

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITISTÄ, HAKIJOISTA JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Itävalta	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau - City - Straße 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	90 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	suun kautta
Belgia	Merck Sharp and Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgium	Arcoxia	90 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	suun kautta
Tšekki	Merck Sharp & Dohme B.V. Waanderweg 39 NL - 2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	suun kautta
Kypros	Merck Sharp & Dohme BV. Waarderweg 39, NL - 2031 BN Haarlem, The Netherlands	Arcoxia	90 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	suun kautta
Tanska	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, NL 2031 BN, Haarlem, Postbox 581 The Netherlands	Arcoxia	90 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	suun kautta
Viro	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Arcoxia	90 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	suun kautta
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O Box 581	Arcoxia	90 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	suun kautta

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
	2031 BN Haarlem The Netherlands				
Ranska	Merck Sharp Dohme Chibret 3 avenue Hoche 75114 Paris Cedex 8 France	Arcoxia	90 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	suun kautta
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Germany	Arcoxia	90 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	suun kautta
Kreikka	VIANEX S.A. Tatoiou Street, Nea Erythrea 14671 Greece	Arcoxia	90 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	suun kautta
Unkari	Merck Sharp & Dohme Magyarország Kft. Alkotás utca 50 1123 Budapest Hungary	Arcoxia	90 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	suun kautta
Islanti	Merck Sharp & Dohme - Regulatory Affairs Iceland, Smedeland 8 DK-2600 Glostrup Danmark	Arcoxia	90 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	suun kautta
Irlanti	Merck Sharp and Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9B4 United Kingdom	Arcoxia	90 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	suun kautta

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Italia	Merck Sharp & Dohme S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Italy	Arcoxia	90 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	suun kautta
Latvia	SIA Merck Sharp & Dohme Latvija, Skanstes 13 Riga, LV-1013 Latvia	Arcoxia	90 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	suun kautta
Liettua	UAB, Merck Sharp & Dohme“, Lenktoji str. 27/ Kestucio str. 59 LT-08124 Vilnius Lithuania	Arcoxia	90 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	suun kautta
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme Chaussee de Waterloo 1135 B - 1180 Bruxelles Belgium	Arcoxia	90 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	suun kautta
Malta	Merck, Sharp & Dohme Ltd Hertfordshire Road Hoddesdon Hertsfordshire EN11 9BU United Kingdom	Arcoxia	90 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	suun kautta
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 NL- 2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	suun kautta

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Norja	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 NL - 2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	suun kautta
Puola	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warsaw Poland	Arcoxia	90 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	suun kautta
Portugali	Merck Sharp & Dohme, Lda. PRT Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	90 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	suun kautta
Slovakia	Merck Sharp & Dohme B.V.Waarderweg 39 P.O. Box 581 2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	suun kautta
Slovenia	Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o. Šmartinska 140 1000 Ljubljana Slovenia	Arcoxia	90 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	suun kautta
Espanja	Merck Sharp & Dohme de España, S.A., Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid Spain	Arcoxia	90 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	suun kautta

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme BV PO Box 581 NL-2003 PC Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	suun kautta
Iso-Britannia	Merck Sharpe & Dohme Limited, Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU United Kingdom	Arcoxia	90 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	suun kautta

LIITE II

EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

Johdanto

Etorikoksibi on selektiivinen COX-2:n (syklo-oksigenaasi-2:n) estäjä, jonka käyttöaiheena on nivelrikon (30–60 mg kerran vuorokaudessa) ja nivelreuman (90 mg kerran vuorokaudessa) oireiden lievittäminen sekä akuuttiin kihtiarttriittiin liittyvän kivun ja tulehdusoireiden hoito (120 mg kerran vuorokaudessa).

Etorikoksibi sisältyi lääkevalmistekomitean (CHMP) selektiivisten COX-2-estäjien turvallisuutta koskeviin lausuntopyyntöihin, joissa annettiin päätös vuosina 2004 ja 2005. Kumpikin lausuntopyyntömenettely liittyi COX-2-estäjää sisältävien (mukaan lukien etorikoksibi) valmisteiden turvallisuuteen, erityisesti turvallisuuteen ruoansulatuskanavan sekä sydän- ja verisuoniriskien kannalta. Lausuntopyyntöjen johdosta valmistetietoja muutettiin niin, että niihin lisättiin valmisteluokkaa koskeva varoitus selektiivisten COX-2-estäjien käyttöön liittyvistä tromboottisten sydän- ja verisuonitapahtumien sekä ruoansulatuskanavan ja vaikeiden ihoreaktioiden riskistä. Kaikkien selektiivisten COX-2-estäjien valmistetietoihin lisättyjen valmisteluokkaa koskevien varoitusten ja vasta-aiheiden lisäksi lisättiin erityisesti etorikoksibia koskeva vasta-aihe koskien hypertensiopotilaita, joiden verenpaine ei ole riittävässä tasapainossa, koska etorikoksibi aiheuttaa todistetusti enemmän sydän- ja munuaisperäisiä tapahtumia kuin muut COX-2-estäjää sisältävät valmisteet.

Etorikoksibia sisältävien valmisteiden myyntiluvan haltijat toimittivat maaliskuussa 2006 hakemuksen hyväksytyn käyttöaiheen laajentamisesta sisältämään selkärankareuman hoidon, jossa suositeltu vuorokausiannos olisi 90 mg. Menettelyn arvioinnin aikana esiin nostettiin huolenaiheita etorikoksibin pitkäaikaisen käytön turvallisuudesta 90 milligramman annoksena selkärankareumapotilailla. 90 milligramman etorikoksibiannoksen käyttöön liittyvää lisääntynyttä sydän- ja verisuoniriskiä koskevien huolenaiheiden vuoksi Ranska katsoi, että Arcoxian hyöty-riskisuhdetta tulisi arvioida uudelleen. Ranska lähetti asiaa koskevan ilmoituksen, jonka EMEA vastaanotti 19. syyskuuta 2007, ja komission asetuksen EY N:o 1084/2003 6 artiklan 12 kohdan mukainen menettely aloitettiin 20. syyskuuta 2007.

CHMP arvioi myyntiluvan haltijoiden kliinisistä kokeista, lääkkeiden käyttötutkimuksista ja haittavaikutusten spontaaneista ilmoituksista toimittamat tiedot. Lääkevalmistekomitea arvioi toimitetut tehokkuutta koskevat tiedot selkäreuman osalta sekä kerätyt turvallisuustiedot selkärankareuma- ja nivelreumapotilaista, joiden hoitoon on hyväksytty sama annos.

CHMP päätti 26. kesäkuuta 2008, että tiedot vahvistavat etorikoksibin tunnetun suhteellisen haitallisen munuais-verisuoniturvallisuusprofiilin (hypertensio, ödeema ja kongestiivinen sydämen vajaatoiminta). CHMP katsoi kuitenkin, että tromboottisten sydän- ja verisuonitapahtumien riski on samankaltainen kuin diklofenaakkia käytettäessä, ja että turvallisuusprofiili on hieman parempi ylemmän ruoansulatuskanavan turvallisuuden osalta kuin naprokseenia ja diklofenaakkia käytettäessä (ei kuitenkaan alemman ruoansulatuskanavan turvallisuuden osalta). Muista yksittäisistä tulehduskipulääkkeistä kuin diklofenaakista ja naprokseenista on vain vähän suoria vertaavia turvallisuustietoja. Tämän vuoksi on vaikea määritellä etorikoksibin riskejä verrattuna ibuprofeeniin, ketoprofeeniin tai muihin vähemmän yleisesti käytettäviin tulehduskipulääkkeisiin. Lääkkeiden käyttötiedot osoittivat, että joillakin potilailla, joilla on korkea verenpaine, hoito aloitetaan etorikoksibilla. Tämän vuoksi CHMP suosittelee, että hypertensiopotilaita koskevaa vasta-aihetta vahvistetaan, ja että hoitoa määrääville lääkäreille lisätään varoitus siitä, että verenpainetta on seurattava, erityisesti kahden viikon ajan hoidon aloittamisen jälkeen. Terveystieteiden ammattilaisia on muistutettava näistä toimenpiteistä kirjeellä.

Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot osoittivat, että etorikoksibin 90 milligramman päivittäisen kerta-annoksen hoitoteho on kliinisesti mielekäs selkärankareuman hoidossa. Joidenkin tietojen mukaan kuitenkin myös pienemmät annokset saattavat olla tehokkaita. Tämän vuoksi CHMP

suosittelee, että annosmäärätutkimuksilla tutkitaan, olisiko 60 milligramman päivittäinen kerta-annos riittävä joillekin potilaille.

Saatavilla olevien tietojen arvioinnin perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että etorikoksibin hyödyt ovat sen riskejä suuremmat selkärankareuman hoidossa.

PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

- Komitea käsitteli komission asetuksen EY N:o 1084/2003 6 artiklan 12 kohdan mukaisen lausuntopyynnön, joka koski Arcoxia-nimistä lääkevalmistetta ja sen rinnakkaisnimiä.

Sen johdosta, että

- lääkevalmistekomitea katsoi saatavilla olevien tietojen perusteella Arcoxian (etorikoksibin) 90 mg:n annoksen hyöty-riskisuhteen selkärankareuman käyttöaiheessa olevan suotuisa; valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen vasta-aihe- ja varoitussosiin tehtiin sydän- ja munuaisturvallisuutta koskevia muutoksia,

komitea suositteli muutosten hyväksymistä liitteen IV ehtojen mukaisesti myyntiluvulle, joiden valmisteyhteenvedot, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausselosteet ovat liitteessä III.

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<ARCOXIA (ks. liite I)> 30 mg tabletti, kalvopäällysteinen
<ARCOXIA (ks. liite I)> 60 mg tabletti, kalvopäällysteinen
<ARCOXIA (ks. liite I)> 90 mg tabletti, kalvopäällysteinen
<ARCOXIA (ks. liite I)> 120 mg tabletti, kalvopäällysteinen
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30, 60, 90 tai 120 mg etorikoksibia.

Apuaineet:

30 mg: laktoosimonohydraatti 1,4 mg

60 mg: laktoosimonohydraatti 2,8 mg

90 mg: laktoosimonohydraatti 4,2 mg

120 mg: laktoosimonohydraatti 5,6 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

30 mg:n tabletti: Sinivihreä, omenanmuotoinen, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on merkintä '101' ja toisella puolella 'ACX 30'.

60 mg:n tabletti: Tummanvihreä, omenanmuotoinen, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on merkintä '200' ja toisella puolella 'ARCOXIA 60'.

90 mg:n tabletti: Valkoinen, omenanmuotoinen, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on merkintä '202' ja toisella puolella 'ARCOXIA 90'.

120 mg:n tabletti: Vaaleanvihreä, omenanmuotoinen, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on merkintä '204' ja toisella puolella 'ARCOXIA 120'.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelrikon, nivelreuman ja selkärankareuman oireiden lievittäminen sekä akuuttiin kihtiartrittiin liittyvän kivun ja tulehdusoireiden hoito.

Selektiivisen COX 2 -estäjän määräämisen tulee perustua arvioon kyseisen potilaan kokonaisriskeistä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

<ARCOXIA> annetaan suun kautta. Tabletti voidaan ottaa ruoan kanssa tai erikseen. Lääkevalmisteen vaikutus saattaa alkaa nopeammin, kun <ARCOXIA> otetaan tyhjään mahaan. Tämä seikka kannattaa huomioida, kun tarvitaan nopeaa oireiden lievitystä.

Koska etorikoksibiin liittyvät sydän- ja verisuoniriskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai altistuminen pitenee, hoidon tulee kestää mahdollisimman lyhyen aikaa ja hoidossa on käytettävä

pienintä tehokasta vuorokausiannosta. Potilaan oireiden lievityksen tarve ja hoitovaste on uudelleenarvioitava ajoittain, etenkin nivelrikkopotilailla (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.8, 5.1).

Nivelrikko

Suosittelun annos on 30 mg kerran vuorokaudessa. Potilailla, joilla oireet eivät lieydy riittävästi tällä annoksella, voi annoksen nostaminen 60 mg:n kerran päivässä lisätä hoidon tehoa. Ellei hoidosta saatava hyöty lisäänty, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

Nivelreuma

Suosittelun annos on 90 mg kerran vuorokaudessa.

Akuutti kihtiarttriitti

Suosittelun annos on 120 mg kerran vuorokaudessa. 120 mg:n etorikoksibiannosta tulee käyttää ainoastaan akuuttien oireiden ajan. Kliinisissä tutkimuksissa etorikoksibia annettiin kihtiartritin hoitoon kahdeksan päivän ajan.

Selkärankareuma

Suosittelun annos on 90 mg kerran vuorokaudessa.

Suositteluja annoksia suurempien annosten ei ole todettu tehostavan lääkkeen vaikutusta missään käyttöaiheessa tai niitä ei ole tutkittu. Siksi:

Nivelriikon hoidossa vuorokausiannos ei tulisi olla yli 60 mg.

Nivelreuman ja selkärankareuman hoidossa vuorokausiannos ei tulisi olla yli 90 mg.

Akuutin kihdin hoidossa vuorokausiannos ei tulisi olla yli 120 mg ja hoito saisi kestää enintään kahdeksan vuorokautta.

Iäkkäät potilaat

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa. Kuten muitakin lääkkeitä käytettäessä, myös <ARCOXIA>-hoidon yhteydessä on noudatettava varovaisuutta iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Käyttöaiheesta riippumatta annosta 60 mg kerran vuorokaudessa ei pidä ylittää potilailla, joilla on lievä maksan toimintahäiriö (Child-Pugh -pistemäärä 5-6). Potilailla, joilla on keskivaikea maksan toimintahäiriö (Child-Pugh -pistemäärä 7-9), annosta 60 mg **joka toinen päivä** ei pidä ylittää missään käyttöaiheessa; annosta 30 mg kerran vuorokaudessa voidaan myös harkita.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joiden maksan toimintahäiriö on keskivaikea, koska erityisesti näiden potilaiden hoidosta on vain vähän kliinistä tietoa. Koska vaikea-asteista maksan toimintahäiriötä (Child-Pugh -pistemäärä vähintään 10) sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kliinistä tietoa, on etorikoksibin käyttö vasta-aiheinen näillä potilailla (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on vähintään 30 ml/min (ks. kohta 5.2). Etorikoksibin käyttö on vasta-aiheinen, kun potilaan kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Lapsipotilaat

Etorikoksibia ei saa antaa alle 16-vuotiaille lapsille ja nuorille (ks. kohta 4.3).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle (ks. kohta 6.1).

Aktiivinen ulkustauti tai ruoansulatuskanavan verenvuoto.

Potilaat, jotka ovat saaneet bronkospasmin, akuutin riniitin, nenäpolyyppeja, angioneuroottisen ödeeman, nokkosihottuman tai allergiatyyppejä oireita käytettyään asetyylisalisyylihappoa tai ei-

steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä mukaan lukien selektiivisiä COX 2 (syklo-oksigenaasi 2) -estäjiä. Raskaus ja imetys (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).
Vaikea-asteinen maksan toimintahäiriö (seerumin albumiini alle 25 g/l tai Child-Pugh -pistemäärä vähintään 10).
Arvioitu kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min.
Alle 16-vuotiaat lapset ja nuoret.
Tulehduksellinen suolistosairaus.
Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II – IV).
Hypertensiopotilaat, joiden verenpaine ei ole riittävässä hoitotasapainossa ja on pysyvästi kohonnut yli 140/90 mmHg.
Todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ruoansulatuskanava

Ylemmän ruoansulatuskanavan komplikaatioita (perforaatioita, haavaumia tai verenvuotoa), joista jotkut ovat olleet fataaleja, on esiintynyt hoidettaessa potilaita etorikoksibilla.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on suurin riski saada ruoansulatuskanavan komplikaatioita ei-steroidaalisien tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä: iäkkäät potilaat ja potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti jotain muuta ei-steroidaalista tulehduskipulääkettä tai asetyylisalisyylihappoa, sekä potilaat, joilla on ollut aikaisemmin ruoansulatuskanavan sairaus, kuten haavaumia tai ruoansulatuskanavan verenvuotoa.

Ruoansulatuskanavaan kohdistuvien haittavaikutusten (ruoansulatuskanavan haavaumien tai muiden ruoansulatuskanavan komplikaatioiden) riski kasvaa edelleen, kun etorikoksibia käytetään samanaikaisesti (myös pieninä annoksina otetun) asetyylisalisyylihapon kanssa. Pitkäkestoissa kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu merkitsevää eroa ruoansulatuskanavan haitoissa selektiivisten COX 2 –estäjien + asetyylisalisyylihapon ja ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden + asetyylisalisyylihapon välillä (ks. kohta 5.1).

Sydän ja verisuonet

Kliinisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että selektiivisiin COX 2 –estäjiin kuuluvien lääkkeiden käyttöön voi liittyä tromboottisten tapahtumien (erityisesti sydän- ja aivoinfarktin) riski, kun näitä lääkkeitä on verrattu plaseboon ja ei-steroidaalsiin tulehduskipulääkkeisiin. Koska etorikoksibiin liittyvät sydän- ja verisuoniriskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai altistuminen pitenee, hoidon tulee kestää mahdollisimman lyhyen aikaa ja hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta vuorokausiannosta. Potilaan oireiden lievittämisen tarvetta ja hoitovastetta tulee määrääjain arvioida uudelleen, erityisesti nivelrikkopotilailla (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.8 ja 5.1).

Etorikoksibia tulee käyttää vasta perusteellisen harkinnan jälkeen potilaille, joilla on merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä (esim. kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, diabetes mellitus, tupakointi) (ks. kohta 5.1).

Selektiiviset COX 2 –estäjät eivät korvaa asetyylisalisyylihappoa tromboembolisten sydän- ja verisuonitautien profylaksiassa, koska niillä ei ole vaikutusta verihiutaleiden toimintaan. Siksi verihiutaleiden toimintaa estävää hoitoa ei saa lopettaa (ks. kohdat edellä, 4.5 ja 5.1).

Munuaisten toiminta

Munuaisten prostaglandiineilla saattaa olla munuaisperfuusiota ylläpitävä vaikutus. Tämän vuoksi etorikoksibin antaminen potilaalle, jonka munuaisperfuusio on heikentynyt, voi vähentää prostaglandiinien muodostusta ja sitä kautta huonontaa munuaisten verenvirtausta ja munuaistoimintaa. Vaara on suurin potilailla, joilla on ennestään merkitsevästi heikentynyt munuaistoiminta, sydämen dekompensoituminen tai maksakirroosi. Näiden potilaiden munuaistoiminnan seuraamista on harkittava.

Nesteretentio, ödeema ja hypertensio

Samoin kuin muita tunnettuja prostaglandiinisynteesiä estäviä lääkevalmisteita käyttävillä potilailla myös etorikoksibia käyttävillä potilailla on havaittu nesteretentiota, turvotuksia ja verenpaineen kohoamista. Ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden, myös etorikoksibin, käyttöön saattaa liittyä kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmaantuminen tai uusiutuminen. Lisätietoa etorikoksibiannoksen suhteesta vaikutukseen, ks. kohta 5.1. Lääkettä tulee antaa varoen potilaalle, jolla on ollut sydämen vajaatoiminta, vasemman kammion toimintahäiriö tai hypertensio, tai jolla on ennestään turvotuksia jostakin muusta syystä. Jos tällaisen potilaan kliininen tila huononee, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin, mm. lopetettava etorikoksibilääkitys.

Erityisesti suuria annoksia käytettäessä etorikoksibi saattaa aiheuttaa useammin ja vaikeampaa hypertensiota kuin jotkut muut ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet ja selektiiviset COX 2 -estäjät. Sen vuoksi potilaan verenpaine tulee saada hallintaan ennen etorikoksibihoidon aloittamista (ks. kohta 4.3) ja etorikoksibihoidon aikana on kiinnitettävä erityistä huomiota verenpaineen seurantaan. Verenpainetta on seurattava kahden viikon aikana hoidon aloittamisesta sekä ajoittain tämän jälkeen. Jos verenpaine kohoaa merkitsevästi, on harkittava vaihtoehtoista hoitoa.

Maksan toiminta

Kliinisissä tutkimuksissa noin yhdellä prosentilla potilaista on havaittu kohonneita ALAT- ja/tai ASAT-arvoja (pitoisuus vähintään noin kolminkertainen viitearvojen ylärajaan verrattuna). Annos oli 30, 60 tai 90 mg etorikoksibia ja hoitoaika pisimmillään yksi vuosi.

Potilaita, joilla on maksan toimintahäiriön oireita ja/tai merkkejä, tai joilla maksan toimintakokeen tulos on ollut epänormaali, tulee seurata. Jos merkkejä maksan vajaatoiminnasta esiintyy tai jos maksan toimintakokeiden tulokset ovat pysyvästi epänormaaleja (pitoisuudet kolminkertaisia viitearvojen ylärajaan verrattuna), etorikoksibilääkitys tulee lopettaa.

Yleistä

Jos jonkin edellä kuvatun elinjärjestelmän toiminta heikkenee hoidon aikana, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin ja harkittava etorikoksibihoidon lopettamista. Annettaessa etorikoksibia iäkkäälle potilaalle tai potilaalle, jolla on munuaisten, maksan tai sydämen toimintahäiriö, potilasta tulee seurata lääketieteellisesti sopivaksi katsotulla tavalla.

Varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa etorikoksibilääkitys nestehukasta kärsivälle potilaalle. Potilaan nesteytys on syytä hoitaa ennen etorikoksibihoidon aloittamista.

Vakavia ihoreaktioita (jotkut kuolemaan johtaneita) kuten eksfoliatiivista dermatiittia, Stevens-Johnsonin syndroomaa ja toksista epidermaalista nekrolyysiä on raportoitu erittäin harvoin ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden ja joidenkin selektiivisten COX 2 -estäjien käytön yhteydessä lääkkeiden tultua kliiniseen käyttöön (ks. kohta 4.8). Näiden reaktioiden riski näyttäisi olevan suurimmillaan hoidon alussa. Useimmiten reaktio on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Vakavia yliherkkyysoireita (kuten anafylaksia ja angioödeema) on raportoitu, kun potilaat ovat saaneet etorikoksibia (ks. kohta 4.8). Joidenkin selektiivisten COX 2 -estäjien käyttöön on liittynyt lisääntynyt ihoreaktioiden vaara potilailla, joilla on aikaisemmin ollut joku lääkeaineallergia. Etorikoksibin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä yliherkkyydestä.

Etorikoksibi saattaa peittää kuumeen ja muut tulehdusoireet.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa samanaikaisesti etorikoksibia ja varfariinia tai muuta suun kautta otettavaa antikoagulanttia (ks. kohta 4.5).

Etorikoksibia, kuten ei muitakaan lääkkeitä, joiden tiedetään inhiboivan syklo-oksigenaasia tai prostaglandiinisynteesiä, ei suositella annettavaksi naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi (ks. kohdat 4.6, 5.1 ja 5.3).

<ARCOXIA>-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pitäisi käyttää tätä valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynamiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

Suun kautta otettavat antikoagulantit: Kun pitkäaikaista varfariinihoitoa saaville, hoitotasapainossa oleville potilaille annettiin 120 mg etorikoksibia vuorokaudessa, tromboplastiiniaika (INR) piteni noin 13 %. Tämän vuoksi peroraalisia antikoagulantteja saavien potilaiden tromboplastiiniaikaa (INR) tulee seurata tarkasti erityisesti ensimmäisten päivien aikana etorikoksibihoitoa aloitettaessa tai sen annosta muutettaessa (ks. kohta 4.4).

Diureetit, ACE-estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat: Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden vaikutusta. ACE-estäjän tai angiotensiini II -reseptorin salpaajan ja syklo-oksigenaasia inhiboivien lääkeaineiden samanaikainen antaminen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (esim. dehydroituneet potilaat tai iäkkäät potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt) saattaa joissakin tapauksissa edelleen heikentää munuaisten toimintaa ja mahdollisesti myös aiheuttaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan. Munuaisten toiminta yleensä palautuu, kun hoito lopetetaan. Nämä yhteisvaikutukset tulee ottaa huomioon annettaessa samanaikaisesti etorikoksibia ja ACE-estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa. Tämän vuoksi yhdistelmähoitoa tulisi antaa varoen etenkin ikääntyneille. Potilaiden nesteytys tulisi hoitaa asianmukaisesti ja munuaisten toimintaa tulisi seurata huolellisesti samanaikaisen hoidon aloittamisen jälkeen ja sen jälkeen ajoittain.

Asetyylisalisyylihappo: Terveillä koehenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa vakaan tilan saavuttanut etorikoksibilääkitys 120 mg kerran vuorokaudessa ei vaikuttanut asetyylisalisyylihapon (81 mg kerran vuorokaudessa) trombosittejä estävään vaikutukseen. Etorikoksibia voidaan käyttää samaan aikaan kuin pieninä annoksina sydän- ja verisuonitautien profylaksiaan käytettävää asetyylisalisyylihappoa. Pienten asetyylisalisyylihappoannosten käyttö samanaikaisesti etorikoksibin kanssa saattaa kuitenkin lisätä ruoansulatuskanavan haavaumien ja muiden komplikaatioiden ilmaantuvuutta yksinään käytettyyn etorikoksibiin verrattuna. Sydän- ja verisuonitautien profylaksiaan käytettäviä annoksia suurempien asetyylisalisyylihappoannosten tai muiden ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden antamista yhdessä etorikoksibin kanssa ei suositella (ks. kohdat 5.1 ja 4.4.).

Siklosporiini ja takrolimuusi: Siklosporiinin tai takrolimuusin yhteisvaikutuksia etorikoksibin kanssa ei ole tutkittu. Näiden lääkkeiden antaminen samanaikaisesti minkä tahansa ei-steroidaalisen tulehduskipulääkkeen kanssa saattaa voimistaa siklosporiinin tai takrolimuusin munuaistoksista vaikutusta. Munuaistoimintaa tulee seurata käytettäessä samanaikaisesti etorikoksibia ja jompaa kumpaa näistä lääkeaineista.

Farmakokinetiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

Etorikoksibin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Litium: Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet vähentävät litiumin erittymistä munuaisista ja siten lisäävät litiumin pitoisuutta plasmassa. Veren litiumpitoisuutta on tarpeen mukaan seurattava ja litiumannosta muutettava käytettäessä ei-steroidaalista tulehduskipulääkettä samanaikaisesti litiumin kanssa. Litiumpitoisuutta on seurattava myös silloin, kun ei-steroidaalinen tulehduskipulääkitys lopetetaan.

Metotreksaatti: Kahdessa tutkimuksessa annettiin seitsemän vuorokauden ajan 60, 90 tai 120 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa potilaille, joiden nivelreumaa hoidettiin 7,5-20 mg:lla metotreksaattia kerran viikossa. Etorikoksibi ei 60 ja 90 mg:n annoksina vaikuttanut plasman metotreksaattipitoisuuksiin eikä metotreksaatin munuaispuhdistumaan. Toisessa tutkimuksessa

120 mg:n etorikoksibiannos lisäsi plasman metotreksaattipitoisuuksia 28 % ja vähensi metotreksaatin munuaispuhdistumaa 13 %, kun taas toisessa tutkimuksessa vaikutuksia ei havaittu. Metotreksaatin toksisten vaikutusten asianmukainen seuranta on suositeltavaa, kun potilaalle annetaan samanaikaisesti etorikoksibia ja metotreksaattia.

Ehkäisytabletit: Kun 60 mg etorikoksibia annettiin yhdessä 35 mikrog etinyyliestradiolia ja 0,5-1 mg noretisteronia sisältävien ehkäisytablettien kanssa 21 vuorokauden ajan, etinyyliestradiolin vakaan tilan $AUC_{0-24\text{ h}}$ -arvo nousi 37 %. 120 mg:n etorikoksibiannoksen antaminen kyseisten ehkäisytablettien kanssa joko samalla kertaa tai 12 tunnin välein, nosti etinyyliestradiolin vakaan tilan $AUC_{0-24\text{ h}}$ -arvoa 50-60 %. Etinyyliestradiolin pitoisuuden lisääntyminen tulee ottaa huomioon valittaessa sopivaa ehkäisytablettia käytettäväksi yhdessä etorikoksibin kanssa. Etinyyliestradiolin pitoisuuden nousu voi lisätä ehkäisytablettien haittavaikutusten ilmaantuvuutta (esim. laskimoiden tromboemboliat riskiryhmiin kuuluvilla naisilla).

Hormonikorvaushoito: Kun 120 mg etorikoksibia annettiin yhdessä konjugoituja estrogeenejä sisältävän hormonikorvaushoitovalmisteen (Premarin 0,625 mg) kanssa 28 päivän ajan, nousi konjugoitumattoman estronin keskimääräinen vakaan tilan $AUC_{0-24\text{ h}}$ -arvo 41 %, ekviliinin 76 % ja 17- β -estradiolin 22 %. Etorikoksibin pitkäaikaiskäyttöön suositeltujen annosten (30, 60 ja 90 mg) vaikutuksia ei ole tutkittu. Etorikoksibin (120 mg) vaikutukset altistumiseen ($AUC_{0-24\text{ h}}$) näille Premarin-valmisteen sisältämille estrogeeneille olivat alle puolet siitä, mitä havaittiin, kun Premarinia annettiin yksinään ja annos nostettiin 0,625 mg:sta 1,25 mg:an. Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tunneta ja suurempia Premarin-annoksia ei ole tutkittu yhdessä etorikoksibin kanssa. Nämä estrogeenipitoisuuksien kohoamiset tulisi ottaa huomioon, kun valitaan hormonikorvaushoitoa vaihdevuodet ohittaneille naisille, jotka käyttävät etorikoksibia. Estrogeenialtistuksen lisääntyminen voi lisätä hormonikorvaushoitoon liittyvien haittavaikutusten riskiä.

Prednisoni ja prednisoloni: Lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksissa etorikoksibi ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi prednisonin ja prednisolonin farmakokinetiikkaan.

Digoksiini: Kun terveille koehenkilöille annettiin 120 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan, plasman digoksiinipitoisuuden vakaan tilan $AUC_{0-24\text{ h}}$ -arvo ja digoksiinin munuaispoistuma eivät muuttuneet. Digoksiinin C_{max} -arvo nousi hieman (noin 33 %). Useimmille potilaille tämänsuuruisella nousulla ei yleensä ole merkitystä. Etorikoksibia ja digoksiinia samanaikaisesti käyttäviä potilaita, joilla on suuri digoksiinimyrkytyksen vaara, tulee kuitenkin seurata tällaisten vaikutusten havaitsemiseksi.

Etorikoksibin vaikutus sulfotransferaasien välityksellä metaboloituihin lääkeaineisiin

Etorikoksibi on ihmisen sulfotransferaasien, erityisesti SULT1E1:n, inhibiittori, ja sen on todettu lisäävän etinyyliestradiolin pitoisuutta seerumissa. Joskin tiedot monien sulfotransferaasien vaikutuksista ovat toistaiseksi vähäiset ja niiden kliinistä merkitystä edelleen selvitetään monien lääkeaineiden osalta, varovaisuus saattaa olla tarpeen annettaessa etorikoksibia samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden (esim. perorallisen salbutamolin ja minoksidiilin) kanssa, jotka metaboloituvat pääasiassa sulfotransferaasien välityksellä.

Etorikoksibin vaikutus sytokromi P-450 -isoentsyymien välityksellä metaboloituihin lääkeaineisiin

In vitro -tutkimusten perusteella etorikoksibin ei oleteta inhiboivan sytokromi P-450 -isoentsyymejä 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4. Tutkimuksessa, jossa terveille koehenkilöille annettiin 120 mg etorikoksibia vuorokaudessa, erytromysiini-hengitystesti ei osoittanut muutoksia maksan isoentsyymi 3A4 -aktiivisuudessa.

Muiden lääkeaineiden vaikutukset etorikoksibin farmakokinetiikkaan

Etorikoksibi metaboloituu pääasiassa sytokromi P-450 -entsyymien välityksellä. Isoentsyymi 3A4 osallistuu etorikoksibin metaboliaan *in vivo*. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että isoentsyymeistä

myös 2D6, 2C9, 1A2 ja 2C19 katalysoivat päämetaboliareittejä. Näiden isoentsyymien kvantitatiivisia osuuksia ei ole tutkittu *in vivo*.

Ketokonatsoli: Tutkimuksessa, jossa terveille koehenkilöille annettiin 11 vuorokauden ajan ketokonatsolia (sytokromi P-450 -isoentsyymien 3A4 voimakas inhibiittori) 400 mg kerran vuorokaudessa, ei todettu kliinisesti merkittävää vaikutusta etorikoksibin 60 mg:n kerta-annoksen farmakokinetiikkaan (43 %:n nousu AUC-arvossa).

Rifampisiini: Tutkimuksissa etorikoksibin antaminen yhdessä rifampisiinin (sytokromi P-450 -entsyymien voimakas induktori) kanssa vähensi plasman etorikoksibipitoisuutta 65 %. Yhteisvaikutuksen seurauksena saattavat oireet tulla esiin uudelleen, kun etorikoksibia annetaan yhdessä rifampisiinin kanssa. Tämän tiedon perusteella etorikoksibin annoksen nostamista saatetaan harkita. Annostusta ei kuitenkaan suositella lisäävän, koska tutkimuksia kuhunkin käyttöaiheeseen suositeltuja suuremmilla etorikoksibiannoksilla yhdistettynä rifampisiinihoitoon ei ole tehty (ks. kohta 4.2).

Antasidit: Antasideilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta etorikoksibin farmakokinetiikkaan.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Etorikoksibia, kuten ei muitakaan lääkeaineita, joiden tiedetään inhiboivan syklo-oksigenaasi 2:ta, ei suositella annettavaksi naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi.

Etorikoksibin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Mahdollisia riskejä raskaana olevalle naiselle ei tunneta. Muiden tunnettujen prostaglandiinisynteesiä estävien lääkeaineiden tavoin myös etorikoksibi saattaa heikentää kohdun supistuksia ja aiheuttaa ductus arteriosuksen ennenaikaisen sulkeutumisen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana. Etorikoksibin käyttö on vasta-aiheinen raskauden ajan (ks. kohta 4.3). Jos nainen tulee raskaaksi etorikoksibihoidon aikana, on hoito lopetettava.

Imetys

Etorikoksibin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoja. Etorikoksibi erittyy imettävän rotan maitoon. Etorikoksibia käyttävät naiset eivät saa imettää (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia etorikoksibin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaan tulee kuitenkin pidättäytyä autolla ajosta ja koneiden käytöstä, jos hänellä esiintyy heitehuimausta, huimausta tai uneliaisuutta etorikoksibihoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa etorikoksibin turvallisuutta on selvitetty 7152 ihmisellä, joista noin 4614:lla oli nivelrikko, nivelreuma, krooninen alaselkäkipu tai selkärankareuma (nivelrikkoa tai nivelreumaa sairastavista potilaista noin 600:a hoidettiin vähintään yhden vuoden ajan).

Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutusprofiili oli samanlainen sekä nivelrikko- että nivelreumapotilailla, jotka saivat etorikoksibia vähintään vuoden ajan.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa annettiin etorikoksibia 120 mg kerran vuorokaudessa kahdeksan päivän ajan akuutin kihtiartriitin hoitoon, haittavaikutukset olivat yleensä samankaltaiset kuin mitä oli ilmoitettu tutkimuksissa, joissa etorikoksibia oli annettu nivelrikon, nivelreuman tai kroonisen alaselkä kivun hoitoon.

Kardiovaskulaarista turvallisuutta kartoittavassa päätetapahtumista riippuvassa ohjelmassa, johon kerättiin kolmen vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloidun tutkimuksen yhdistetyt tulokset, 17 412 nivelrikkoa tai nivelreumaa sairastavaa potilasta hoidettiin etorikoksibilla (60 mg tai 90 mg) keskimäärin noin 18 kuukauden ajan. Tämän ohjelman turvallisuustulokset ja yksityiskohdat on esitetty kohdassa 5.1.

Kliinisissä tutkimuksissa annettiin nivelrikkoa, nivelreumaa, kroonista alaselkäkipua tai selkärankareumaa sairastaville potilaille 30, 60 tai 90 mg etorikoksibia enimmillään 12 viikon ajan. Seuraavia haittavaikutuksia on todettu näissä tutkimuksissa, MEDAL-ohjelman tutkimuksissa tai lääkkeen kliinisen käytön yhteydessä. Kliinisissä tutkimuksissa raportoitujen haittavaikutusten ilmaantuvuus oli etorikoksibia saaneiden ryhmässä suurempi kuin plaseboryhmässä.

[Hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)]

Infektiot:

Melko harvinaiset: gastroenteriitti, ylähengitysteiden infektio, virtsatieinfektio

Immuunijärjestelmä:

Hyvin harvinaiset: yliherkkyysoireet, mukaan lukien angioödeema, anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot mukaan lukien sokki

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Yleiset: ödeema/nesteretentio

Melko harvinaiset: ruokahalun lisääntyminen tai väheneminen, painon nousu

Psykkiset häiriöt:

Melko harvinaiset: ahdistuneisuus, masennus, tarkkaavaisuuden heikkeneminen

Hyvin harvinaiset: sekavuus, aistiharhat

Hermosto:

Yleiset: heitehuimaus, päänsärky

Melko harvinaiset: makuhäiriöt, unettomuus, parestesiat/hypestesiat, uneliaisuus

Silmät:

Melko harvinaiset: näön hämärtyminen, sidekalvotulehdus

Kuulo ja tasapainoelin:

Melko harvinaiset: tinnitus, huimaus

Sydän:

Yleiset: sydämentykytys

Melko harvinaiset: eteisvärinä, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, epäspesifiset EKG-muutokset, sydäninfarkti*

Verisuonisto:

Yleiset: kohonnut verenpaine

Melko harvinaiset: punastuminen, aivoinfarkti*, TIA-kohtaus

* Pitkäkestoisten plasebo- ja aktiivisaine-kontrolloitujen kliinisten tutkimusten analyysien perusteella, selektiivisiin COX 2 –estäjiin liittyy lisääntynyt vakavien tromboottisten valtimotapahtumien, mukaan lukien sydän- ja aivoinfarktin vaara. Tämänhetkisten tutkimustietojen mukaan tällaisten haittavaikutusten absoluuttisen riskin lisääntyminen ei todennäköisesti ole yli 1 %/vuosi (melko harvinaiset).

Hyvin harvinaiset: hypertensiivinen kriisi

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Melko harvinaiset: yskä, hengenahdistus, nenäverenvuoto

Hyvin harvinaiset: bronkospasmi

Ruoansulatuselimistö:

Yleiset: ruoansulatuskanavan häiriöt (esim. vatsakipu, ilmavaivat, närästys), ripuli, dyspepsia, ruoansulatushäiriöt, pahoinvointi

Melko harvinaiset: vatsan turvotus, happamat röyhtäykset, suolen toiminnan muuttuminen, ummetus, suun kuivuminen, maha-pohjukaissuolihaava, ärtynyt paksusuoli, ruokatorvitulehdus, suun haavaumat, oksentelu, gastriitti

Hyvin harvinaiset: mahahaava, mukaan lukien ruoansulatuskanavan perforaatio ja verenvuoto (lähinnä iäkkäillä potilailla)

Maksa ja sappi:

Hyvin harvinaiset: hepatiitti

Iho ja ihonalainen kudokset:

Yleiset: mustelmat

Melko harvinaiset: kasvojen turvotus, kutina, ihottuma

Hyvin harvinaiset: nokkosihottuma, Stevens-Johnsonin syndrooma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi

Luusto, lihakset ja sidekudokset:

Melko harvinaiset: lihaskrampit tai –spasmit, tuki- ja liikuntaelimestön kipu tai jäykkyys

Munuaiset ja virtsatiet:

Melko harvinaiset: proteinuria

Hyvin harvinaiset: munuaisten toimintahäiriöt, mm. munuaisten vajaatoiminta, mikä tavallisesti korjaantuu, kun hoito lopetetaan (ks. kohta 4.4)

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleiset: voimattomuus/väsymys, nuhakuumeen kaltainen tauti

Melko harvinaiset: rintakipu

Tutkimukset:

Yleiset: ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu

Melko harvinaiset: veren ureatyypiarvon nousu, kreatiinifosfokinaasipitoisuuden nousu, hematokriittiarvon lasku, hemoglobiiniarvon lasku, hyperkalemia, leukosyyttien määrän väheneminen, verihiutaleitten määrän väheneminen, seerumin kreatiniinipitoisuuden lisääntyminen, uraattiarvon nousu

Harvinaiset: veren natriumpitoisuuden pieneneminen

Ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on todettu seuraavia vakavia haittavaikutuksia, joiden mahdollisuutta ei voida sulkea pois etorikoksibin käytön yhteydessä: munuaistoksisuus, mm. interstitiaalinfriitti ja nefroottinen oireyhtymä; maksatoksisuus, mm. maksan vajaatoiminta, keltaisuus ja haimatulehdus.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa etorikoksibin antaminen enimmillään 500 mg:n kerta-annoksina ja enimmillään 150 mg:n vuorokausiannoksina 21 vuorokauden ajan ei aiheuttanut merkitseviä toksisia vaikutuksia. Etorikoksibia käytettäessä on raportoitu akuutteja yliannostustapauksia, mutta

useimmissa tapauksissa ei raportoitu haittavaikutuksia. Yleisimmin todetut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia etorikoksibin turvallisuusprofiilin kanssa (esim. ruoansulatuskanavan haitat, sydän- ja munuaishaitat).

Yliannostus on syytä hoitaa tavanomaisin toimenpitein, esim. poistaa imeytymätön lääke ruoansulatuskanavasta, seurata potilaan kliinistä tilaa ja tarpeen mukaan aloittaa elintoimintoja tukeva hoito.

Etorikoksibi ei poistu verestä hemodialyysissä; etorikoksibin poistumisesta verestä peritoneaalidialyysissä ei tiedetä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet, ei-steroidit, koksibit. ATC-koodi: MO1AH05.

Vaikutusmekanismi

Etorikoksibi on suun kautta otettava, kliinisellä annosalueellaan selektiivinen syklo-oksigenaasi 2:n (COX 2) estäjä.

Kaikissa kliinis-farmakologisissa tutkimuksissa <ARCOXIA> inhiboi annosvasteisesti syklo-oksigenaasi 2:ta ilman syklo-oksigenaasi 1:n inhibitiota. Enimmäisvuorokausiannos oli 150 mg. Etorikoksibi ei estänyt mahalaukun prostaglandiinisynteesiä eikä vaikuttanut trombosyyttien toimintaan.

Syklo-oksigenaasi osallistuu prostaglandiinien muodostukseen. Entsyymistä tunnetaan kaksi isoentsyymiä: syklo-oksigenaasi 1 ja syklo-oksigenaasi 2. COX 2 -isoentsyymien on osoitettu indusoituvan tulehdusta edistävien ärsykkeiden vaikutuksesta, ja sen on esitetty olevan avainasemassa kipua, tulehdusta ja kuumetta välittävien prostanoidien synteesissä. Syklo-oksigenaasi 2 -isoentsyymi vaikuttaa myös ovulaatioon, munasolun kiinnittymiseen ja ductus arteriosuksen sulkeutumiseen sekä munuaistoiminnan säätelyyn ja keskushermoston toimintoihin (kuumeen induktioon, kivun aistimiseen ja kognitiivisiin toimintoihin). Syklo-oksigenaasi 2:lla saattaa olla myös merkitystä haavaumien paranemisessa. Syklo-oksigenaasi 2:ta on löydetty ihmisen mahalaukun haavaumia ympäröivästä kudoksesta, mutta sen merkitystä haavaumien paranemisessa ei ole tutkimuksin vahvistettu.

Teho

Nivelrikkoa sairastavilla potilailla 60 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa lievensi merkitsevästi kipuja ja paransi potilaiden arviota tautinsa vaikeusasteesta. Nämä myönteiset vaikutukset alkoivat jo toisena hoitovuorokautena, ja ne säilyivät jopa 52 viikon pituisen hoidon ajan. Tutkimuksissa, joissa potilaat saivat etorikoksibia 30 mg kerran vuorokaudessa, etorikoksibihoito osoittautui huomattavasti tehokkaammaksi kuin plasebohoito 12 viikon pituisen hoidon ajan (hoidon tehoa arvioitiin vastaavalla tavalla kuin yllä mainituissa tutkimuksissa). Etorikoksibin annosta selvittävässä tutkimuksessa 60 mg:n etorikoksibiannos paransi merkittävästi enemmän kolmea ensisijaista päätetapahtumaa kuin 30 mg:n etorikoksibiannos kuuden viikon pituisen hoidon ajan. 30 mg:n etorikoksibiannosta ei ole tutkittu käsien nivelrikon hoidossa.

Nivelreumaa sairastavilla potilailla 90 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa lievensi merkitsevästi kipuja ja tulehdusta ja paransi merkitsevästi liikkumiskykyä. Nämä myönteiset vaikutukset säilyivät 12 viikon pituisten hoitajaksojen ajan.

Potilailla, joilla oli akuutti kihtikohtaus, 120 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa kahdeksan vuorokauden ajan lievensi keskivaikeaa ja erittäin kovaa nivelkipua sekä tulehdusta yhtä tehokkaasti kuin 50 mg indometasiinia kolmesti vuorokaudessa. Kivun lieveneminen alkoi jo neljä tuntia hoidon aloittamisesta.

Selkärankareumaa sairastavilla potilailla etorikoksibi 90 mg kerran vuorokaudessa lievensi merkittävästi selkärangan kipua, tulehdusta ja jäykkyyttä sekä paransi sen toimintaa. Etorikoksibin suotuista vaikutus havaittiin jo toisena hoitopäivänä ja se säilyi koko 52 viikon tutkimusjakson ajan.

Etorikoksibin vaikutuksen alkamista mittaavissa tutkimuksissa etorikoksibin vaikutus alkoi jo 24 minuutin kuluttua lääkkeen ottamisesta.

Turvallisuus

MEDAL-ohjelma (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term Program)

MEDAL-ohjelma oli prospektiivisesti suunniteltu kardiovaskulaarista turvallisuutta kartoittava ohjelma, joka koostui kolmen satunnaistetun, kaksoissokkoutetun vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloidun tutkimuksen, MEDAL, EDGE II ja EDGE, yhdistetyistä tuloksista.

MEDAL-tutkimus oli kardiovaskulaarisia vaikutuksia kartoittava päätetapahtumista riippuva tutkimus. Siinä oli mukana 17 804 nivelrikko- ja 5700 nivelreumapotilasta, jotka saivat etorikoksibia 60 mg/vrk (nivelrikko) tai 90 mg/vrk (nivelrikko ja nivelreuma) tai diklofenaakkia 150 mg/vrk keskimäärin 20,3 kuukauden ajan (enintään 42,3 kuukautta, mediaani 21,3 kuukautta). Tässä tutkimuksessa rekisteröitiin vain vakavat haattatapahtumat ja mistä tahansa haattatapahtumasta johtuneet hoidon keskeyttämiset.

EDGE- ja EDGE II -tutkimuksissa verrattiin etorikoksibin ja diklofenaakin siedettävyyttä ruoansulatuskanavassa. EDGE-tutkimuksessa oli mukana 7111 nivelrikkopotilasta, jotka saivat etorikoksibia 90 mg/vrk (1,5-kertainen annos nivelrikon suositusannokseen verrattuna) tai diklofenaakkia 150 mg/vrk keskimäärin 9,1 kuukauden ajan (enintään 16,6 kuukautta, mediaani 11,4 kuukautta). EDGE II -tutkimuksessa oli mukana 4086 nivelreumapotilasta, jotka saivat etorikoksibia 90 mg/vrk tai diklofenaakkia 150 mg/vrk keskimäärin 19,2 kuukauden ajan (enintään 33,1 kuukautta, mediaani 24 kuukautta).

Yhdistettyihin tietoihin perustuva MEDAL-ohjelma käsitti 34 701 nivelrikkoa tai nivelreumaa sairastavaa potilasta, jotka saivat hoitoa keskimäärin 17,9 kuukauden ajan (enintään 42,3 kuukautta, mediaani 16,3 kuukautta). Heistä noin 12 800 potilasta sai hoitoa yli 24 kuukauden ajan. Ohjelmaan mukaan otetuilla potilailla oli eri tyyppisiä kardiovaskulaarisia ja ruoansulatuskanavan riskitekijöitä lähtötilanteessa. Potilaat, joilla oli hiljattain ollut sydäninfarkti tai joille oli tehty sepelvaltimon ohitusleikkaus tai pallolaajennus tutkimukseen ottoa edeltäneiden 6 kuukauden aikana, suljettiin pois. Mahalaukun limakalvoa suojaavan lääkityksen ja pienten asetyylisalisyylihapponnostien käyttö oli tutkimuksissa sallittua.

Yleinen turvallisuus:

Etorikoksibihoidon ja diklofenaakkihoidon välillä ei ollut merkitsevää eroa tromboottisten sydän- ja verisuonitapahtumien määrässä. Sydän- ja munuaisperäisiä tapahtumia todettiin useammin etorikoksibiryhmässä kuin diklofenaakkiryhmässä ja tämä vaikutus oli suhteessa annokseen (ks. kyseiset tulokset alla). Ruoansulatuskanavaan ja maksaan kohdistuvat haattatapahtumat olivat yleisempiä diklofenaakkiryhmässä kuin etorikoksibiryhmässä. EDGE- ja EDGE II -tutkimuksessa haattavaikutukset olivat yleisempiä etorikoksibiryhmässä kuin diklofenaakkiryhmässä. MEDAL – tutkimuksessa vakavat tai hoidon keskeyttämiseen johtaneet haattavaikutukset olivat yleisempiä etorikoksibiryhmässä kuin diklofenaakkiryhmässä.

Kardiovaskulaariseen turvallisuuteen liittyvät tulokset:

Vahvistetut vakavat tromboottiset kardiovaskulaariset haattatapahtumat (sydäntapahtumat ja aivoverenkierron ja perifeerisen verenkierron tapahtumat) olivat yhtä yleisiä etorikoksibia ja

diklofenaakkia saaneissa ryhmissä, ja yhteenveto tuloksista on esitetty alla olevassa taulukossa. Etorikoksibin ja diklofenaakin välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa tromboottisten tapahtumien ilmaantuvuudessa missään analysoidussa alaryhmässä, kuten ei myöskään lähtötilanteen kardiovaskulaarisen riskin mukaan luokitelluissa potilasryhmissä. Erikseen tarkasteltuna vahvistettujen vakavien tromboottisten kardiovaskulaaristen haittatapahtumien suhteellinen vaara oli sama, kun etorikoksibiannoksena oli 60 mg tai 90 mg ja diklofenaakkiannoksena 150 mg.

Taulukko 1: Vahvistettujen tromboottisten kardiovaskulaaritapahtumien ilmaantuvuus (yhdistettyihin tietoihin perustuva MEDAL-ohjelma)			
	Etorikoksibi (n = 16 819) 25 836 potilasvuotta	Diklofenaakki (n = 16 483) 24 766 potilasvuotta	Hoitojen vertailu
	Ilmaantuvuus† (95 % CI)	Ilmaantuvuus† (95 % CI)	Suhteellinen riski (95 % CI)
Vahvistetut vakavat tromboottiset kardiovaskulaariset haittatapahtumat			
Per-protocol	1,24 (1,11, 1,38)	1,30 (1,17, 1,45)	0,95 (0,81, 1,11)
Intent-to-treat	1,25 (1,14, 1,36)	1,19 (1,08, 1,30)	1,05 (0,93, 1,19)
Vahvistetut sydäntapahtumat			
Per-protocol	0,71 (0,61, 0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74, 1,10)
Intent-to-treat	0,69 (0,61, 0,78)	0,70 (0,62, 0,79)	0,99 (0,84, 1,17)
Vahvistetut aivoverenkierron tapahtumat			
Per-protocol	0,34 (0,28, 0,42)	0,32 (0,25, 0,40)	1,08 (0,80, 1,46)
Intent-to-treat	0,33 (0,28, 0,39)	0,29 (0,24, 0,35)	1,12 (0,87, 1,44)
Vahvistetut perifeerisen verenkierron tapahtumat			
Per-protocol	0,20 (0,15, 0,27)	0,22 (0,17, 0,29)	0,92 (0,63, 1,35)
Intent-to-treat	0,24 (0,20, 0,30)	0,23 (0,18, 0,28)	1,08 (0,81, 1,44)
†Tapahtumia / 100 potilasvuotta, CI = luottamusväli n = potilaiden kokonaismäärä, joka mukana per-protocol -populaatiossa Per-protocol: Kaikki tapahtumat tutkimushoidon aikana tai 14 päivän kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen (poissuljettuna potilaat, jotka ottivat alle 75 % tutkimuslääkkeestä tai käyttivät muuta kuin tutkittavaa tulehduskipulääkettä yli 10 % ajasta). Intent-to-treat: Kaikki vahvistetut tapahtumat tutkimuksen päättymiseen saakka (mukana myös potilaat, jotka mahdollisesti käyttivät muuta kuin tutkimuslääkettä tutkimuslääkkeen lopettamisen jälkeen). Satunnaistettujen potilaiden kokonaismäärä, n = 17 412 etorikoksibilla ja 17 289 diklofenaakilla.			

Kardiovaskulaarikuolleisuus, samoin kuin kokonaiskuolleisuuskin, oli etorikoksibia ja diklofenaakkia saaneissa ryhmissä samansuuruinen.

Sydän- ja munuaisperäiset tapahtumat:

Noin 50 prosentilla MEDAL-tutkimukseen otetuista potilaista esiintyi hypertensiota lähtötilanteessa. Tässä tutkimuksessa hypertensioon liittyneistä haittatapahtumista johtuneet hoidon keskeyttämiset olivat tilastollisesti merkitsevästi yleisempiä etorikoksibia kuin diklofenaakkia saaneilla potilailla. Sydämen kongestiiviseen vajaatoimintaan liittyneitä haittatapahtumia (hoidon keskeyttämisiä ja vakavia tapahtumia) esiintyi etorikoksibia 60 mg/vrk saaneilla potilailla yhtä yleisesti kuin diklofenaakkia 150 mg/vrk saaneilla, mutta etorikoksibia 90 mg/vrk saaneilla potilailla nämä tapahtumat olivat yleisempiä kuin diklofenaakkia 150 mg/vrk saaneilla (ero oli tilastollisesti merkitsevä etorikoksibin 90 mg:n annoksen ja diklofenaakin 150 mg:n annoksen välillä MEDAL – tutkimuksen nivelrikkoryhmässä). Vahvistettuja sydämen kongestiiviseen vajaatoimintaan liittyneitä haittatapahtumia (vakavat tapahtumat ja tapahtumat, jotka johtivat sairaalahoitoon tai ensiavussa

käyntiin) esiintyi etorikoksibia saaneilla potilailla yleisemmin kuin diklofenaakkia 150 mg/vrk saaneilla potilailla, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Vaikutus oli suhteessa annokseen. Ödeemaan liittyneistä haittatapahtumista johtuneita hoidon keskeyttämisistä esiintyi etorikoksibia saaneilla potilailla yleisemmin kuin diklofenaakkia 150 mg/vrk saaneilla potilailla ja vaikutus oli suhteessa annokseen (tilastollisesti merkitsevä etorikoksibiannoksella 90 mg mutta ei annoksella 60 mg).

EDGE- ja EDGE II -tutkimusten sydän- ja munuaisvaikutuksia koskevat tulokset olivat yhdenmukaisia MEDAL-tutkimuksessa kuvattujen kanssa.

MEDAL-ohjelmaan kuuluvissa tutkimuksissa etorikoksibihoidon (60 mg ja 90 mg) absoluuttinen keskeyttämisprosentti oli kaikissa hoitoryhmissä korkeintaan 2,6 % hypertension vuoksi, korkeintaan 1,9 % ödeeman vuoksi ja korkeintaan 1,1 % sydämen kongestiivisen vajaatoiminnan vuoksi. Keskeyttämisistä oli enemmän etorikoksibiannoksella 90 mg kuin annoksella 60 mg.

Siedettävyyden ruoansulatuskanavassa MEDAL-ohjelmassa:

Mistä tahansa ruoansulatuskanavan kliinisestä haittatapahtumasta (esim. ruoansulatushäiriöt, vatsakipu, haavaumat) johtuvia hoidon keskeyttämisistä esiintyi merkitsevästi vähemmän etorikoksibia kuin diklofenaakkia saaneilla potilailla kaikissa kolmessa MEDAL-ohjelmaan kuuluvassa tutkimuksessa. Ruoansulatuskanavan kliinisistä haittatapahtumista johtuneita hoidon keskeyttämisistä oli koko tutkimusjakson aikana sataa potilasvuotta kohti: 3,23 etorikoksibiryhmässä ja 4,96 diklofenaakkiryhmässä MEDAL-tutkimuksessa, 9,12 etorikoksibi- ja 12,28 diklofenaakkiryhmässä EDGE-tutkimuksessa ja 3,71 etorikoksibi- ja 4,81 diklofenaakkiryhmässä EDGE II -tutkimuksessa.

Turvallisuus ruoansulatuskanavassa MEDAL-ohjelmassa:

Ylemmän ruoansulatuskanavan tapahtumiksi määriteltiin perforaatio, haavauma ja verenvuoto. Komplisoituneiksi ylemmän ruoansulatuskanavan tapahtumiksi määriteltiin perforaatiot, obstruktiot ja komplisoitunut verenvuoto ja komplisoitumattomiksi tapahtumiksi komplisoitumattomat verenvuodot ja komplisoitumattomat haavaumat. Ylemmän ruoansulatuskanavan tapahtumien kokonaismäärä oli merkitsevästi pienempi etorikoksibiryhmässä kuin diklofenaakkiryhmässä. Komplisoituneiden tapahtumien määrässä ei ollut merkitsevää eroa etorikoksibin ja diklofenaakin välillä. Ylemmän ruoansulatuskanavan vuototapahtumien (sekä komplisoituneita että komplisoitumattomia) määrässä ei ollut merkitsevää eroa etorikoksibin ja diklofenaakin välillä. Etorikoksibin hyöty ylemmän ruoansulatuskanavan kannalta diklofenaakiin verrattuna ei ollut tilastollisesti merkitsevä potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti pientä asetyylisalisyylihappoannosta (noin 33 % potilaista).

Vahvistettujen komplisoituneiden ja komplisoitumattomien ylemmän ruoansulatuskanavan kliinisten tapahtumien (perforaatioiden, haavaumien ja verenvuotojen) määrä sataa potilasvuotta kohti oli etorikoksibia saaneilla potilailla 0,67 (95 % luottamusväli 0,57; 0,77) ja diklofenaakkia saaneilla 0,97 (95 % luottamusväli 0,85; 1,10), joten suhteellinen riski on 0,69 (95 % luottamusväli 0,57; 0,83).

Vahvistettujen ylemmän ruoansulatuskanavan tapahtumien ilmaantuvuutta tarkasteltiin iäkkäiden potilaiden ryhmissä, ja niiden todettiin vähentyneen eniten ≥ 75 -vuotiaiden ikäryhmässä (etorikoksibia saaneilla potilailla 1,35 [95 % luottamusväli 0,94; 1,87] ja diklofenaakkia saaneilla 2,78 [95 % luottamusväli 2,14; 3,56] tapahtumaa sataa potilasvuotta kohti).

Vahvistettujen alemman ruoansulatuskanavan kliinisten tapahtumien (ohut- tai paksusuolen perforaatioiden, obstruktioiden tai verenvuotojen) esiintyvyydessä ei ollut merkitsevää eroa etorikoksibia ja diklofenaakkia saaneiden potilaiden välillä.

Maksan kohdistuvat vaikutukset MEDAL-ohjelmassa:

Etorikoksibihoitoon liittyi tilastollisesti merkitsevästi vähemmän maksan haittavaikutuksista johtuneita hoidon keskeyttämisistä kuin diklofenaakkihoitoon. Yhdistettyihin tuloksiin perustuvassa MEDAL-ohjelmassa 0,3 % etorikoksibia ja 2,7 % diklofenaakkia saaneista potilaista keskeytti hoidon maksan kohdistuneiden haittavaikutusten vuoksi. Ilmaantuvuus sataa potilasvuotta kohti oli etorikoksibia saaneilla potilailla 0,22 ja diklofenaakkia saaneilla 1,84 (p-arvo oli $< 0,001$, kun

etorikoksibia verrattiin diklofenaakkiin). Useimmat MEDAL-ohjelmassa todetut maksan haittavaikutukset eivät kuitenkaan olleet vakavia.

Muut turvallisuustiedot – tromboottiset sydän- ja verisuonitapahtumat

Muissa kliinisissä tutkimuksissa kuin MEDAL –ohjelman mukaisissa tutkimuksissa noin 3100 potilasta sai vähintään 60 mg etorikoksibia vuorokaudessa vähintään 12 viikon ajan. Vahvistettujen vakavien tromboottisten sydän- ja verisuonitapahtumien ilmaantuvuudessa ei havaittu eroa vähintään 60 mg etorikoksibia saaneiden potilaiden ja plaseboa tai muuta ei-steroidaalista tulehduskipulääkettä (ei naprokseenia) saaneiden potilaiden välillä. Tapahtumien ilmaantuvuus oli kuitenkin suurempi etorikoksibia saaneilla potilailla kuin 500 mg naprokseenia kahdesti vuorokaudessa saaneilla potilailla. Eräiden syklo-oksigenaasi 1:tä inhiboivien ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden ja syklo-oksigenaasi 2:n selektiivisten inhibiittoreiden välinen ero niiden trombosyyttien aggregaatiota estävässä vaikutuksessa saattaa olla kliinisesti merkitsevä hoidettaessa potilaita, joilla on suuri tromboembolioiden vaara. Selektiiviset COX 2 –estäjät vähentävät systeemisen (ja siten mahdollisesti endoteelisen) prostasyklinin muodostumista vaikuttamatta verihitaleiden tromboksaanisynteesiin. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole osoitettu.

Muut turvallisuustiedot – ruoansulatuskanavan tapahtumat

Kahdessa 12 viikon kestoisessa kaksoissokkoutetussa endoskopiautkimuksessa maha-pohjukaissuolihaavan ilmaantuvuus oli merkitsevästi pienempi potilailla, jotka olivat saaneet 120 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa, kuin potilailla, jotka olivat saaneet joko 500 mg naprokseenia kahdesti vuorokaudessa tai 800 mg ibuprofeenia kolmesti vuorokaudessa. Maha-pohjukaissuolihaavan ilmaantuvuus oli suurempi etorikoksibia saaneilla potilailla kuin plaseboa saaneilla potilailla.

Munuaisten toimintaa koskeva tutkimus – iäkkäät potilaat

Randomoituun, kaksoissokkoutettuun, plasebokontrolloituun rinnakkaisryhmätutkimukseen osallistui 60-85-vuotiaita henkilöitä, jotka olivat natriumdieetillä (200 mmol/vrk). Tutkimuksessa arvioitiin 15 vuorokautta kestäneen etorikoksibi- (90 mg), selekoksibi- (200 mg kahdesti vuorokaudessa), naprokseeni- (500 mg kahdesti vuorokaudessa) ja plasebohoidon vaikutusta virtsan natriumin eritykseen, verenpaineeseen ja muihin munuaisten toimintaa mittaaviin muuttujiin. Etorikoksibin, selekoksibin ja naprokseenin vaikutukset virtsan natriumin eritykseen olivat samanlaiset koko kahden viikon hoidon ajan. Kaikki aktiivivertailuaineet aiheuttivat systolisen verenpaineen kohoamisen verrattuna plaseboon. Etorikoksibihoitoon liittyi kuitenkin tilastollisesti merkitsevä verenpaineen nousu hoidon 14. päivänä verrattuna selekoksibiin ja naprokseeniin (keskimääräinen muutos systolisen verenpaineen lähtötasosta: etorikoksibi 7,7 mmHg, selekoksibi 2,4 mmHg, naprokseeni 3,6 mmHg).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu etorikoksibi imeytyy hyvin. Valmisteen absoluuttinen hyötyosuus on noin 100 %. Kun paastonneille aikuisille annettiin etorikoksibia 120 mg kerran vuorokaudessa ja lääkkeen pitoisuus oli saavuttanut vakaan tilan, huippupitoisuus plasmassa (geometrisen keskiarvo C_{max} = 3,6 mikrog/ml) todettiin noin yhden tunnin kuluttua (T_{max}) annoksen antamisesta. Pitoisuuskäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC_{0-24h}) geometrisen keskiarvo oli 37,8 mikrog•h/ml. Etorikoksibin farmakokinetiikka on lineaarinen käytetyllä annosalueella.

Ruoalla (runsasrasvainen ateria) ei ollut vaikutusta etorikoksibin imeytyvään osaan 120 mg:n annoksesta. Ruoka vaikutti etorikoksibin imeytymisnopeuteen: C_{max} -arvo pieneni 36 % ja T_{max} piteni kahdella tunnilla. Näitä havaintoja ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Kliinisissä lääketutkimuksissa etorikoksibi annosteltiin ruokailuista riippumattomasti.

Jakaantuminen

Kun etorikoksibin pitoisuus ihmisen plasmassa on 0,05-5 mikrog/ml, noin 92 % etorikoksibista on sitoutuneena plasman proteiineihin. Etorikoksibin vakaan tilan jakaantumistilavuus (V_{dss}) on noin 120 l.

Etorikoksibi läpäisee rotan ja kaniinin istukan sekä rotan veri-aivoesteen.

Metaboloituminen

Etorikoksibi metaboloituu voimakkaasti siten, että alle 1 % annoksesta erittyy muuttumattomana yhdisteenä virtsaan. Etorikoksibin merkittävintä metaboliareittiä 6'-hydroksimetyyli-johdannaiseksi katalysoivat sytokromi P-450 -isoentsyymit. Isoentsyymi 3A4 osallistuu etorikoksibin metaboliaan *in vivo*. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että isoentsyymeistä myös 2D6, 2C9, 1A2 ja 2C19 katalysoivat päämetaboliareittiä. Näiden isoentsyymien kvantitatiivisia osuuksia ei ole tutkittu *in vivo*.

Ihmisellä on tunnistettu viisi etorikoksibin metaboliittia. Etorikoksibin päämetaboliitti on 6'-karboksyylihappo-johdannainen, joka muodostuu 6'-hydroksimetyyli-johdannaisen edelleen hapettua. Näillä päämetaboliiteilla joko ei ole lainkaan mitattavissa olevaa aktiivisuutta, tai niillä on vain heikko syklo-oksigenaasi 2:ta inhiboiva aktiivisuus. Kumpikaan näistä metaboliiteista ei inhiboi syklo-oksigenaasi 1 -entsyymiä.

Eliminaatio

Kun terveille koehenkilöille annettiin laskimoon 25 mg radioaktiivisesti merkittyä etorikoksibia, 70 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ja 20 % ulosteiden mukana. Erittyneet yhdisteet olivat pääasiassa etorikoksibin metaboliitteja. Vähemmän kuin 2 % annoksesta erittyi muuttumattomana yhdisteenä.

Etorikoksibi poistuu elimistöstä lähes yksinomaan metaboloituneena virtsan mukana. Kun etorikoksibia annetaan 120 mg kerran vuorokaudessa, etorikoksibipitoisuus saavuttaa vakaan tilan seitsemässä vuorokaudessa. Kumulaatiosuhde on noin 2, jota vastaava puoliintumisaika on noin 22 tuntia. Laskimoon annetun 25 mg:n etorikoksibiannoksen arvioitu plasmapuhdistuma on noin 50 ml/min.

Farmakokinetiikka eri potilasryhmissä

Iäkkäät potilaat: Lääkkeen farmakokinetiikka on samankaltainen iäkkäillä (65-vuotiailla ja tätä vanhemmilla) ja nuoremmilla potilailla.

Sukupuoli: Etorikoksibin farmakokinetiikka on samankaltainen miehillä ja naisilla.

Maksan vajaatoiminta: Keskimääräinen AUC-arvo oli noin 16 % suurempi lievää maksan toimintahäiriötä (Child-Pugh -pistemäärä 5-6) sairastavilla potilailla, joille annettiin 60 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa, kuin saman annoksen saaneilla terveillä koehenkilöillä. Keskimääräinen AUC-arvo oli samaa luokkaa keskivaikeaa maksan toimintahäiriötä (Child-Pugh -pistemäärä 7-9) sairastavilla potilailla, joille annettiin 60 mg etorikoksibia **joka toinen päivä**, kuin terveillä koehenkilöillä, joille annettiin 60 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa. Etorikoksibin annosta 30 mg kerran vuorokaudessa ei ole tutkittu tällä potilasryhmällä. Vaikea-asteista maksan toimintahäiriötä (Child-Pugh -pistemäärä vähintään 10) sairastavilla potilailla ei ole tehty klinisiä eikä farmakokineettisiä etorikoksibitutkimuksia. (Ks. kohdat 4.2 ja 4.3.)

Munuaisten vajaatoiminta: Etorikoksibin farmakokinetiikka 120 mg:n kerta-annoksen jälkeen ei ollut merkittävästi erilainen keskivaikeaa tai vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja loppuvaiheeseen edennyttä munuaistautia sairastavilla hemodialyysipotilailla kuin terveillä koehenkilöillä. Hemodialyysin vaikutus lääkkeen poistumiseen oli merkityksetön (dialyysipuhdistuma noin 50 ml/min). (Ks. kohdat 4.3 ja 4.4.)

Lapsipotilaat: Etorikoksibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 12-vuotiailla lapsilla.

Nuorilla (n = 16; ikä 12-17 vuotta) tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa lääkkeen farmakokinetiikka oli samankaltainen 40-60 kg painavilla nuorilla, joille annettiin 60 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa, ja yli 60 kg painavilla nuorilla, joille annettiin 90 mg etorikoksibia kerran

vuorokaudessa, kuin aikuisilla, joille annettiin 90 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa. Etorikoksibin turvallisuutta ja tehokkuutta lapsipotilailla ei ole tutkittu (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa etorikoksibi ei ole osoittautunut genotoksiseksi. Etorikoksibilla ei ollut karsinogeenista vaikutusta hiiriin. Rotille kehittyi hepatosellulaarisia ja kilpirauhasen follikkelisolujen adenoomia, kun niille annettiin etorikoksibia noin kahden vuoden ajan vuorokausiannoksena, joka oli yli kaksinkertainen ihmisen vuorokausiannoksen (90 mg) aikaansaamaan systeemiseen altistukseen verrattuna. Näiden rotilla havaittujen hepatosellulaaristen ja kilpirauhasen follikkelisolujen adenoomien katsotaan johtuvan rotalle ominaisesta maksan sytokromi P-450 -entsyymien indusoitumisesta. Etorikoksibin ei ole todettu indusoivan ihmisen maksan sytokromi 3A -isoentsyymejä.

Rotilla etorikoksibin aiheuttama ruoansulatuskanavaan kohdistuva toksisuus lisääntyi annoksen kasvaessa ja altistuksen pidentyessä. Neljätoista viikkoa kestäneessä toksisuustutkimuksessa etorikoksibi aiheutti ruoansulatuskanavan haavaumia rotille annoksilla, joiden aikaansaama altistus oli suurempi kuin ihmisen terapeuttisen annoksen aikaansaama altistus. Myös 53- ja 106-viikkoisissa toksisuustutkimuksissa havaittiin ruoansulatuskanavan haavaumia etorikoksibialtistuksilla, jotka olivat verrattavissa ihmisellä terapeuttisella annoksella aiheutettuun altistukseen. Koirilla suuri etorikoksibialtistus aiheutti poikkeavuuksia munuaisissa ja ruoansulatuskanavassa.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa etorikoksibi ei ollut teratogeeninen rotalle annoksella 15 mg/kg/vrk (annos oli noin puolitoistakertainen 90 mg:n vuorokausiannoksen ihmisellä aikaansaamaan systeemiseen altistukseen verrattuna). Kaniineilla todettiin hoitoon liittyviä kardiovaskulaarisia epämuodostumia altistustasoilla, jotka olivat alle ihmisen vuorokausiannoksen (90 mg) aikaansaaman kliinisen altistuksen. Sikiöissä ei kuitenkaan havaittu etorikoksibihoitoon liittyviä ulkoisia tai luuston epämuodostumia. Rotilla ja kaniineilla implantaation jälkeinen kuolleisuus suureni annoksesta riippuen altistuksen ollessa puolitoistakertainen tai tätä suurempi ihmisen altistukseen verrattuna (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Imettävillä rotilla maitoon erittyvän etorikoksibin pitoisuus on noin kaksinkertainen verrattuna plasman etorikoksibipitoisuuteen. Kun imettävät rotat olivat saaneet etorikoksibia, poikasten paino laski.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Vedetön kalsiumvetyfosfaatti
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa.

Tabletin päällyste:

Karnaubavaha
Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini.

30 mg:n, 60 mg:n ja 120 mg:n tabletit sisältävät myös indigokarmiinilakkaa (E132) ja keltaista rautaoksidia (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Purkit: Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Läpipainopakkaukset: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

30 mg

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaus, jossa on 7 tai 28 tablettia.

60, 90 ja 120 mg

Alumiini/alumiini -läpipainopakkaus, jossa on 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 tai 100 tablettia.

Alumiini/alumiini -läpipainopakkaus (yksittäispakattu), jossa on 50 tai 100 tablettia.

Valkoinen, pyöreä HDPE-purkki, jossa on valkoinen polypropyleenisuljin. Purkit sisältävät 30 tablettia ja kaksi 1 gramman kuivauskapselia, tai 90 tablettia ja yhden 1 gramman kuivauskapselin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<ARCOXIA (ks. liite I)> 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
<ARCOXIA (ks. liite I)> 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
<ARCOXIA (ks. liite I)> 90 mg kalvopäällysteiset tabletit
<ARCOXIA (ks. liite I)> 120 mg kalvopäällysteiset tabletit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

etorikoksibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg etorikoksibia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60 mg etorikoksibia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 90 mg etorikoksibia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 120 mg etorikoksibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia (katso lisätietoja pakkausselosteesta).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 mg

7 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia

60 mg – 90 mg – 120 mg

2 kalvopäällysteistä tablettia
5 kalvopäällysteistä tablettia
7 kalvopäällysteistä tablettia
10 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
20 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)
100 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)
30 kalvopäällysteistä tablettia (HDPE-purkit)
90 kalvopäällysteistä tablettia (HDPE-purkit)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)
--

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA
--

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN
--

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

Purkit

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Läpipainopakkaukset

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

FOLIO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

< ARCOXIA (ks. liite I)> 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
<ARCOXIA (ks. liite I)> 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
<ARCOXIA (ks. liite I)> 90 mg kalvopäällysteiset tabletit
<ARCOXIA (ks. liite I)> 120 mg kalvopäällysteiset tabletit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

etorikoksibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

MSD

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
HDPE-PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

<ARCOXIA (ks. liite I)> 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
<ARCOXIA (ks. liite I)> 90 mg kalvopäällysteiset tabletit
<ARCOXIA (ks. liite I)> 120 mg kalvopäällysteiset tabletit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

etorikoksibi

2. ANTOTAPA

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia (HDPE-purkit)
90 kalvopäällysteistä tablettia (HDPE-purkit)

6. MUUTA

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

<ARCOXIA (ks. liite I)> 30 mg tabletti, kalvopäällysteinen
<ARCOXIA (ks. liite I)> 60 mg tabletti, kalvopäällysteinen
<ARCOXIA (ks. liite I)> 90 mg tabletti, kalvopäällysteinen
<ARCOXIA (ks. liite I)> 120 mg tabletti, kalvopäällysteinen

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

etorikoksibi

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä <ARCOXIA> on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät <ARCOXIA>a
3. Miten <ARCOXIA>a käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. <ARCOXIA>n säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ <ARCOXIA> ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

- <ARCOXIA> on yksi selektiivisten COX-2 (syklo-oksigenaasi-2-entsyymin) -estäjien ryhmään kuuluvista lääkkeistä. Nämä kuuluvat tulehduskipulääkkeiden ryhmään.
- <ARCOXIA> auttaa lievittämään kipua ja turvotusta (tulehdusta) nivelissä ja lihaksissa nivelrikkoa, nivelreumaa, selkärankareumaa ja kihtiä sairastavilla potilailla.

Mitä nivelrikko on?

Nivelrikko on nivelten sairaus, joka johtuu luiden päitä pehmustavan ruston asteittaisesta hajoamisesta. Se aiheuttaa turvotusta (tulehdusta), kipua, arkuutta, jäykkyyttä ja liikerajoitteisuutta.

Mitä nivelreuma on?

Nivelreuma on pitkäaikainen tulehdussairaus nivelissä. Se aiheuttaa kipua, jäykkyyttä, turvotusta ja lisääntyvää toimintakyvyn menetystä nivelissä sekä tulehdusta myös muualla elimistössä.

Mitä kihti on?

Kihti on sairaus, jolle on ominaista äkilliset, uusiutuvat erittäin kivuliaat tulehdukset ja punoitus nivelissä. Sen aiheuttaa mineraalikiteiden kertyminen niveliin.

Mitä selkärankareuma on?

Selkärankareuma on selkärangan ja suurten nivelten tulehduksellinen sairaus.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT <ARCOXIA>A

Älä käytä <ARCOXIA>a

- jos olet allerginen (yliherkkä) etorikoksibille tai <ARCOXIA>n jollekin muulle aineelle (ks. Muuta tietoa, kohta 6)
- jos olet allerginen tulehduskipulääkkeille, mukaan lukien asetyylisalisyylihappo ja COX-2-estäjät (ks. Mahdolliset haittavaikutukset, kohta 4)
- jos Sinulla on mahahaava tai ruoansulatuskanavan verenvuotoa
- jos Sinulla on vakava maksasairaus
- jos Sinulla on vakava munuaissairaus
- jos olet tai voit olla raskaana tai jos imetät (ks. 'Raskaus ja imettäminen')
- olet alle 16-vuotias
- jos Sinulla on tulehduksellinen suolistosairaus, kuten Crohnin tauti, haavainen paksusuolitulehdus tai muu paksusuolitulehdus
- jos Sinulla on todettu sydänsairaus, mukaan lukien sydämen vajaatoiminta (kohtalainen tai vaikea), rintakipua (angina pectoris) tai jos Sinulla on ollut sydäninfarkti tai aivohalvaus (mukaan lukien ohimenevä aivoverenkiertohäiriö eli 'TIA'), Sinulle on tehty sydämen ohitusleikkaus tai Sinulla on ääreisvaltimosairaus (huono verenkierto sääressä tai jaloissa, mikä johtuu ahtaista tai tukkeutuneista valtimoista). Etorikoksibi voi lisätä hieman sydäninfarktin ja aivohalvauksen vaaraa ja sen vuoksi niiden, joilla on jo ollut sydänsairauksia tai aivohalvaus, ei tulisi käyttää etorikoksibia
- jos Sinulla on korkea verenpaine, joka ei ole lääkityksellä hallinnassa (tarkista lääkäriltäsi tai terveydenhoitajalta, jos et ole varma, onko verenpaineesi hallinnassa).

Jos mielestäsi joku ylläolevista koskee Sinua, älä käytä tabletteja ennen kuin olet keskustellut lääkärisi kanssa.

Ole erityisen varovainen <ARCOXIA>n suhteen

<ARCOXIA> ei ehkä sovi Sinulle tai Sinun on ehkä oltava säännöllisessä seurannassa samalla kun käytät <ARCOXIA>a, jos joku alla olevista koskee Sinua:

- Sinulla on ollut mahahaava tai ruoansulatuskanavan verenvuotoa
- Sinulla on esim. pitkittyneestä oksentelusta tai ripulista johtuvaa nestevajausta
- Sinulla on nesteen kertymisestä johtuvaa turvotusta
- Sinulla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydäninfarkti tai muita sydänsairauksia
- Sinulla on ollut aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö
- Verenpaineesi on joskus ollut korkea. Varsinkin suuria annoksia käytettäessä <ARCOXIA> voi aiheuttaa joillekin potilaille verenpaineen kohoamista ja lääkärisi voi haluta tarkistaa verenpaineesi ajoittain
- Sinulla on ollut maksa- tai munuaissairaus
- Sinua hoidetaan infektion vuoksi. <ARCOXIA> voi peittää kuumeen, joka on merkki infektiosta.
- Olet raskautta suunnitteleva nainen
- Olet ikääntynyt (yli 65-vuotias)
- Sinulla on diabetes, korkea kolesterolitai tupakoit. Nämä voivat lisätä sydänsairauden vaaraa.

Jos et ole varma koskeeko joku ylläolevista Sinua, **keskustele lääkärisi kanssa ennen <ARCOXIA>n käyttöä**, varmistaaksesi sopiiko lääke Sinulle.

<ARCOXIA> on ikääntyneillä potilailla yhtä tehokas kuin nuoremmilla potilailla. Jos olet ikääntynyt (yli 65-vuotias), lääkärisi haluaa tarkkailla terveydentilaasi asianmukaisesti. Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa ikääntyneitä potilaita.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Heti kun aloitat <ARCOXIA>n käytön, lääkärisi voi joutua tarkistamaan, että lääkkeesi toimivat oikein, erityisesti jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- verenohennuslääkkeitä (antikoagulantteja), esim. varfariinia
- rifampisiinia (antibiootti)
- metotreksaattia (immuunijärjestelmän toimintaa hillitsevä lääke, jota käytetään usein myös nivelreuman hoitoon)
- ACE-estäjiä ja angiotensiinireseptorin salpaajia (verenpaine- ja sydämen vajaatoimintalääkkeitä), esim. enalapriilia, ramipriilia, losartaania ja valsartaania
- litiumia (lääke, jota käytetään tiettytyyppisen masennuksen hoitoon)
- diureetteja (nesteentorjuntalääkkeitä)
- siklosporiinia tai takrolimuusia (elimistön immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä)
- digoksiinia (sydämen vajaatoiminta- ja rytmihäiriölääke)
- minoksidiilia (verenpainelääke)
- salbutamolia tabletteina tai oraaliliuoksena (astmalääke)
- ehkäisytabletteja
- hormonikorvaushoitoa
- asetyylisalisyylihappoa (aspiriinia). Mahahaavan vaara on suurempi, jos käytät <ARCOXIA>a samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon kanssa.
 - <ARCOXIA>a voidaan käyttää pienten asetyylisalisyylihappoannosten kanssa. Älä lopeta sydäninfarktin tai aivohalvauksen estoon käytettyjen pienten asetyylisalisyylihappoannosten ottamista neuvottelematta lääkärisi kanssa
 - Älä käytä suuria asetyylisalisyylihappoannoksia tai muita tulehduskipulääkkeitä <ARCOXIA>n käytön aikana.

Raskaus ja imetys

<ARCOXIA>-tabletteja ei saa käyttää raskauden aikana. Jos olet tai epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta, älä käytä tabletteja. Jos tulet raskaaksi, lopeta tablettien käyttämien ja ota yhteys lääkäriisi. Jos olet epävarma tai tarvitset lisäohjeita, ota yhteys lääkäriisi.

Ei tiedetä, erittyykö <ARCOXIA> äidinmaitoon. Jos imetät tai aiot imettää, ota yhteys lääkäriisi ennen kuin aloitat <ARCOXIA>n käyttämisen. Älä imetä, jos käytät <ARCOXIA>a.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Joillakin potilailla on ilmoitettu esiintyneen huimausta ja uneliaisuutta <ARCOXIA>n käytön yhteydessä. Älä aja äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos koet huimausta tai uneliaisuutta.

Tärkeää tietoa <ARCOXIA>n sisältämisestä aineista

<ARCOXIA> sisältää laktoosia. Jos Sinulla on todettu jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen käyttämistä.

3. MITEN <ARCOXIA>A KÄYTETÄÄN

Käytä <ARCOXIA>a juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäritäsi tai apteekista, jos olet epävarma.

<ARCOXIA>-tabletteja ei tulisi antaa lapsille tai alle 16-vuotiaille nuorille.

Ota <ARCOXIA>-tabletit suun kautta kerran vuorokaudessa. <ARCOXIA> voidaan ottaa joko ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Älä ylitä sairautesi hoitoon suositeltuja annoksia. Lääkärisi haluaa keskustella hoidostasi ajoittain. On tärkeää, että käytät pienintä annosta, jolla kipusi pysyy hallinnassa. Sinun ei myöskään tulisi käyttää <ARCOXIA>a kauemmin kuin on välttämätöntä, koska sydäninfarktin ja aivohalvauksen vaara voi lisääntyä pitkittyneen hoidon myötä, etenkin suuria annoksia käytettäessä.

Nivelrikko

Suositteltu annos on 30 mg kerran vuorokaudessa. Annos voidaan tarvittaessa nostaa korkeintaan 60 mg:aan vuorokaudessa.

Nivelreuma

Suositteltu annos on 90 mg kerran vuorokaudessa.

Kihti

Suositteltu annos on 120 mg kerran vuorokaudessa, mitä annosta tulisi käyttää vain akuutin kipuvaiheen aikana ja enintään kahdeksan päivän ajan.

Selkärankareuma

Suositteltu annos on 90 mg kerran vuorokaudessa.

Potilaat, joilla on maksasairauksia

- Jos Sinulla on lievä maksasairaus, Sinun ei tulisi ottaa <ARCOXIA>a enempää kuin 60 mg vuorokaudessa
- Jos Sinulla on **keskivaikea** maksasairaus, Sinun ei tulisi ottaa <ARCOXIA>a enempää kuin 60 mg **joka toinen päivä** tai 30 mg vuorokaudessa

Jos otat enemmän <ARCOXIA>a kuin Sinun pitäisi

Älä koskaan ota tabletteja enempää kuin mitä lääkärisi on Sinulle määrännyt. Jos olet kuitenkin ottanut liian monta tablettia, ota heti yhteys lääkäriin.

Jos unohdat ottaa <ARCOXIA>n

On tärkeää ottaa lääkärin määräyksen mukainen annos. Jos kuitenkin unohdat ottaa annoksen, jatka lääkkeen käyttöä seuraavana päivänä ohjeen mukaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos Sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös <ARCOXIA> voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos Sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista, lopeta <ARCOXIA>n käyttö ja keskustele heti lääkärisi kanssa:

- hengästyminen, rintakipu tai nilkkojen turpoaminen, ilmaantuvat ensi kertaa tai pahenevat
- ihon ja silmien keltaisuus - nämä ovat maksasairauden oireita
- kova tai jatkuva mahakipu tai ulosteesi muuttuu mustaksi
- allerginen reaktio, johon voi liittyä iho-oireita, kuten haavaumia ja rakkalamuodostusta, kasvojen, huulien, kielen tai nielun turvotusta, mikä voi aiheuttaa hengitysvaikeuksia.

Seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä <ARCOXIA>-hoidon aikana:

Yleiset (esiintyy alle yhdellä 10:stä mutta vähintään yhdellä 100 potilaasta)

Väsymys ja heikkous, huimaus, päänsärky, flunssan kaltaiset oireet, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt, mahakipu tai mahavaivat, närästys, muutoksia maksasi toimintaa mittaavien verikokeiden tuloksissa, nesteen kertymisestä johtuva säärien ja/tai jalkojen turvotus, kohonnut verenpaine, sydämentykytys, mustelmataipumus.

Melko harvinaiset (esiintyy alle yhdellä 100:sta mutta vähintään yhdellä 1000 potilaasta)

Vatsan turvotus, rintakipu, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, aivohalvaus, ohimenevä

aivoverenkiertohäiriö (TIA), epänormaalit sydämenlyönnit (eteisvärinä), ylempien hengitysteiden infektio, korkea veren kaliumpitoisuus, muutoksia munuaisten toimintaa mittaavien virtsa- tai verikokeiden tuloksissa, suolen toiminnan muutokset mukaan lukien ummetus, suun kuivuminen, suun haavaumat, makuaistin häiriöt, maha-suolikanavan tulehdus, mahakatarri, mahahaava, huonovointisuus (oksentelu), ärtynyt paksusuoli, ruokatorven tulehdus, näön hämärtyminen, silmien ärsytys ja punoitus, nenäverenvuoto, korvien soiminen, huimaus, ruokahalun lisääntyminen tai väheneminen, painon nousu, lihaskrampit/kouristukset, lihaskipu/jäykkyys, unettomuus, uneliaisuus, puutuminen tai pistely, ahdistuneisuus, masennus, tarkkaavaisuuden heikkeneminen, hengästyneisyys, yskä, kasvojen turvotus, punastelu, ihottuma tai kutiava iho, virtsatietulehdus.

Harvinaiset (esiintyy alle yhdellä 1000:sta mutta vähintään yhdellä 10 000 potilaasta)

Alhainen veren natriumpitoisuus

Hyvin harvinaiset (esiintyy alle yhdellä 10 000 potilaasta)

Allergiset reaktiot (jotka voivat olla niin vakavia, että on syytä välittömästi ottaa yhteys lääkäriin) mukaan lukien nokkosihottuma, kasvojen, huulien, kielen ja/tai nielun turvotus, joka voi aiheuttaa hengitys- tai nielemisvaikeuksia, bronkospasmi (hengityksen vinkuminen tai hengenahdistus), vaikeat ihoreaktiot, mahan limakalvon tulehdus tai mahahaava, joka voi muuttua vakavaksi ja aiheuttaa verenvuotoa, maksan toimintahäiriöt, vakavat munuaissairaudet, voimakas verenpaineen kohoaminen, sekavuus, aistiharhat (hallusinaatiot).

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. <ARCOXIA>N SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä <ARCOXIA>a pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärää tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Purkit: Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Läpipainopakkaukset: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy apteekista käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä <ARCOXIA> sisältää

- Vaikuttava aine on etorikoksibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg, 60 mg, 90 mg tai 120 mg etorikoksibia.
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: kalsiumvetyfosfaatti (vedetön), kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti, mikrokiteinen selluloosa
Tabletin päällyste: karnaubavaha, laktoosimonohydraatti, hypromelloosi, titaanidioksidi (E 171), triasetiini. 30 mg:n, 60 mg:n ja 120 mg:n tabletit sisältävät myös indigokarmiinilakkaa (väriaine E 132) ja keltaista rautaoksidia (väriaine E 172).

<ARCOXIA>n kuvaus ja pakkauskoot

<ARCOXIA>-tableteista on saatavilla neljä vahvuutta:

30 mg:n kalvopäällysteiset tabletit ovat sinivihreitä, omenanmuotoisia, kaksoiskuperia, toisella puolella on merkintä 'ACX 30' ja toisella puolella '101'.

60 mg:n tabletit ovat tummanvihreitä, omenanmuotoisia, kaksoiskuperia, toisella puolella on merkintä 'ARCOXIA 60' ja toisella puolella '200'.

90 mg:n tabletit ovat valkoisia, omenanmuotoisia, kaksoiskuperia, toisella puolella on merkintä 'ARCOXIA 90' ja toisella puolella '202'.

120 mg:n tabletit ovat vaaleanvihreitä, omenanmuotoisia, kaksoiskuperia, toisella puolella on merkintä 'ARCOXIA 120' ja toisella puolella '204'.

Pakkauskoot:

30 mg

7 tai 28 tabletin läpipainopakkaus.

60, 90 ja 120 mg

2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 tai 100 tabletin läpipainopakkaukset; tai 30 ja 90 tabletin purkit.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

Alankomaat	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Belgia	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Bulgaria	ARCOXIA
Eesti	Arcoxia
Espanja	Arcoxia 30, 60, 90 y 120 mg comprimidos recubiertos con película
Irlanti	Arcoxia 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Islanti	Arcoxia
Iso-Britannia	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Italia	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg compresse rivestite con film
Itävalta	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg Filmdragerade tabletten
Kreikka	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg film-coated tablets
Kypros	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg
Latvia	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg un 120 mg apvalkotās tablets
Liettua	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg plėvele dengtos tabletės
Luxemburg	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg comprimés pelliculés
Malta	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Norja	Arcoxia
Portugali	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg comprimidos revestidos por película
Puola	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg tabletki powlekane
Ranska	Arcoxia 30 mg, comprimé pelliculé
Romania	ARCOXIA 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimate filmate
Ruotsi	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg filmdragerade tabletter
Saksa	ARCOXIA 30/60/90/120 mg Filmdragerade tabletten
Slovakia	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Slovenia	Arcoxia 30/60/90/120 mg filmsko obložene tablete
Suomi	Arcoxia 30, 60, 90 ja 120 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Tanska	Arcoxia

Tsekin tasavalta	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Unkari	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg filtabletta

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

LIITE IV
MYYNTELUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

MYYNTELUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

Kansalliset toimivaltaiset viranomaiset varmistavat, että myyntiluvan haltijat täyttävät seuraavat ehdot:

- Kaikille etorikoksibia määrääville terveydenhuollon ammattilaisille on lähetettävä terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu tietopaketti kansallisen käytännön mukaisesti. Tässä tietopaketissa terveydenhuollon ammattilaisille tulee ilmoittaa etorikoksibiin liittyvistä sydän- ja munuaisriskeistä. Tietopaketin on oltava lääkevalmistekomitean hyväksymän terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettaman tietopaketin mukainen.