17412 (etoriksiib) ja 17289 (diklofenak). |   |   |                                    |

KV suremus ning üldine suremus olid sarnased etorikoksiibi ja diklofenaki ravigruppides.

Kardiorenaalsed tüsistused:

Umbes 50% MEDAL uuringusse kaasatud patsientidest olid uuringueelse hüpertensiooni anamneesiga. Uuringus oli hüpertensiooniga seotud kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise sagedus statistiliselt oluliselt suurem etorikoksiibi kui diklofenaki puhul. Kongestiivse südamepuudulikkuse esinemissagedus (katkestamised ja tõsised kõrvaltoimed) oli sarnane 60 mg etorikoksiibi ja 150 mg diklofenaki puhul, kuid suurem 90 mg etorikoksiibi kui 150 mg diklofenaki puhul (statistiliselt oluline 90 mg etorikoksiibi vs 150 mg diklofenaki puhul MEDAL OA kohordis). Kinnitatud kongestiivse südamepuudulikkuse esinemissagedus (kõrvaltoimed, mis olid tõsised ja vajasis haiglaravi või erakorralise meditsiini osakonda pöördumist) oli mitteamuliselt suurem etorikoksiibi kui 150 mg diklofenaki puhul ning see toime oli annusest sõltuv. Tursetega seotud kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise esinemissagedus oli suurem etorikoksiibi kui 150 mg diklofenaki puhul ning see toime oli sõltuv annusest (statistiliselt oluline 90 mg etorikoksiibi, kuid mitte 60 mg etorikoksiibi puhul).

EDGE ja EDGE II uuringutes täheldatud kardiorenaalsed tulemused langesid kokku MEDAL uuringus kirjeldatuga.

Üksikutes MEDAL programmi uuringutes oli etorikoksiibi (60 mg või 90 mg) puhul ravi katkestamise absoluutne esinemissagedus igas ravigrupis kuni 2,6% hüpertensiooni, kuni 1,9% tursete ja kuni 1,1% kongestiivse südamepuudulikkuse tõttu; ravi katkestamise esinemissagedus oli suurem 90 mg etorikoksiibi kui 60 mg etorikoksiibi puhul.

MEDAL programmi seedetrakti taluvuse tulemused:

MEDAL programmi kõigis kolmes uuringus täheldati mistahes kliiniliste seedetrakti kõrvaltoimete tõttu (nt düspepsia, kõhuvalu, haavand) ravi katkestamise oluliselt väiksemat esinemissagedust etorikoksiibi kui diklofenaki puhul. Kliiniliste seedetrakti kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamiste sagedus 100 patsiendiaasta kohta kogu uuringuperioodi jooksul oli järgmine: 3,23 etorikoksiibi ja 4,96 diklofenaki puhul MEDAL uuringus; 9,12 etorikoksiibi ja 12,28 diklofenaki puhul EDGE uuringus ning 3,71 etorikoksiibi ja 4,81 diklofenaki puhul EDGE II uuringus.

MEDAL programmi seedetrakti ohutuse tulemused:

Üldisi seedetrakti ülaosa kõrvaltoimeid defineeriti kui perforatsioone, haavandeid ja verejookse. Üldised seedetrakti ülaosa kõrvaltoimed, mis hinnati tüsistunuteks, olid perforatsioonid, obstruktsioonid ja tüsistunud verejooks; seedetrakti ülaosa kõrvaltoimed, mis hinnati mittetüsistunuteks, olid tüsistumata verejooksud ja tüsistumata haavandid. Üldiste seedetrakti ülaosa kõrvaltoimete esinemissagedus oli oluliselt väiksem etorikoksiibi kui diklofenaki puhul. Tüsistunud kõrvaltoimete esinemissageduse osas puudus oluline erinevus etorikoksiibi ja diklofenaki vahel. Seedetrakti ülaosa verejooksude (tüsistunud ja tüsistumata juhud kombineeritult) esinemissageduse osas puudus oluline erinevus etorikoksiibi ja diklofenaki vahel. Etorikoksiibi ohutum toime seedetrakti ülaosale võrreldes diklofenakiga ei olnud statistiliselt oluline patsientidel, kes võtsid samaaegselt väikeses annuses aspiriini (ligikaudu 33% patsientidest).

Kinnitatud tüsistunud ja tüsistumata seedetrakti ülaosa kliiniliste kõrvaltoimete (perforatsioonid, haavandid ja verejooksud - PUBid) esinemissagedus 100 patsiendiaasta kohta oli 0,67 (95% CI 0,57, 0,77) etorikoksiibi ja 0,97 (95% CI 0,85, 1,10) diklofenaki puhul, suhteline risk 0,69 (95% CI 0,57, 0,83).

Hinnati kinnitatud seedetrakti ülaosa kõrvaltoimete esinemissagedust eakatel patsientidel ning suurimat langust täheldati  $\geq 75$ -aastastel patsientidel (1,35 [95% CI 0,94, 1,87] vs. 2,78 [95% CI 2,14, 3,56] tüsistust 100 patsiendiaasta kohta vastavalt etorikoksiibi ja diklofenaki puhul).

Kinnitatud seedetrakti alaosa kliiniliste kõrvaltoimete (peen- või jämesoole perforatsioon, obstruktsioon või verejooks - POBid) esinemissagedus ei olnud oluliselt erinev etorikoksiibi ja diklofenaki puhul.

MEDAL programmi maksa ohutuse tulemused:

Maksaga seotud kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise sagedus oli statistiliselt oluliselt väiksem etorikoksiibi kui diklofenaki puhul. Kombineeritud MEDAL programmis katkestas maksaga seotud kõrvaltoimete tõttu ravi 0,3% etorikoksiibi ja 2,7% diklofenakki saanud patsientidest. Esinemissagedus 100 patsiendiaasta kohta oli 0,22 etorikoksiibi ja 1,84 diklofenaki puhul (p-väärtus oli  $<0,001$  etorikoksiibi vs diklofenaki puhul). Samas ei olnud enamik MEDAL programmis täheldatud maksa kõrvaltoimeid tõsised.

#### Täiendavad trombootilised kardiovaskulaarsed ohutusandmed

Kliinilistes uuringutes (välja arvatud MEDAL programmi uuringud) raviti ligikaudu 3100 patsienti etorikoksiibiga annuses 60 mg ööpäevas 12 nädalat või kauem. Märgatavat erinevust kinnitatud trombootiliste kardiovaskulaarsete juhtumite esinemissageduse osas patsientidel, kes said etorikoksiibi annuses  $\geq 60$  mg, platseebot või mitte-naprokseen MSPVA-sid, ei täheldatud. Siiski oli nende juhtumite esinemissagedus suurem etorikoksiibi saanud patsientidel kui neil, kes said 500 mg naprokseeni 2 korda ööpäevas.

Antitrombootilise toime erinevus mõnede COX-1 inhibeerivate MSPVAde ja COX-2 selektiivsete inhibiitorite vahel võib olla kliiniliselt oluline patsientidel, kellel on trombemboolsete juhtumite tekkerisk. COX-2 inhibiitorid vähendavad süsteemse (ja seeläbi võimalikult endoteliaalse) prostatsükliini moodustumist trombotsüütide tromboksaani mõjutamata. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud.

### Täiendavad seedetrakti ohutusandmed

Kahes 12-nädalases topeltpimedas endoskoopiauuringus oli seedetraktihaavandite kumulatiivne esinemissagedus oluliselt väiksem patsientidel, kes said raviks 120 mg etorikoksiibi üks kord ööpäevas, võrreldes patsientidega, kes said kas 500 mg naprokseeni 2 korda ööpäevas või 800 mg ibuprofeeni 3 korda ööpäevas. Etorikoksiibi puhul oli haavandite esinemissagedus suurem kui platseebogrupis.

### Neerutalitluse uuring eakatel

Randomiseeritud topeltpime platseebokontrollitud paralleelrühmaga uuring hindas etorikoksiibi (90 mg), tselekoksiibi (200 mg kaks korda ööpäevas), naprokseeni (500 mg kaks korda ööpäevas) ja platseebo 15-päevase ravi mõju naatriumi väljutamisele uriiniga, vererõhule ja teistele neerufunktsiooni näitajatele 60...85-aastastel isikutel, kelle ööpäevane naatriumi kogus dieedis oli 200 mEq. 2-nädalase ravi vältel oli etorikoksiibil, tselekoksiibil ja naprokseeni sarnane toime naatriumi väljutamisele uriiniga. Kõik aktiivsed võrdlusravimid võrreldes platseeboga tõstsid süstoolset vererõhku, kuid võrreldes tselekoksiibi ja naprokseeni seostati etorikoksiibi statistiliselt olulise vererõhu tõusuga 14. ravipäeval (süstoolse vererõhu keskmine muutus algväärtusest: etorikoksiib 7,7 mmHg, tselekoksiib 2,4 mmHg, naprokseen 3,6 mmHg).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### *Imendumine*

Suu kaudu manustatud etorikoksiib imendub seedetraktist hästi. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 100%. Püsikontsentratsiooni tingimustes saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas (geomeetiline keskmine  $C_{max}=3,6 \mu\text{g/ml}$ ) umbes 1 tund ( $T_{max}$ ) pärast 120 mg manustamist tühja kõhuga täiskasvanutele. Keskmine kontsentratsioonikõvera alune pindala ( $AUC_{0-24h}$ ) oli 37,8  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Terapeutilise annusevahemiku piires on etorikoksiibil lineaarne farmakokineetika.

Ravimi manustamisel koos toiduga (rasvarikka einega) puudus toime etorikoksiibi imendunud kogusele pärast 120 mg annuse manustamist. Toit mõjutas imendumise kiirust, mille tulemuseks oli maksimaalse plasmakontsentratsiooni vähenemine 36% ja  $T_{max}$  pikenemine 2 tunni võrra. Neid andmeid ei loeta kliiniliselt olulisteks. Kliinilistes uuringutes manustati etorikoksiibi söögiaegadest sõltumatult.

### *Jaotumine*

Etorikoksiibi seonduvus plasmavalkudega kontsentratsioonivahemikus 0,05...5  $\mu\text{g/ml}$  on umbes 92%. Jaotusruumala püsikontsentratsiooni tingimustes on inimestel umbes 120 l.

Rottidel ja küülikutel läbib etorikoksiib platsentaarbarjääri, rottidel ka hematoentsefaalbarjääri.

### *Metabolism*

Etorikoksiib metaboliseerub ulatuslikult, <1% annusest eritub uriiniga muutumatul kujul. Põhilist metaboolset teed, mis viib 6'-hüdroksümetüüldeerivaadi moodustumiseni, katalüüsivad tsütokroom P450 süsteemi (CYP) ensüümid. CYP3A4 soodustab etorikoksiibi metabolismi *in vivo*. *In vitro* uuringud näitavad, et CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 ja CYP2C19 võivad samuti katalüüsida põhilist metaboolset teed, kuid nende kvantitatiivset rolli ei ole *in vivo* uuritud.

Inimesel on leitud viis metaboliiti. Etorikoksiibi põhimetaboliit 6'-karboksüülhappe derivaat moodustub 6'-hüdroksümetüüldeerivaadi edasise oksüdatsiooni käigus. Need põhimetaboliidid on kas inaktiivsed või nõrgad COX-2 inhibiitorid. Ükski metaboliit ei inhibeeriks COX-1.

### *Eliminatsioon*

Pärast 25 mg radioaktiivselt märgistatud etorikoksiibiannuse ühekordset veenisisesest manustamist tervetele uuritavatele avastati 70% radioaktiivsusest uriinis ja 20% väljaheites, enamasti metaboliitidena. Alla 2% ravimist leiti muutumatul kujul.



Etorikoksiibi eliminatsioon toimub peaaegu täielikult metaboliseerumise teel, millele järgneb eritumine neerude kaudu. Etorikoksiibi püsikontsentratsioon plasmas saabub 7 päeva jooksul pärast 120 mg 1 kord päevas manustamist, kumulatsioonikoefitsient on ligikaudu 2, mis vastab umbes 22-tunnisele poolväärtusajale. Plasmakliirens pärast 25 mg annuse veenisest manustamist on umbes 50 ml/min.

#### *Patsientide erigrupid*

*Eakad patsiendid:* eakatel (65-aastastel ja vanematel) ja noorematel patsientidel on ravimi farmakokineetika sarnane.

*Sugu:* etorikoksiibi farmakokineetika on meestel ja naistel sarnane.

*Maksapuudulikkus:* kergekujulise maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh skoor 5...6) oli 60 mg etorikoksiibi manustamise järgselt keskmine AUC umbes 16% kõrgem kui samas annuses ravi saanud tervetel uuritavatel. Keskmise raskusega maksapuudulikkuse korral (Child-Pugh skoor 7...9) oli 60 mg etorikoksiibi *ülepäeviti* manustamise järgselt keskmine AUC sarnane tervete uuritavatega, kes manustasid 60 mg etorikoksiibi 1 kord päevas; 30 mg etorikoksiibi üks kord päevas kasutamist ei ole nendel patsientidel uuritud. Raskekujulise maksapuudulikkusega patsientide (Child-Pugh skoor  $\geq 10$ ) kohta kliinilised ja farmakokineetilised andmed puuduvad. (Vt lõigud 4.2 ja 4.3.)

*Neerupuudulikkus:* etorikoksiibi ühekordse 120 mg annuse farmakokineetika keskmise raskusega ja raskekujulise neerupuudulikkuse korral, samuti hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei erinenud oluliselt tervete vabatahtlike omast. Hemodialüüsi mõju ravimi eliminatsioonile oli ebaoluline (dialüüsi kliirens  $\approx$  50 ml/min). (Vt lõigud 4.3 ja 4.4.)

*Lapsed:* alla 12-aastastel lastel ei ole etorikoksiibi farmakokineetikat uuritud.

Noorukitel (vanuses 12...17 aastat) läbi viidud farmakokineetika uuringus (n=16) oli 40...60 kg kaaluvatel ja 60 mg etorikoksiibi saavatel ning >60 kg kaaluvatel ja 90 mg etorikoksiibi saavatel noorukitel ravimi farmakokineetika sarnane täiskasvanute omaga, kes said 90 mg etorikoksiibi üks kord päevas. Lastel ei ole etorikoksiibi ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud. (Vt lõik 4.2.)

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Prekliinilistes uuringutes ei ole ilmnenud etorikoksiibi genotoksilist toimet. Hiirtel ei olnud etorikoksiib kantserogeenne. Rottidel täheldati hepatotsellulaarsete ja kilpnäärme follikulaarsete adenoomide teket inimeste päevasest annusest (90 mg) üle 2 korra suuremate annuste manustamisel iga päev ligikaudu 2 aasta vältel. Seda tüüpi tuumorid on maksa CYP ensüüminduktsiooni liigispetsiifiline tagajärg. Etorikoksiib ei põhjusta maksa CYP3A ensüüminduktsiooni inimestel.

Rottidel suurenes etorikoksiibi seedetrakti toksilisus annuse ja manustamisaja suurendamisel. 14-nädalases toksilisuse uuringus viis etorikoksiibi inimese terapeutilisest annusest suuremate annuste kasutamine seedetrakti haavandite tekkeni. 53- ja 106-nädalases toksilisuse uuringus täheldati seedetrakti haavandeid ka inimese terapeutilise annusega võrreldavate annuste kasutamisel. Suurte annuste kasutamisel tekkisid koertel muutused neerudes ja seedetraktis.

Etorikoksiib ei olnud teratogeenne reproduktsioonitoksilisuse uuringutes, mille käigus manustati ravimit rottidele annuses 15 mg/kg/päevas (see on umbes 1,5 korda suurem inimese päevaannusest (90 mg)). Küülikutel täheldati raviga seotud kardiovaskulaarsete vääringute tõusu annuste puhul, mis on väiksemad kui terapeutiline annus inimese päevaannusena (90 mg). Siiski raviga seotud loote väliseid või skeleti vääringuid ei täheldatud. Rottidel ja küülikutel täheldati pärast implantatsiooni embrüo huku sagenemist annuste kasutamisel, mis on  $\geq 1,5$  korda suuremad inimesel kasutatavast annusest (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Etorikoksiib eritub lakteerivate rottide piima kontsentratsioonides, mis on kaks korda suuremad plasmakontsentratsioonist. Emasloomale laktatsiooni ajal manustatud etorikoksiib põhjustas poja kehakaalu vähenemist.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

*Tableti sisu:*

Kaltsiumvesinikfosfaat (veevaba)  
Kroskarmelloosnaatrium  
Magneesiumstearaat  
Mikrokristalne tselluloos.

*Tableti kate:*

Karnaubavaha  
Laktoosmonohüdraat  
Hüpromelloos  
Titaandioksiid (E171)  
Triatsetiin  
30 mg, 60 mg ja 120 mg tabletid sisaldavad ka indigokarmiini (E132) ja kollast raudoksiidi (E172).

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Pudelid: Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Blistrid: Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

*30 mg*

Alumiinium/alumiinium blisterid pakendites, mis sisaldavad 7 ja 28 tabletti.

*60, 90 ja 120 mg*

Alumiinium/alumiinium blisterid pakendites, mis sisaldavad 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 või 100 tabletti.

(Üheannuselised) alumiinium/alumiinium blisterid – 50 või 100 tabletti pakendis.

Valge polüpropüleenist korgiga valged ümarad HDPE pudelid, milles on 30 tabletti ja kaks 1-grammist niiskustimava aine pakikest või 90 tabletti ja üks 1-grammine niiskustimava aine pakike.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

[vt Lisa I – Täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

{tel}

{faks}

{e-mail}

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

*Täidetakse riiklikult*

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

*Täidetakse riiklikult*

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

*Täidetakse riiklikult*

## **PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

<ARCOXIA (vt Lisa I)> 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
<ARCOXIA (vt Lisa I)> 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
<ARCOXIA (vt Lisa I)> 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
<ARCOXIA (vt Lisa I)> 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
[vt Lisa I – Täidetakse riiklikult]

Etorikoksiib

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg etorikoksiibi.  
Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg etorikoksiibi.  
Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg etorikoksiibi.  
Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 120 mg etorikoksiibi.

### 3. ABIAINED

Laktoos (lisainformatsioon vt pakendi infoleht).

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

#### **30 mg**

7 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti

#### **60 mg-90 mg-120 mg**

2 õhukese polümeerikattega tabletti  
5 õhukese polümeerikattega tabletti  
7 õhukese polümeerikattega tabletti  
10 õhukese polümeerikattega tabletti  
14 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
50 õhukese polümeerikattega tabletti  
84 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 õhukese polümeerikattega tabletti  
100 õhukese polümeerikattega tabletti  
50 õhukese polümeerikattega tabletti (üheannuseline)  
100 õhukese polümeerikattega tabletti (üheannuseline)  
30 õhukese polümeerikattega tabletti (HDPE pudelid)  
90 õhukese polümeerikattega tabletti (HDPE pudelid)

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****Pudelid**

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**Blistrid**

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

[vt Lisa I – Täidetakse riiklikult]

{Nimi and aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

[Täidetakse riiklikult]

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

[Täidetakse riiklikult]

**15. KASUTUSJUHEND**

[Täidetakse riiklikult]

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

[Täidetakse riiklikult]

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

<ARCOXIA (vt Lisa I)> 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
<ARCOXIA (vt Lisa I)> 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
<ARCOXIA (vt Lisa I)> 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
<ARCOXIA (vt Lisa I)> 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
[vt Lisa I – Täidetakse riiklikult]

Etorikoksiib

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

[vt Lisa I – Täidetakse riiklikult]

MSD

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. MUU**



**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**

**HDPE PUDEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

< ARCOXIA (vt Lisa I)> 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
< ARCOXIA (vt Lisa I)> 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
< ARCOXIA (vt Lisa I)> 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
[vt Lisa I – Täidetakse riiklikult]

Etorikoksiib

**2. MANUSTAMISVIIS**

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

30 õhukese polümeerikattega tabletti (HDPE pudelid)  
90 õhukese polümeerikattega tabletti (HDPE pudelid)

**6. MUU**

## **PAKENDI INFOLEHT**

## PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

<ARCOXIA> 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
<ARCOXIA> 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
<ARCOXIA> 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
<ARCOXIA> 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid

[vt Lisa I – Täidetakse riiklikult]

Etorikoksiib

### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

### Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on <ARCOXIA> ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne <ARCOXIA> võtmist
3. Kuidas <ARCOXIA't> võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas <ARCOXIA't> säilitada
6. Lisainfo

### 1. MIS RAVIM ON <ARCOXIA> JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

- <ARCOXIA> kuulub selektiivsete COX-2 inhibiitorite rühma. Need kuuluvad mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVAd) perekonda.
- <ARCOXIA> aitab vähendada valu ja turset (põletikku) osteoartriidi, reumatoidartriidi, jäigastava lülisambapõletiku ja podagra inimeste liigestes ja lihastes.

#### Mis on osteoartriit?

Osteoartriit on liigesehaigus. Luude otstes olevad kaitsvad kõhred hävivad järk-järgult. See põhjustab turset (põletikku), valu, hellust, liigesejäikust ja invaliidistumist.

#### Mis on reumatoidartriit?

Reumatoidartriit on pikaajaline põletikuline liigesehaigus. See põhjustab valu, jäikust, turseid ja liikuvuse süvenevat vähenemist haigusest haaratud liigestes. Samuti põhjustab see põletikku organismi teistes elundites.

#### Mis on podagra?

Podagra on haigus, mis põhjustab liigestes järsku tekkivaid, korduvaid, tugevaid valuhooausid, millega kaasnevad põletik ja punetus. Seda põhjustab kusihappesoola kristallide ladestumine liigestes.

#### Mis on jäigastav lülisambapõletik?

Jäigastav lülisambapõletik on lülisamba ja suurte liigeste põletikuline haigus.

## 2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE <ARCOXIA> VÕTMIST

### Ärge võtke <ARCOXIA´t>:

- kui te olete allergiline (ülitundlik) etorikoksiibi või <ARCOXIA> mõne koostisosa suhtes (vt lõik 6 Lisainformatsioon);
- kui te olete allergiline mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVAd), sealhulgas aspiriini ja COX-2 inhibiitorite suhtes (vt lõik 4 Võimalikud kõrvaltoimed);
- kui teil on praegu maohaavand või mao- või sooleverejooks;
- kui teil on raskekujuline maksahaigus;
- kui teil on raskekujuline neeruhaigus;
- kui te olete või võite olla rase või toidate last rinnaga (vt Rasedus ja imetamine);
- kui teie vanus on alla 16 eluaasta;
- kui teil on põletikuline soolehaigus, näiteks Crohni tõbi, haavandiline koliit või koliit;
- kui teie arst on teil diagnoosinud südamehäireid, sealhulgas (mõõdukat või rasket) südamepuudulikkust, rinnaangiini (valu rindkeres) või kui teil on olnud südameinfarkt, on paigaldatud šunt, on olnud perifeersete arterite haigus (kitsad või ummistunud arterid, millest on tingitud jalgade või labajalgade halb verevarustus) või ükskõik milline ajuinsult (sealhulgas väike ajurabandus, mööduv isheemiline atakk). Etorikoksiib võib vähesel määral suurendada südameinfarkti ja ajuinsuldi tekkeriski ja seetõttu ei tohi seda kasutada neil, kellel juba on olnud südamehäireid või ajuinsult;
- kui teil on kõrge vererõhk, mis ei ole raviga hästi kontrollitud (kui te ei ole kindel, kas teie vererõhk on raviga asjakohaselt kontrollitud, siis küsige seda oma arstilt või meditsiiniõelt).

Kui te arvate, et midagi loetelust kehtib ka teie kohta, ärge võtke tablette enne arstiga konsulteerimist.

### Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga <ARCOXIA>

<ARCOXIA> ei pruugi teile sobida, samuti võite te ravi ajal vajada regulaarset jälgimist, kui midagi järgnevalt loetletust kehtib teie kohta:

- Teil on esinenud maoverejooksu või –haavandeid.
- Teie organismis esineb vedelikupuudus, näiteks pikaajalise oksendamise või kõhulahtisuse tagajärjel.
- Teil esinevad vedelikupeetusest tingitud tursed.
- Teil on esinenud südamepuudulikkust, südameinfarkti või mõnda teist südamehaigust.
- Teil on olnud ajuinsult või väike ajurabandus.
- Teil on esinenud kõrget vererõhku. <ARCOXIA> võib mõnedel inimestel tõsta vererõhku, eriti suurte annuste kasutamisel, ning arst võib soovida teil aeg-ajalt vererõhku mõõta.
- Te olete põdenud maksa- või neeruhaigust.
- Te saate infektsioonivastast ravi. <ARCOXIA> võib alandada palavikku, mis on infektsiooni tunnus.
- Te olete rasedust planeeriv naine.
- Te olete eakas inimene (st vanus üle 65 eluaasta).
- Teil on suhkurtõbi, kõrge kolesteroolitase või te suitsetate. Need tegurid suurendavad südamehaiguse tekkeriski.

Kui te ei ole kindel, kas midagi eespool loetletust kehtib ka teie kohta, **pidage enne <ARCOXIA> võtmist nõu oma arstiga**, et kindlaks teha, kas see ravim sobib teile.

<ARCOXIA> toimib võrdselt hästi nii vanematel kui noorematel täiskasvanud patsientidel. Kui te olete kõrgemas eas (st vanus üle 65 eluaasta), kontrollib arst regulaarselt teie tervislikku seisundit. Eakatel patsientidel ei ole vaja annust muuta.

### **Võtmine koos teiste ravimitega**

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Arst võib kontrollida ravimite toimet, kui te kasutate mõnda alljärgnevatest ravimitest ning alustate ravi <ARCOXIA'ga>:

- vere vedeldajad (antikoagulandid), nt varfariin;
  - rifampitsiin (antibiootikum);
  - metotreksaat (immuunsüsteemi pärssiv ravim, mida sageli kasutatakse reumatoidartriidi raviks);
  - kõrge vererõhu ja südamepuudulikkuse ravimid, mida nimetatakse AKE inhibiitoriteks ja angiotensiini retseptorite blokaatoriteks, näiteks enalapriil ja ramipriil ning losartaan ja valsartaan;
  - liitium (teatud tüüpi depressiooni ravim);
  - diureetikumid (vett väljaajavad tabletid);
  - tsüklosporiin või takroliimus (immuunsüsteemi pärssivad ravimid);
  - digoksiin (südamepuudulikkuse ja rütmihäirete ravim);
  - minoksidiil (kõrgvererõhu raviks kasutatav ravim);
  - salbutamooli tabletid või suukaudne lahus (astmaravim);
  - antibeebipillid,
  - hormoonasendusravi;
  - aspiriin; <ARCOXIA> võtmisel koos aspiriiniga suureneb maohaavandite tekkerisk.
- <ARCOXIA't> tohib kasutada samaaegselt väikeses annuses aspiriiniga. Kui te võtate praegu väikeses annuses aspiriini infarkti või insuldi vältimiseks, ei tohi te aspiriini võtmist lõpetada ilma arstiga nõu pidamata.
- ärge võtke <ARCOXIA> -ravi ajal suures annuses aspiriini või teisi põletikuvastaseid ravimeid.

### **Rasedus ja imetamine**

<ARCOXIA> tablette ei tohi raseduse ajal kasutada. Kui te olete rase või kahtlustate või planeerite rasedust, ärge neid tablette võtke. Kui te peaksite rasestuma, lõpetage tablettide võtmine ja pidage nõu arstiga. Konsulteerige arstiga, kui te ei ole kindel või kui te vajate rohkem nõu.

Ei ole teada, kas <ARCOXIA> eritub rinnapiima. Kui te toidate last rinnaga või kavatsete seda teha, konsulteerige enne <ARCOXIA> kasutamist arstiga. <ARCOXIA> kasutamise ajal ei tohi last rinnaga toita.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Mõnel <ARCOXIA't> saaval patsiendil on kirjeldatud pearinglust ja unisust.

Nende toimete ilmnemisel ei tohi autot juhtida.

Pearingluse ja unisuse esinemisel ei tohi töötada masinate või mehhanismidega.

### **Oluline teave mõningate <ARCOXIA> koostisainete suhtes**

<ARCOXIA> sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, võtke enne selle ravimi kasutamist ühendust oma arstiga.

## **3. KUIDAS <ARCOXIA't> VÕTTA**

Võtke <ARCOXIA't> alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

<ARCOXIA> tablette ei tohi võtta lapsed ega alla 16-aastased noorukid.

<ARCOXIA> tablette tuleb võtta suu kaudu 1 kord päevas. <ARCOXIA´t> võib võtta koos toiduga või ilma.

Ärge võtke ravimit suuremas kui teie haiguse korral soovitatud annuses. Arst soovib teiega ravi osas aeg-ajalt nõu pidada. Tähtis on kasutada väikseimat toimivat annust ning <ARCOXIA´t> ei tohi kasutada kauem kui vaja. Pikaajaline ravi, eriti suurtes annustes, võib viia infarkti ja insuldi riski suurenemiseni.

#### *Osteoartroosi ravi*

Soovitatav annus on 30 mg 1 kord päevas, vajadusel suurendatakse annust maksimaalselt 60 mg-ni üks kord päevas.

#### *Reumatoidartriidi ravi*

Soovitatav annus on 90 mg 1 kord päevas.

#### *Podagrahoogude ravi*

Soovitatav annus on 120 mg 1 kord päevas, mida tuleks kasutada ainult ägeda valu perioodil, piirdudes maksimaalselt 8-päevase raviga.

#### *Jäigastav lülisambapõletik*

Soovitatav annus on 90 mg 1 kord päevas.

### **Maksaprobleemidega inimesed**

- Kui teil on kerge maksahaigus, ei tohi ravimi annus ületada 60 mg päevas.
- Kui teil on **mõõdukas** maksahaigus, ei tohi te <ARCOXIA´t> kasutada rohkem kui 60 mg **ülepäeviti** või 30 mg päevas.

### **Kui te võtate <ARCOXIA´t> rohkem kui ette nähtud**

Te ei tohi kunagi võtta rohkem tablette kui arst on soovitanud. Kui te võtate liiga palju <ARCOXIA> tablette, konsulteerige otsekohe arstiga.

### **Kui te unustate <ARCOXIA´t> võtta**

Tähtis on <ARCOXIA´t> võtta arstilt saadud juhiste järgi. Kui mõni annus jääb manustamata, siis jätkake ravimi võtmist järgmisel päeval. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED**

Nagu kõik ravimid, võib ka <ARCOXIA> põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### **Kui teil tekib mõni järgnevalt loetletud nähtudest, lõpetage <ARCOXIA> võtmine ja pidage otsekohe nõu oma arstiga:**

- kui tekib või süveneb õhupuudus, valu rinnus või pahklude turse
- naha ja silmavalgete kollasus (ikterus) – need nähud viitavad maksaprobleemidele
- tugev või püsiv kõhuvalu või must väljaheide
- allergiline reaktsioon – sellega võivad kaasneda nahaprobleemid (nagu haavandid või villid) või näo, huulte, keele või kõri turse, mis võib põhjustada hingamisraskust

<ARCOXIA>- ravi ajal võivad ilmneda järgmised kõrvaltoimed:

**Sage (esineb rohkem kui ühel inimesel 100st ja vähem kui ühel inimesel 10st)**

Nõrkus ja väsimus, pearinglus, peavalu, gripitaoline haigestumus, kõhulahtisus, kõhugaasid, iiveldus, seedehäire (düspepsia), kõhuvalu või ebamugavustunne, kõrvetised, muutused maksaga seotud vereanalüüsides, säärite ja/või labajalgade turse (ödeem) vedelikupeetuse tõttu, vererõhu tõus, südamepekslemine, verevalumid.

**Aeg-ajalt (esineb rohkem kui ühel inimesel 1000st ja vähem kui ühel inimesel 100st)**

Kõhupuhitus, valu rinnus, südamepuudulikkus, südameinfarkt, ajuinsult, väike ajurabandus (transitoorne ajuisheemia), südame rütmihäired (absoluutne arütmia), ülemiste hingamisteede infektsioon, kõrge kaaliumisisaldus veres, muutused neerudega seotud vere- või uriinianalüüsides, sooletegevuse muutused, sh kõhukinnisus, suukuivus, suuõõne haavandid, maitsetundlikkuse muutus, gastroenteriit, gastriit, maohaavand, oksendamine, ärritatud soole sündroom, söögitorupõletik, ähmane nägemine, silmade ärritus ja punetamine, ninaverejooks, kohin kõrvus, peapööritus, söögiisu suurenemine või vähenemine, kehakaalu tõus, lihaskramp/spasm, lihasvalu/jäikus, unetus, unisus, tuimus või kihelus, ärevus, depressioon, vaimse erksuse langus, hingeldus, kõha, näo turse, õhetus, nahalööve või sügelus, kuseteede infektsioon.

**Harv (esineb rohkem kui ühel inimesel 10000st ja vähem kui ühel inimesel 1000st)**

Madal vere naatriumisisaldus.

**Väga harv (esineb vähem kui ühel inimesel 10000st)**

Allergilised reaktsioonid (mis võivad olla piisavalt tõsised, et vajada kohest arstiabi), sh nõgestõbi, näo, huulte, keele ja/või kõri turse, mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskust, bronhospasm (vilistav hingamine või õhupuudus), tõsised nahareaktsioonid, maolimaskesta põletik või maohaavandid, mis võivad muutuda raskekujuliseks ja põhjustada verejooksu, maksatalitluse häired, tõsised neeruprobleemid, vererõhu oluline tõus, segasus, asjade nägemine, tundmine ja kuulmine, mida ei ole olemas (hallutsinatsioonid).

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

## 5. KUIDAS <ARCOXIA´t> SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage <ARCOXIA´t> pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Pudelid: Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Blistrid: Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. LISAINFO

### Mida <ARCOXIA> sisaldab

- Toimeaine on etorikoksiib. Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30, 60, 90 või 120 mg etorikoksiibi.
- Abiained on:  
Tableti sisu: kaltsiumvesinikfosfaat (veevaba), kroskarmelloosnaatrium, magneesiumstearaat, mikrokristalne tselluloos.  
Tableti kate: karnaubavaha, laktoosmonohüdraat, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), triatsetiin. 30 mg, 60 mg ja 120 mg tabletid sisaldavad ka kollast raudoksiidi (värvaine E172) ja indigokarmiini (värvaine E132).

### Kuidas <ARCOXIA> välja näeb ja pakendi sisu

<ARCOXIA> tabletid on saadaval neljas tugevuses:

30 mg sinakasrohelistel õunakujulised kaksikkumerad kaetud tabletid, mille ühel küljel on kiri „ARC 30“ ja teisel „101“.

60 mg tumerohelistel õunakujulised kaksikkumerad kaetud tabletid, mille ühel küljel on kiri „ARCOXIA 60“ ja teisel „200“.

90 mg valged õunakujulised kaksikkumerad kaetud tabletid, mille ühel küljel on kiri „ARCOXIA 90“ ja teisel „202“.

120 mg kahvaturohelistel õunakujulised kaksikkumerad kaetud tabletid, mille ühel küljel on kiri „ARCOXIA 120“ ja teisel „204“.

Pakendi suurused:

30 mg:

7 ja 28 tabletti blistrites.

60, 90, 120 mg:

2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 või 100 tabletti blistrites; või 30 ja 90 tabletti pudelites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja ja tootja

[vt Lisa I- Täidetakse riiklikult]

{Nimi and aadress}

{tel}

{faks}

{e-mail}

### See ravimpreparaat on saanud müügiloa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

|           |  |
|-----------|--|
| Austria   | Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg-Filmtabletten<br>Auxib 30 mg, 60 mg, 90, 120 mg-Filmtabletten                      |
| Belgia    | Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés<br>Ranacox 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés |
| Bulgaaria | ARCOXIA  |



|                 |   |
|-----------------|---|
| Tšehhi          | ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg   |
| Küpros          | Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg  |
| Taani           | Arcoxia   |
| Eesti           | Arcoxia   |
| Soome           | Arcoxia 30, 60, 90 ja 120 mg tabletti, kalvopäällysteinen<br>Turox 30, 60, 90 ja 120 mg tabletti, kalvopäällysteinen  |
| Prantsusmaa     | Arcoxia 30 mg, comprimé pelliculé   |
| Saksamaa        | ARCOXIA 30/60/90/120 mg Filmtabletten   |
| Kreeka          | ARCOXIA 30mg, 60mg, 90mg, 120mg film-coated tablets   |
| Ungari          | Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg filmtabletta  |
| Island          | Arcoxia   |
| Iirimaa         | Arcoxia 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets  |
| Itaalia         | Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg compresse rivestite con film<br>Algix 30, 60, 90, 120 mg compresse rivestite con film<br>Recoxib 30, 60, 90, 120 mg compresse rivestite con film<br>Tauxib 30, 60, 90, 120 mg compresse rivestite con film |
| Läti            | Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg un 120 mg apvalkotās tablets  |
| Leedu           | Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg plėvele dengtos tabletės   |
| Luksemburg      | Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés<br>Ranacox 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés  |
| Malta           | ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets  |
| Holland         | Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg<br>Auxib 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg  |
| Norra           | Arcoxia   |
| Poola           | 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<br>TUROX 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg comprimidos revestidos por película<br>EXXIV 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg comprimidos revestidos por película             |
| Rumeenia        | ARCOXIA 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimate filmate  |
| Slovakkia       | ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg   |
| Sloveenia       | Arcoxia 30/60/90/120 mg filmsko obložene tablete  |
| Hispaania       | Arcoxia 30, 60, 90 y 120 mg comprimidos recubiertos con película<br>Exxiv 60, 90 y 120 mg comprimidos recubiertos con película  |
| Rootsi          | Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg och 120 mg filmdragerade tabletter<br>Turox 30 mg, 60 mg, 90 mg och 120 mg filmdragerade tabletter  |
| Ühendkuningriik | ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets  |

**Infoleht on viimati kooskõlastatud {KK/AAAA}.**

**IV LISA**  
**MÜÜGILOA TINGIMUSED**

## **MÜÜGILOA TINGIMUSED**

Riiklikud pädevad asutused peavad tagama, et müügi loa hoidja täidab järgmised tingimused.

- Kõiki tervishoiutöötajaid, kes kirjutavad vastavalt riiklikule tavale välja etorikoksiibi, tuleb teavitada tervishoiutöötajatele ettenähtud kirja saatmise teel. Kiri peab teavitama tervishoiutöötajaid Arcoxia kasutamisega seotud riskidest südame ja neerude talitlusele ja olema kooskõlas inimravimite komitee kinnitatud tervishoiutöötajatele ettenähtud kirja saatmise juhisega.